

"2017, Año del Centenario de la Promulgación de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos"

COPIA CERTIFICADA

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia Exacta de - FORMATO DE SOLICITUD, DESCRIPCIÓN, REIVINDICACIONES,....- de la solicitud de PATENTE número -MX/a/2016/008646- presentado en este Organismo con fecha 29 de Junio de 2016.

Ciudad de México, 07 de Junio de 2017.

COORDINADOR DEPARTAMENTAL
DE ARCHIVO DE PATENTES

Ing. César Enrique Rodríguez Hernández

Arenal 53, Pueblo Santa María Tepepan, Del. Xochimilco, C.P. 16020, Ciudad de México

Observaciones	47	TOTAL DE HOJAS
Bajo protesta de decir verdad, manifiesto que los datos aquí consignados son ciertos.		
George Mier y Concha Segura	Ciudad de México, a 29 de junio de 2016	
Firma del solicitante o su apoderado	Lugar y fecha	



INSTITUTO MEXICANO DE
LA PROPIEDAD INDUSTRIAL
Dirección Divisional de Patentes

☒ Solicitud de Patente
☐ Solicitud de Registro de Modelo de Utilidad

☐ Solicitud de Registro de Diseño Industrial,
especifique cuál:
☐ Modelo Industrial ☐ Dibujo Industrial

Uso exclusivo Delegaciones y
Subdelegaciones de la Secretaría de
Economía y Oficinas Regionales del
IMPI

Sello

Folio de entrada

Fecha y hora de recepción

Solicitud Expediente: MX/a/2016/008646
Fecha: 29/JUN/2016 Hora: 15:48:34
Folio: MX/E/2016/045052 104491



Antes de llenar la forma lea las consideraciones generales al reverso

DATOS DEL (DE LOS) SOLICITANTE(S)

El solicitante es el inventor ☐

El solicitante es el causahabiente ☒

1) Nombre (s): ALPARIS, S.A. DE C.V.

2) Nacionalidad (es): Mexicana

3) Domicilio; calle, número, colonia y código postal: Lope de Vega No. 117, Piso 10, Colonia Chapultepec Morales, C.P. 11570

Población, Estado y País: México, D.F., México

4) Teléfono (clave): 5095 2050 al 2079

5) Fax (clave): 5095 2028

DATOS DEL (DE LOS) INVENTOR(ES)

6) Nombre (s): Juan Pablo SENOSIAIN PELÁEZ, Herbert HÖPFL, Jorge Guillermo DOMÍNGUEZ CHÁVEZ, Karina MONDRAGÓN VÁSQUEZ, Hugo MORALES ROJAS, Dea HERRERA RUIZ, Reyna REYES MARTÍNEZ y Javier HERNÁNDEZ ILLESCAS

7) Nacionalidad (es): El segundo inventor es alemán, los demás son mexicanos.

8) Domicilio; calle, número, colonia y código postal: Lago Silverio No. 177, Colonia Anáhuac, C.P. 11320

Población, Estado y País: México, D.F., México

10) Fax (clave):

DATOS DEL (DE LOS) APODERADO(S)

11) Nombre (s): Hedwig Adelheid Lindner López, Jorge Mier y Concha Segura, María Teresa Eljore Téllez y Ricardo Sanguino Ortiz

12) R G P:

13) Domicilio; calle, número, colonia y código postal: Insurgentes Sur 1605, Piso 20, Col. San José Insurgentes, Del. Benito Juárez, 03900,

Población, Estado y País: Distrito Federal, México

14) Teléfono (clave): 5095 2050 al 2079

15) Fax (clave): 5095 2028

16) Personas Autorizadas para oír y recibir notificaciones: Juan Rodrigo Pimentel Esquivel, Marina Janet Hurtado Cruz, Marcos Juárez Espino, Mauricio Caballero Gaiván, Francisco Javier Álvarez Rodríguez, Marcos Méndez Marín, Victoria Georgina Pimentel Esquivel, Daniel Mendoza Ruiz, Oscar José Salinas Díaz, Karla Fabiola Vázquez Domínguez, Arturo Camona Pérez, Juan Luis Espinosa Pérez, César Alvarado González, Efraín Olmedo Velázquez, David Guerrero Benítez y Eugenio Arochi De La Torre

17) Denominación o Título de la Invención:

NUEVAS FORMAS SÓLIDAS DE DESVENLAFAXINA

18) Fecha de divulgación previa

19) Clasificación Internacional

uso exclusivo del IMPI

Día Mes Año

21) Fecha de presentación

20) Divisional de la solicitud

Número

Figura jurídica

Día Mes Año

22) Prioridad Reclamada:
País

Fecha de presentación
Día Mes Año

No. de serie

Lista de verificación (uso interno)

No. Hojas

No. Hojas

☒ 1 Comprobante de pago de la tarifa
☒ 30 Descripción y reivindicación (es) de la invención
☒ 14 Dibujo (s) en su caso
☒ 1 Resumen de la descripción de la invención
☒ Documento que acredita la personalidad del apoderado

☒ 1 Documento de cesión de derechos
Constancia de depósito de material biológico
Documento (s) comprobatorio(s) de divulgación previa
Documento (s) de prioridad
Traducción
TOTAL DE HOJAS 47

Observaciones: Pago por la expedición de copias certificadas del documento original de poder que obra en el expediente No. MX/a/2013/006332 (10 hojas)
Bajo protesta de decir verdad, manifiesto que los datos asentados en esta solicitud son ciertos.

Jorge Mier y Concha Segura
Nombre y firma del solicitante o su apoderado

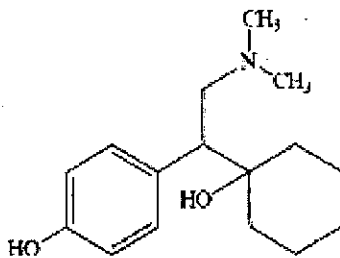
Ciudad de México, a 29 de junio de 2016
Lugar y fecha

NUEVAS FORMAS SOLIDAS DE DESVENLAFAXINA**CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a nuevas formas sólidas
5 amorfas y cristalinas de desvenlafaxina, también llamado O-
desmetilvenlafaxina o desmetilvenlafaxina, y a sus sales,
solvatos, hidratos y polimorfos de las mismas, así como a su
uso en la preparación de una composición farmacéutica útil para
el tratamiento de la depresión y/o inhibidor selectivo de la
10 reabsorción de serotonina y la norepinefrina así como a los
trastornos vasomotores asociados a la menopausia.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La desvenlafaxina es el principal metabolito activo de
15 venlafaxina, se denomina O-desmetilvenlafaxina o
desmetilvenlafaxina, es un inhibidor selectivo de la recaptura
de serotonina y noradrenalina (ISRSN), representado por la
siguiente fórmula estructural:



20 Desvenlafaxina (DSV), nombre químico (±)-1-[2-(
dimetilamino)-1-(4-hidroxifenil)etil]ciclohexanol, así como

sus sales farmacéuticamente aceptables, fueron descritas primeramente en la patente US4535186.

La Desvenlafaxina base libre también puede nombrarse como Desvenlafaxina base, pura o neutra. Desvenlafaxina se administra por vía oral, principalmente como sal de succinato, para el tratamiento de la depresión y para los trastornos vasomotores asociados a la menopausia. Preferentemente se administra como preparaciones de liberación modificada.

La dosis usada va desde 50mg hasta 400mg al día, preferentemente una vez al día. Las dosis altas de 400mg al día podrían estar asociadas con efectos adversos.

Dosis entre 100mg a 200mg diarios no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa.

Existen documentos de patente que describen el proceso de obtención de desvenlafaxina y sus sales, métodos de purificación de la misma y composiciones farmacéuticas, pero ninguno de ellos se refiere a las NFS de desvenlafaxina descritas en la presente invención.

El documento de patente WO2000032555 (US6197828) de Sepracor describe a desvenlafaxina como base también conocida como base libre, neutra o pura.

Los documentos WO2002064543 (US6673838) de Wyeth, y WO2000059851 (US8269040) de Sepracor se refieren al producto O-desmetilvenlafaxina succinato.

Los documentos US2011082213 de Lek Pharma; WO2010060390 y WO2011006455 de Zenti-Va, describen la obtención de desvenlafaxina y/o sales como D-glucuronato monohidrato, ácido orotico, entre otras.

Los documentos WO2009138234 de KRKA Tovarna y US8481596 de Lupin Ltd, describen procesos de obtención de desvenlafaxina usando ácido p-toluensulfónico y ácido benzoico.

El documento WO2009053840 (US2011046231) de Actavis Group PTC, describe sales de desvenlafaxina seleccionadas de sales de oxalato, benzoato y lactato con sales de adición de ácido clorhídrico, sulfúrico, toluensulfónico, entre otros.

El documento US20090246284 Actavis Group describe un cocrystal que comprende orto-desmetilvenlafaxina y ácido succínico.

El documento US20130028937 de Esteve Laboratories se refiere a un cocrystal de venlafaxina y celecoxib.

En el estado de la técnica no se localizaron documentos que se refieran a la obtención de nuevas formas sólidas de desvenlafaxina con ácido hidroxibenzoico; por ejemplo ácido 3-hidroxibenzoico (3-HB), ácido 3,4-dihidroxibenzoico (3,4-DHB) ni ácido 3,4,5-trihidroxibenzoico (3,4,5-THB), entre otros.

Durante el proceso de obtención de nuevas formas sólidas se puede pensar en una gran cantidad de combinaciones con posibles coformadores, sin embargo solo algunas de esas combinaciones generan una forma sólida estable, tal como se demuestra en la descripción de la presente solicitud.

25

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a nuevas formas sólidas (NFS) de desvenlafaxina (DSV), que tienen una calidad constante y que pueden presentar propiedades fisicoquímicas mejoradas tal

es el caso de la estabilidad física y química, mejores propiedades de flujo y una velocidad de disolución modificada.

En la presente invención, el término "nuevas formas sólidas" (NFS) se refiere a cualquier material sólido (fase) que presenta interacciones intermoleculares entre al menos dos entidades moleculares independientes, en cualquier relación estequiométrica, en donde al menos una de las entidades moleculares independientes es una entidad farmacéutica.

Estas nuevas formas sólidas contienen por lo menos una molécula terapéutica también denominado fármaco, en este caso desvenlafaxina, y un contra-ión o coformador farmacéuticamente aceptable.

En la presente invención las nuevas formas sólidas (NFS) de desvenlafaxina (DSV) se obtienen al combinar el fármaco química o físicamente con coformadores. Los coformadores utilizados en la presente invención poseen uno o más grupos hidroxilo y carboxilo, que pueden formar nuevas moléculas o complejos a través de interacciones iónicas, puentes de hidrógeno y/o enlaces de Van der Waals con desvenlafaxina o con otros principios activos que tengan características estructurales similares, como venlafaxina u otra cicloalcano etilamina.

En la presente invención los coformadores utilizados son:

Ácido 2-hidroxibenzoico o 2-HB u o-HB;

Ácido 3-hidroxibenzoico o 3-HB o *m*-HB;

Ácido 4-hidroxibenzoico o 4-HB o *p*-HB, también llamado ácido salicílico.

Ácido 2,3-dihidroxibenzoico o 2,3-DHB o ácido hipogálico

Ácido 2,4-dihidroxibenzoico o 2,4-DHB o ácido β -resorcílico

Ácido 2,5-dihidroxibenzoico o 2,5-DHB o ácido gentísico

Ácido 2,6-dihidroxibenzoico o 2,6-DHB o ácido γ -resorcílico

Ácido 3,4-dihidroxibenzoico o 3,4-DHB o ácido
protocatecuico

5 Ácido 3,5-dihidroxibenzoico o 3,5-DHB o ácido α -resorcílico

Ácido 3,4,5-trihidroxibenzoico o 3,4,5-THB o ácido gálico.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

10 Las siguientes figuras ilustran la caracterización de las
NFS de desvenlafaxina por espectroscopia IR, difracción de
rayos X de polvos (DRXP) y análisis calorimétrico DSC-TGA.

Figura 1A. Espectro de IR de: a) Desvenlafaxina neutra, b)
Nueva fase sólida amorfa Desvenlafaxina-ácido 3-
15 hidroxibenzoico, y c) ácido 3-hidroxibenzoico.

Figura 1B. Espectro de IR de: a) Desvenlafaxina neutra, b)
Ácido 3,4-dihidroxibenzoico, y c) Nueva fase sólida amorfa de
Desvenlafaxina- ácido 3,4-dihidroxibenzoico.

Figura 1C. Espectro de IR de: a) Desvenlafaxina neutra, b)
20 Nueva fase sólida amorfa de Desvenlafaxina-Ácido 3,4,5-
trihidroxibenzoico y c) Ácido 3,4,5-trihidroxibenzoico.

Figura 2A. Difractogramas de Rayos X de: a) Desvenlafaxina
neutra, b) Nueva fase sólida amorfa de Desvenlafaxina-Ácido 3-
Hidroxibenzoico y c) Ácido 3-hidroxibenzoico.

25 Figura 2B. Difractogramas de Rayos X de: a) Desvenlafaxina
neutra, b) Nueva fase sólida amorfa de Desvenlafaxina-Ácido
3,4-dihidroxibenzoico y c) Ácido 3,4-dihidroxibenzoico.

Figura 2C. Difractogramas de Rayos X de: a) Desvenlafaxina neutra, b) Nueva fase sólida amorfa de Desvenlafaxina-Ácido 3,4,5-trihidroxibenzoico y c) Ácido 3,4,5-trihidroxibenzoico.

Figura 3A. Análisis calorimétrico DSC-TGA de la Nueva fase sólida amorfa de Desvenafaxina-Ácido 3-hidroxibenzoico.

Figura 3B. Análisis calorimétrico DSC-TGA de la Nueva fase sólida amorfa de Desvenafaxina-Ácido 3,4-dihidroxibenzoico.

Figura 3C. Análisis calorimétrico DSC-TGA de la Nueva fase sólida amorfa de Desvenafaxina-Ácido 3,4,5-trihidroxibenzoico.

Figura 4A. Comparación de los perfiles de velocidad de disolución en: a) Buffer de fosfatos (pH=6.8), b) Buffer de Acetatos (pH=4.8) y c) Solución de HCl pH 1.2, de Desvenlafaxina neutra (línea con cuadros (■)), nueva fase sólida amorfa de Desvenlafaxina-Ácido 3,4-dihidroxibenzoico (línea con círculos (●)) y la mezcla física de Desvenlafaxina con Ácido 3,4-dihidroxibenzoico (línea con triángulos (▲)).

Figura 4B. Comparación de los perfiles de velocidad de disolución en: a) Buffer de fosfatos (pH=6.8), b) Buffer de Acetatos (pH=4.8) y c) Solución de HCl pH 1.2, de Desvenlafaxina neutra (línea con cuadros (■)), la nueva fase sólida amorfa de Desvenlafaxina-Ácido 3,4,5-trihidroxibenzoico (línea con círculos (●)) y la mezcla física de Desvenlafaxina con Ácido 3,4,5-trihidroxibenzoico (línea con triángulos (▲)).

Figura 4C. Comparación de los perfiles de velocidad de disolución en: a) Buffer de fosfatos (pH=6.8), b) Buffer de Acetatos (pH=4.8) y c) Solución de HCl pH 1.2, de la nueva fase sólida amorfa de Desvenlafaxina-Ácido 3-hidroxibenzoico (línea

con círculos (●)) y la mezcla física de Desvenlafaxina con Ácido 3-hidroxibenzoico (línea con triángulos (▲)).

Figura 5A. Difractogramas de polvos obtenidos de la prueba de estabilidad para: a) Desvenlafaxina neutra, b) coformador 5 Ácido 3,4,5-trihidroxibenzoico, c) la nueva fase sólida amorfa de Desvenlafaxina-Ácido 3,4,5-trihidroxibenzoico inicial, d) fase amorfa sometida a 45°C en seco y e) fase amorfa sometida a 50°C en seco.

Figura 5B. Difractogramas de polvos obtenidos de la prueba 10 de estabilidad para: a) Desvenlafaxina neutra, b) coformador Ácido 3-hidroxibenzoico, c) la nueva fase sólida amorfa de Desvenlafaxina-Ácido 3-hidroxibenzoico inicial, d) fase amorfa sometida a 45°C en seco y e) fase amorfa sometida a 50°C en seco.

Figura 5C. Difractogramas de polvos obtenidos de la prueba 15 de estabilidad para: a) Desvenlafaxina neutra, b) coformador Ácido 3,4-dihidroxibenzoico, c) Nueva fase sólida amorfa de Desvenlafaxina-Ácido 3,4-Dihidroxibenzoico inicial, d) fase amorfa sometida a 45°C en seco, e) fase amorfa sometida a 50°C 20 en seco y f) fase amorfa sometida a 40°C con 75% de humedad relativa.

Figura 6A. Difractograma de rayos X de polvos de la nueva fase sólida amorfa de Desvenlafaxina-Ácido 3,4,5-trihidroxibenzoico obtenida en Metanol.

Figura 6B. Difractograma de rayos X de polvos de la nueva 25 fase sólida amorfa de Desvenlafaxina-Ácido 3,4,5-trihidroxibenzoico obtenida en Etanol.

Figura 7. Difractograma de Rayos X en polvos de nueva fase sólida cristalina de Desvenlafaxina-Ácido 3,4-dihidroxibenzoico.

Figura 8. Análisis termogravimétrico de la nueva fase sólida cristalina de Desvenlafaxina-Ácido 3,4-dihidroxibenzoico.

Figura 9. Estructura cristalina obtenida por difracción de rayos X de monocristal para la nueva fase sólida cristalina de Desvenlafaxina-Ácido 3,4-dihidroxibenzoico.

Figura 10. Difractograma de Rayos X de nueva fase sólida cristalina de Desvenlafaxina-Ácido 2,4-dihidroxibenzoico.

Figura 11. Análisis termogravimétrico de la nueva fase sólida cristalina de Desvenlafaxina-Ácido 2,4-dihidroxibenzoico.

Figura 12. Estructura cristalina obtenida por difracción de rayos X de monocristal para la nueva fase sólida cristalina de Desvenlafaxina-Ácido 2,4-dihidroxibenzoico.

Figura 13. Gráfica de Disolución de la nueva fase sólida cristalina de Desvenlafaxina-Ácido 3,4-dihidroxibenzoico a pH de 1.2, 4.5 y 6.8.

Figura 14. Perfil de disolución en solución de HCl (pH 1.2, 37°C, 50 rpm, n=3, $\pm$ DE) de la nueva fase sólida cristalina de Desvenlafaxina-Ácido 3,4-dihidroxibenzoico (DSV:3,4-DHB cristalina), y comparación con la nueva fase sólida amorfa de Desvenlafaxina-Ácido 3,4-dihidroxibenzoico (DSV:3,4-DHB amorfa), la nueva fase sólida cristalina Desvenlafaxina-Ácido 2,4-dihidroxibenzoico (DSV:2,4-DHB cristalina), Desvenlafaxina (DSV) y Desvenlafaxina succinato (DSV Succinato).

Figura 15. Perfil de disolución en buffer de acetatos (pH 4.5, 37°C, 50 rpm, n=3, $\pm$ DE) de la nueva fase sólida cristalina de Desvenlafaxina-Ácido 3,4-dihidroxibenzoico (DSV:3,4-DHB cristalina), y comparación con la nueva fase sólida amorfa de Desvenlafaxina-Ácido 3,4-dihidroxibenzoico (DSV:3,4-DHB amorfa), la nueva fase sólida cristalina Desvenlafaxina-Ácido 2,4-dihidroxibenzoico (DSV:2,4-DHB cristalina), Desvenlafaxina (DSV) y Desvenlafaxina succinato (DSV Succinato).

Figura 16. Perfil de disolución en buffer de fosfatos (pH 6.8, 37°C, 50 rpm, n=3, $\pm$ DE) de la nueva fase sólida cristalina de Desvenlafaxina-Ácido 3,4-dihidroxibenzoico (DSV:3,4-DHB cristalina), y comparación con la nueva fase sólida amorfa de Desvenlafaxina-Ácido 3,4-dihidroxibenzoico (DSV:3,4-DHB amorfa), la nueva fase sólida cristalina Desvenlafaxina-Ácido 2,4-dihidroxibenzoico (DSV:2,4-DHB cristalina), Desvenlafaxina (DSV) y Desvenlafaxina succinato (DSV Succinato).

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención describe detalladamente la obtención de nuevas formas solidas de DSV, amorfas y cristalinas, partiendo de DSV neutra y la interacción con los coformadores seleccionados. Los coformadores propuestos de ácidos hidroxibenzóicos presentan un pKa que va desde 1.2 a 4.5.

Nuevas Formas Sólidas Amorfas

En la presente invención se muestra la formación de nuevas fases sólidas (NFS) amorfas estables como son Desvenlafaxina-Ácido 3,4,5-trihidroxibenzoico (DSV:3,4,5-THB), Desvenlavaxina-Ácido 3,4-dihidroxibenzoico (DSV:3,4-DHB) y Desvenlafaxina-Ácido 3-hidroxibenzoico (DSV:3-HB).

En la presente invención se exhiben las NFS amorfas formadas a partir de un inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina y noradrenalina (desvenlafaxina o DSV) y un co-
formador X: en donde X posee uno o varios grupos hidroxilo y un carboxilo, y puede formar una nueva entidad química a través de interacciones iónicas o fuerzas intermoleculares como puentes de hidrógeno y/o enlaces de van der Waals; así como los solvatos, hidratos y/o polimorfos de DSV:X. El coformador X se
selecciona de: Ácido 2-hidroxibenzoico (2-HB), Ácido 3-hidroxibenzoico (3-HB), Ácido 4-hidroxibenzoico (4-HB), Ácido 2,3-dihidroxibenzoico (2,3-DHB), Ácido 2,4-dihidroxibenzoico (2,4-DHB), Ácido 2,5-dihidroxibenzoico (2,5-DHB), Ácido 2,6-dihidroxibenzoico (2,6-DHB), Ácido 3,4-dihidroxibenzoico (3,4-DHB), Ácido 3,5-dihidroxibenzoico (3,5-DHB) y ácido 3,4,5-trihidroxibenzoico (3,4,5-THB).

Cada nueva fase sólida se caracteriza por difracción de rayos X de polvos, espectroscopia Infrarroja, Raman y análisis térmico por calorimetría diferencial de barrido y análisis termogravimétrico.

El siguiente ejemplo no es limitativo del proceso de obtención de nuevas formas sólidas amorfas.

- a) Disolver una mezcla estequiométrica fármaco-coformador 1:1 en disolvente polar seleccionado por ejemplo de metanol, etanol, etanol 96°, acetona y mezclas de los mismos.
- b) La mezcla se coloca en un rotavapor en baño a 70-80°C para su evaporación asistida con bomba de vacío, hasta la completa evaporación del disolvente.
- c) El calentamiento se mantiene a presión reducida para asegurar la completa evaporación del disolvente.
- d) El sólido resultante se extrae del recipiente y se guarda en viales cerrados para su completa caracterización.

Resultados y caracterización

Se realizó un análisis visual de las NFS obtenidas a partir de desvenlafaxina con los diversos coformadores. En algunos casos se obtienen sólidos espumosos secos y manejables, y en otros casos se producen semisólidos de aspecto untuoso y poco manejable, como se detalla en la Tabla 1.

Tabla 1. NFS y su apariencia después de su síntesis

Nueva forma Sólida	Apariencia de amorfos	Nueva forma Sólida	Apariencia de amorfos
DSV:2-HB	Semisólido	DSV:2,5-DHB	Semisólido
DSV:3-HB	Sólido espumoso	DSV:2,6-DHB	Semisólido
DSV:4-HB	Semisólido	DSV:3,4-DHB	Sólido espumoso
DSV:2,3-DHB	Sólido espumoso	DSV:3,5-DHB	Semisólido
DSV:2,4-DHB	Semisólido	DSV:3,4,5-THB	Sólido espumoso

Caracterización NFS amorfas por Espectroscopia de Infrarrojo

La espectroscopia de infrarrojo es sensible a la formación de fuerzas intermoleculares como el puente de hidrógeno y la formación de pares iónicos, siendo una herramienta importante en la determinación de NFS.

Se obtuvieron espectros de IR para: a) DSV neutra, b) Nueva fase solida (DSV:coformador) y c) coformador utilizado. Las Figuras 1A, 1B y 1C muestran los espectros IR de las NFS (materias primas y producto) con ácido 3-hidroxibenzoico, ácido 3,4-dihidroxibenzoico y 3,4,5-trihidroxibenzoico, respectivamente. Para cada uno de estos espectros, el inciso a) corresponde al espectro de desvenlafaxina neutra, el inciso b) corresponde al espectro de la NFS, y el inciso c) corresponde al espectro del coformador.

Como se puede observar en las Figuras 1A, 1B y 1C, el espectro de infrarrojo de las NFS es diferente de la superposición de los espectros de los materiales de partida, pero contiene bandas similares a las de DSV base y del coformador. Además, el espectro correspondiente a las NFS contiene bandas IR notablemente más anchas que las respectivas materias primas cristalinas, lo que sugiere la formación de sólidos amorfos. En los espectros IR también se observan desplazamientos de las bandas, por ejemplo las del grupo carbonilo (ν C=O) del coformador que aparecen en la región de 1621-1705 cm^{-1} se observa un corrimiento a longitudes de onda de 1548-1614 cm^{-1} , que son desplazamientos característicos de carboxilatos, lo que sugiere la formación de sales amorfas.

Caracterización de NFS amorfas por Difracción de Rayos X de polvos (DRXP)

Para los análisis por DRXP las especificaciones fueron:
5 radiación de cobre $K\alpha$ ($\lambda=1.541 \text{ \AA}$) con voltaje de operación 300KV y 10 mA.

De los análisis realizados, es evidente la pérdida de cristalinidad en los sólidos obtenidos, lo que confirma la formación de NFS amorfas. Las Figuras 2A, 2B y 2C muestran los
10 difractogramas de Rayos X de las NFS (materias primas y producto) obtenidas con ácido 3-hidroxibenzoico, ácido 3,4-dihidroxibenzoico y 3,4,5-trihidroxibenzoico, respectivamente. Para cada una de estas figuras, el difractograma identificado con el inciso a) (parte inferior de la gráfica) corresponde a
15 desvenlafaxina neutra; el difractograma del inciso b) (parte media de la gráfica) corresponde a la nueva fase sólida; y el difractograma del inciso c) (parte superior de la gráfica) corresponde al coformador.

Como se puede observar en las Figuras 2A-2C, el
20 difractograma de las NFS es diferente de la superposición de los espectros de los materiales de partida, DSV y el coformador.

Caracterización de NFS amorfa por Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) y análisis termogravimétrico (TGA)

25 Las Figuras 3A, 3B y 3C muestran los resultados del análisis calorimétrico DSC-TGA de las NFS con ácido 3-hidroxibenzoico, ácido 3,4-dihidroxibenzoico y 3,4,5-

014

trihidroxibenzoico, respectivamente. Como se puede observar, el análisis por DSC muestra ausencia de puntos de fusión tal como se reporta para sólidos amorfos. En éstos se observan transiciones vítreas alrededor de 50°C. No se observa el proceso de cristalización ni puntos de fusión. En el análisis por TGA se observa una pérdida de masa a aproximadamente 150°C que corresponde a la pérdida del fármaco y del coformador.

10 Pruebas de solubilidad y velocidad de disolución de la nueva forma Solida amorfa

Las pruebas de solubilidad no se pudieron determinar puesto que las NFS amorfas obtenidas son muy solubles y se requiere una cantidad muy grande para saturar la solución. Por ejemplo para la NFS de DSV:3,4,5-THB se adicionaron 200 mg a 200 µl y no se satura la disolución, lo que se observa es la formación de un gel denso pero no se forma un precipitado.

Las pruebas de velocidad de disolución se realizaron en medios acuosos, en equipo Wood con pastillas de 150 mg a 37°C a 50 rpm en diferentes medios de disolución como se exhibe en las Tablas 2 y 3.

Tabla 2. Resultado de disolución de las NFS

Medio de disolución	pH	Rango, Velocidad de disolución NFS respecto de DSV
Buffer de fosfato	pH 6.8	11 a 18 veces mayor
Buffer de acetato	pH 4.5	4 a 5 veces mayor
Buffer de HCl	pH 1.2	1.2 a 1.5 veces menor

Tabla 3. Constantes de velocidad de disolución (mg/cm²·min)

pH	DSV:3-HB	DSV:3,4-DHB NFS amorfa/MF*	DSV:3,4,5-THB NFS amorfa/MF*	DSV
1.2	5.8	4.4/3.9	5.4/3.8	6.9
4.5	6.1	5.0 /2.8	6.1/4.3	1.2
6.8	5.4	5.7/5.0	9.0/4.9	0.5
agua	3.8	2.3	1.6	0.0

* MF. Mezcla física

Las figuras 4A, 4B y 4C exhiben perfiles de velocidad de disolución a diferentes pH.

La figura 4A exhibe la comparación de los perfiles de velocidad de disolución en a) Buffer de fosfatos (pH=6.8), b) Buffer de acetatos (pH=4.8) y c) Solución saturada de HCl (pH=1.2) para la desvenlafaxina base (línea con cuadro (■)), la nueva fase sólida amorfa de Desvenlafaxina-Ácido 3,4-dihidroxibenzoico (línea con círculo (●)) y la mezcla física Desvenlafaxina-Ácido 3,4-dihidroxibenzoico (línea con triángulo (▲)).

La figura 4B exhibe la comparación de los perfiles de velocidad de disolución en: a) Buffer de fosfatos (pH=6.8), b) Buffer de acetatos (pH=4.8) y c) Solución saturada de HCl (pH=1.2) para Desvenlafaxina base (línea con cuadro (■)), la nueva fase sólida amorfa de Desvenlafaxina-Ácido 3,4,5-trihidroxibenzoico (línea con círculo (●)) y la mezcla física de Desvenlafaxina-Ácido 3,4,5-Trihidroxibenzoico (línea con triángulo (▲)).



La figura 4C muestra los perfiles de velocidad de disolución en: a) Buffer de fosfatos (pH=6.8), b) Buffer de acetatos (pH=4.8) y c) Solución saturada de HCl (pH=1.2) para la NFS amorfa de Desvenlafaxina-Ácido 3-hidroxibenzoico (línea con circulo (●)) y la mezcla física de Desvenlafaxina-Ácido 3-hidroxibenzoico (línea con triángulo (▲)).

A partir de las figuras 4A, 4B y 4C puede notarse que las NFS amorfas con Ácido 2-hidroxibenzoico, 3,4-dihidroxibenzoico y Ácido 3,4,5-trihidroxibenzoico muestran una mayor velocidad de disolución con respecto a DSV neutra.

Durante la pruebas de velocidad de disolución se observó que DSV tiene una fuerte dependencia del pH del medio de disolución; DSV mostró una diferencia de velocidad 14 veces mayor en pH 1.2 que en pH de 6.8, sin embargo la NFS de DSV:3,4-DHB presenta una menor o casi nula diferencia en las velocidades de disolución en diferentes medios de disolución (Figura 4a).

Pruebas de estabilidad física indicativa

Las NFS amorfas obtenidas de DSV:3-HB, DSV:3,4-DHB y DSV:3,4,5-THB se sometieron a pruebas de estabilidad física, en donde las NFS se sometieron a temperaturas de 45 y 50 °C en seco (sin humedad) y a 40°C, 75% de humedad por 30 días. Las NFS se caracterizaron por difracción de rayos X de polvos y los difractogramas se muestran en las Figuras 5A-5C.

La Figura 5A muestra los difractogramas de polvos obtenidos de la prueba de estabilidad para: a) desvenlafaxina base; b) coformador 3,4,5-THB; c) NFS DSV:3,4,5-THB inicial; d)

017

NFS DSV:3,4,5-THB sometida a 45°C en seco; y e) NFS DSV:3,4,5-THB sometida a 50°C en seco.

La Figura 5B muestra los difractogramas de polvos obtenidos de la prueba de estabilidad para: a) desvenlafaxina base; b) coformador 3-HB; c) NFS DSV:3-HB inicial; d) NFS DSV:3-HB sometida a 45°C en seco; y e) NFS DSV:3-HB sometida a 50°C en seco.

La Figura 5C muestra los difractogramas de polvos obtenidos de la prueba de estabilidad para: a) desvenlafaxina base; b) coformador 3,4-DHB; c) NFS DSV:3,4-DHB inicial; d) NFS DSV:3,4-DHB sometida a 45°C en seco; e) NFS DSV:3,4-DHB sometida a 50°C en seco; y f) NFS DSV:3,4-DHB sometida a 40°C con 75% de humedad relativa.

De las muestras sometidas a 40°C y 75% de humedad, solo fue posible la caracterización por difracción de rayos X de la NFS DSV:3,4-DHB (Figura 5C), ya que las otras formas sólidas se hidrataron. Por esta razón en las Figuras 5A y 5B no se observan los espectros correspondientes.

Se verificó que utilizando etanol como medio de disolución, como alternativa a metanol, se obtuviera la misma fase. En las Figuras 6A y 6B se pueden observar Diffractogramas de rayos X de polvos de la nueva forma sólida amorfa DSV-3,4,5-THB obtenida en metanol y etanol, respectivamente. En estos gráficos se puede confirmar la reproducibilidad de los procesos de obtención de las NFS DSV-3,4,5-THB.

Nuevas fases Sólidas Cristalinas

En la presente invención se exhiben NFS cristalinas formadas a partir de DSV y un coformador X, en donde X posee uno o varios grupos hidroxilo y un carboxilo y puede formar la nueva entidad a través de interacciones iónicas o fuerzas intermoleculares como puentes de hidrógeno y/o enlaces de van der Waals; así como los solvatos, hidratos y/o polimorfos de DSV:X. El coformador X se selecciona de: 2-HB, 3-HB, 4-HB, 2,3-DHB, 2,4-DHB, 2,5-DHB, 2,6-DHB, 3,4-DHB, 3,5-DHB, y 3,4,5-THB.

El siguiente es un ejemplo no limitativo del proceso de obtención de nuevas formas sólidas cristalinas.

a) Disolver en una relación estequiométrica 1:1 DSV con el coformador, por ejemplo 3,4-DHB, en un disolvente polar seleccionado de etanol, etanol 96°C, acetona y mezclas de los mismos.

b) La mezcla se coloca en un matraz con medios de agitación, por ejemplo, propelas, aspas o lo similar, se calienta en baño María a 60°C por 20 - 30 minutos hasta alcanzar una solución homogénea.

c) Transcurrido el tiempo de mezclado, el disolvente se evapora a vacío manteniendo la agitación constante (140 rpm) y un calentamiento entre 65 y 70°C. El tiempo de secado es de entre 4 y 6 horas.

El proceso mencionado fue usado para producir diferentes cantidades de la NFS de 3,4-DHB, 2.5 g, 5 g, 10 g y 100 g entre otras cantidades.

Síntesis de la NFS cristalina de DSV por el método de slurry

Se hicieron variaciones al método de síntesis de la nueva forma sólida cristalina con 3,4-DHB empleando el método de slurry. Para ello, se partió de una mezcla de DSV y 3,4-DHB (proporción estequiométrica 1:1) con pequeñas cantidades de disolvente polar (por ejemplo 5 mL de etanol al 96%) bajo agitación (por ejemplo 150 rpm) a temperatura ambiente.

El sistema de reacción se realizó con un matraz de 3 bocas (sistema cerrado). Después de 6 horas de agitación bajo las condiciones anteriores, el disolvente remanente fue eliminado al vacío por un periodo de 4 horas, manteniendo un baño a temperatura de 50°C. Durante el tiempo de reacción se tomaron muestras de la mezcla sólida en los siguientes tiempos: 30 min, 1 h, 2 h, 6 h. Se detectó que la NFS estaba completa desde los 30 minutos de iniciada la reacción. Por lo anterior se estableció como tiempo de reacción 2 horas.

Los procesos de obtención desarrollados fueron reproducidos para la obtención de 2.5 g, 5 g 10 g y cantidades mayores. El sólido obtenido en las reacciones de escalamiento corresponde a la fase cristalina como la sal de 3,4-dihidroxibenzoato de desvenlafaxina anhidra.

Resultados y caracterización de las nuevas formas sólidas cristalinas DSV:3,4-DHB y DSV:2,4-DHB

La NFS cristalina de DSV:3,4-DHB se sometió a recristalización en etanol al 96% obteniendo monocristales que fueron útiles para su estudio por difracción de rayos X. A

partir de este análisis fue posible elucidar la estructura molecular del sólido (Figura 7).

Un análisis termogravimétrico (TGA/DSC) de la NFS cristalina de DSV:3,4-DHB se muestra en la Figura 8. Se observó que el compuesto es estable hasta los 190°C, temperatura a la cual comienza a apreciarse la descomposición.

En la Figura 9 se exhibe la estructura molecular de la nueva fase sólida cristalina de Desvenlafaxina:Ácido 3,4-dihidroxibenzoico obtenida por difracción de rayos X de polvos. Las especificaciones del difractómetro empleado son: $\lambda_{\text{CuK}\alpha 1} = 1.5406 \text{ \AA}$, monocromador de germanio, operado a 40 kV y 40 mA.

La Tabla 4 muestra los parámetros de la estructura obtenida por difracción de rayos X de monocristal de la NFS cristalina Desvenlafaxina-Ácido 3,4-dihidroxibenzoico.

Tabla 4. Datos de la estructura cristalina para la NFS Desvenlafaxina-Ácido 3,4-dihidroxibenzoico.

Formula empírica	C23H31NO6
Peso molecular	417.49
Temperatura/K	100.02 (11)
Sistema cristalino	monoclínico
Grupo espacial	P21/c
a/Å	18.9712 (6)
b/Å	9.4590 (2)
c/Å	12.5758 (4)
$\alpha/^\circ$	90
$\beta/^\circ$	98.687 (3)
$\gamma/^\circ$	90

5

10

15

20

Volumen/ $\text{\AA}^3$	2230.82 (11)
Z	4
ρ calc, g/cm	1.243
μ/mm^{-1}	0.732
F(000)	896.0
Tamaño del cristal / mm^3	1.0 × 0.8 × 0.15
Radiación	CuK α (λ = 1.54184)
rango de 2θ para la colección/°	9.432 a 145.63
Índices de intervalos	$23 \leq h \leq 23, -11 \leq k \leq$ $11, -12 \leq l \leq 15$
Reflexiones colectadas	15105
Reflexiones independientes	4391 [Rint = 0.0672, Rsigma = 0.0404]
Datos/restricciones /parámetros	4391/0/293
Bondad de ajuste sobre F2	1.067
Índices R Finales [$I \geq 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0982, wR2 = 0.2337
Índices R Finales [todos los datos]	R1 = 0.1023, wR2 = 0.2360
Mayor dif. de pico/orificio/ e $\text{\AA}^{-3}$	0.79/-0.48

25

La NFS cristalina de DSV:2,4-DHB también se caracterizó por difracción de rayos X de polvos (ver Figura 10), así como análisis termogravimétrico (TGA/DSC) (ver Figura 11). En el análisis termogravimétrico (TGA/DSC) se observó que el

compuesto es estable hasta los 150°C aproximadamente, temperatura a la cual comienza a apreciarse la descomposición.

En la Figura 12 se exhibe la estructura cristalina obtenida por difracción de rayos X de monocristal para la Nueva Fase Sólida cristalina de Desvenlafaxina-Ácido 2,4-dihidroxibenzoico.

La Tabla 5 muestra los parámetros de la estructura obtenida por difracción de rayos X de monocristal de la NFS cristalina Desvenlafaxina-Ácido 2,4-dihidroxibenzoico.

Tabla 5. Datos de la estructura para la NFS cristalina de Desvenlafaxina-Ácido 2,4-dihidroxibenzoico

Formula empírica	C23H31NO6
Peso molecular	417.49
Temperatura/K	99.99(10)
Sistema cristalino	ortorrómbico
Grupo espacial	Pna21
a/Å	18.0299(3)
b/Å	8.69253(13)
c/Å	13.86218(17)
$\alpha/^\circ$	90
$\beta/^\circ$	90
$\gamma/^\circ$	90
Volumen/Å ³	2172.56(5)
Z	4
ρ calc, g/cm	3 1.276
μ/mm^{-1}	0.752

F(000)	896.0
Tamaño del cristal /mm ³	0.5 × 0.3 × 0.
Radiación	CuK _α (λ = 1.54184)
rango de 2θ para la colección/°	9.812 a 145.118
Índice de intervalos	-22 ≤ h ≤ 21, -9 ≤ k ≤ 10, -9 ≤ l ≤ 17
Reflexiones colectadas	7437
Reflexiones independientes	2936 [Rint = 0.0195, Rsigma = 0.0191]
Datos/restricciones /parámetros	2936/1/290
Bondad de ajuste sobre F2	1.050
Índices R finales [I>=2σ (I)]	R1 = 0.0339, wR2 = 0.0879
Índices R finales [todos los datos]	R1 = 0.0342, wR2 = 0.0882
Mayor dif. de pico / orificio / e Å ⁻³	0.36/-0.18

Disolución de la NFS cristalina DSV:3,4-DHB

Se evaluaron los perfiles de disolución de la NFS cristalina de DSV:3,4-DHB. El experimento de disolución se realizó a tres valores de pH (1.2, 4.5 y 6.8) y los perfiles se presentan en la Figura 13. Los valores de las constantes de velocidad se agrupan en la Tabla 6.

Tabla 6. Constantes de velocidad de disolución intrínseca para la NFS cristalina DSV:3,4-DHB evaluada a pH 1.2, 4.5 y 6.8

	k(mg/cm ² ·min)	D.E.	R ²
pH 1.2	2.48	0.042	0.9988
pH 4.5	2.19	0.059	0.9988
pH 6.8	1.43	0.046	0.9987

Se realizó un ensayo comparativo de los perfiles de disolución a pH de 1,2, 4.5 y 6.8 de la nueva fase cristalina DSV:3,4-DHB con respecto a la NFS amorfa con el mismo coformador, la NFS cristalina con 2,4-dihidroxibenzoico, así como desvenlafaxina base y la sal comercial (succinato de desvenlafaxina). Estos perfiles se muestran en las Figuras 14, 15 y 16. La Figura 14 muestra los perfiles de disolución en solución de HCl (pH 1.2). La Figura 15 muestra los perfiles de disolución en buffer de acetatos (pH 4.5) y la Figura 16 muestra los perfiles de disolución en buffer de fosfatos (pH 6.8).

En las Figuras 14 y 15 se aprecia que la nueva fase cristalina DSV:3,4-DHB a pH 1.2 y 4.5 presenta una velocidad de disolución intrínseca parecida a la de la forma comercial que se encuentra como sal de succinato. La fase sólida que presenta la mayor velocidad de disolución es la NFS amorfa de DSV:3,4-DHB.

En los pH evaluados (1.2, 4.5 y 6.8) la NFS cristalina con ácido 2,4-dihidroxibenzoico tiene una velocidad de disolución menor a la de la sal comercial (succinato) y a cualquiera de las otras fases mostradas.

Los valores de las constantes de velocidad de disolución intrínseca para las cinco muestras, se presentan en la Tabla 7.

Tabla 7. Constantes de velocidad de disolución (k)

	pH 1.2		pH 4.5		pH 6.8	
	k (mg acum/cm ²)	Cociente (k _{NFS} /k _{DSV})	k (mg acum/cm ²)	Cociente (k _{NFS} /k _{DSV})	k (mg acum/cm ²)	Cociente (k _{NFS} /k _{DSV})
DSV	1.35	-	0.37	-	0.32	-
DSV- Succinato	2.86	2.1	2.57	6.9	3.19	10.0
DSV:3,4- DHB Cristalina	2.47	1.8	2.19	5.9	1.54	4.8
DSV:3,4- DHB Amorfa	6.69	5.0	6.81	18.4	5.45	17.0
DSV:2,4- DHB Cristalina	1.07	0.79	0.35	0.94	0.23	0.71

De manera opcional, las nuevas formas sólidas obtenidas por los procesos arriba mencionados, pueden someterse a un proceso adicional de purificación para disminuir drásticamente o eliminar los solventes residuales, el cual consiste en:

- Mezclar en un recipiente la NFS y un disolvente alcohólico
- Calentar hasta disolución y mantener a temperatura entre 70°C y 90°C por aproximadamente 10-80 minutos
- Concentrar hasta llegar a la cuarta parte del volumen del disolvente y enfriar a 10°C a 15°C
- Filtrar, lavar con disolvente alcohólico y secar.

El disolvente alcohólico puede ser seleccionado de etanol, hexano, alcohol isopropílico y metanol.

La Tabla 8 muestra los resultados de dos muestras de la NFS con ácido 3,4-DHB, sometidas a un proceso de purificación.

Tabla 8. Resultados de valoración de dos muestras purificadas de NFS con ácido 3,4-DHB

	Muestra 1 NFS	Muestra 2 NFS	Especificación
Valoración DSV	99%	99%	Mínimo 90%
Valoración 3,4 DHB	99%	98%	Mínimo 90%
Solvente residual Acetona	0 ppm	0 ppm	Máximo 5,000 ppm
Solvente residual Hexano	0 ppm	0 ppm	Máximo 390 ppm
Sol. residual Etanol	1965 ppm	3885 ppm	Máximo 5,000 ppm

Con los resultados obtenidos se puede confirmar que el método de purificación propuesto en la presente invención es innovador para obtener un producto que cumple con las especificaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto sólido amorfo o cristalino formado por el inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina y noradrenalina desvenlafaxina (o DSV) y un co-formador X, en donde X posee uno o varios grupos hidroxilo y un grupo carboxilo, que forman la nueva entidad a través de interacciones iónicas o fuerzas intermoleculares no covalentes, como puentes de hidrógeno y/o enlaces de van der Waals; así como los solvatos, hidratos y/o polimorfos de DSV:X.

10

2. Un compuesto sólido amorfo o cristalino formado por desvenlafaxina y un coformador X, en donde X se selecciona del grupo que consiste de ácido 2-hidroxibenzoico, ácido 3-hidroxibenzoico, ácido 4-hidroxibenzoico, ácido 2,3-dihidroxibenzoico, ácido 2,4-dihidroxibenzoico, ácido 2,5-dihidroxibenzoico, ácido 2,6-dihidroxibenzoico, ácido 3,4-dihidroxibenzoico, ácido 3,5-dihidroxibenzoico, ácido 3,4,5-trihidroxibenzoico; así como los solvatos, hidratos y/o polimorfos de dicha nueva forma sólida.

20

3. Un compuesto amorfo formado por desvenlafaxina y un coformador X, donde X se selecciona de: ácido 2-hidroxibenzoico, ácido 3-hidroxibenzoico, ácido 4-hidroxibenzoico, ácido 2,3-dihidroxibenzoico, ácido 2,4-dihidroxibenzoico, ácido 2,5-dihidroxibenzoico, ácido 2,6-dihidroxibenzoico, ácido 3,4-dihidroxibenzoico, ácido 3,5-

25

dihidroxibenzoico, ácido 3,4,5-trihidroxibenzoico; así como los solvatos, hidratos y/o polimorfos de dicho compuesto amorfo.

4. El compuesto amorfo de conformidad con la reivindicación 2, donde el coformador X se selecciona del grupo que consiste de: ácido 3-hidroxibenzoico, ácido 3,4-dihidroxibenzoico y ácido 3,4,5-trihidroxibenzoico.

5. Un compuesto cristalino formado por desvenlafaxina y un coformador X, donde X se selecciona del grupo que consiste de: ácido 2-hidroxibenzoico, ácido 3-hidroxibenzoico, ácido 4-hidroxibenzoico, ácido 2,3-dihidroxibenzoico, ácido 2,4-dihidroxibenzoico, ácido 2,5-dihidroxibenzoico, ácido 2,6-dihidroxibenzoico, ácido 3,4-dihidroxibenzoico, ácido 3,5-dihidroxibenzoico y ácido 3,4,5-trihidroxibenzoico; así como los solvatos, hidratos y/o polimorfos de dicho compuesto cristalino.

6. El compuesto cristalino de conformidad con la reivindicación 5, en donde el coformador X se selecciona de: ácido 2,4-dihidroxibenzoico y ácido 3,4-dihidroxibenzoico.

7. El compuesto cristalino de conformidad con la reivindicación 5, en donde el coformador X es ácido 3,4-dihidroxibenzoico, así como los solvatos, hidratos y/o polimorfos del mismo.

8. El uso del compuesto sólido amorfo o cristalino formado por desvenlafaxina o DSV y un co-formador X: en donde X

posee uno o varios grupos hidroxilo y un carboxilo de la reivindicación 1 para la elaboración de una composición farmacéutica útil para la inhibición selectiva de la recaptura de serotonina y noradrenalina.

5 9. Una composición farmacéutica que contiene el compuesto según la reivindicación 1 en combinación con excipientes farmacéuticamente aceptables.

10 10. Un proceso de obtención de compuesto sólido amorfo o cristalino formado por el inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina y noradrenalina desvenlafaxina o DSV y un coformador X: en donde "X" posee uno o varios grupos hidroxilo y un carboxilo, que forman la nueva entidad a través de
15 interacciones iónicas o fuerzas intermoleculares.

11. Un proceso de obtención del compuesto sólido amorfo de la reivindicación 3 caracterizado por que consta de las siguientes etapas:

- 20 a) Disolver una mezcla estequiométrica fármaco-coformador 1:1 en disolvente polar;
- b) Colocar la mezcla en un rotavapor en baño a 70-80°C a presión reducida, hasta la completa evaporación del disolvente.

12. Un proceso de obtención del compuesto cristalino de la reivindicación 5, caracterizado porque consta de las siguientes etapas:

- a) Disolver una mezcla estequiométrica fármaco-coformador 1:1 en disolvente polar polar seleccionado de etanol, etanol 96°C, acetona y mezclas de los mismos.
- b) Colocar la mezcla en un matraz con agitación en un baño María a 60-70°C a presión reducida, hasta alcanzar una solución homogénea, posteriormente se evapora.

13. Un proceso de purificación de nuevas formas sólidas caracterizado porque consta de las siguientes etapas:

- a) Calentar hasta disolución una mezcla de NFS y solvente polar
- b) Concentrar hasta llegar a la cuarta parte del volumen del disolvente y enfriar a 10°C a 15°C
- c) Filtrar, lavar con disolvente polar y secar, el disolvente polar puede ser seleccionado de metanol, etanol, alcohol isopropílico, hexano, acetona.

RESUMEN

La presente invención se refiere a nuevas formas sólidas amorfas y cristalinas de desvenlafaxina, también llamado O-
5 desmetilvenlafaxina o desmetilvenlafaxina, y a sus sales, solvatos, hidratos y polimorfos de las mismas, así como a su uso en la preparación de una composición farmacéutica útil para el tratamiento de la depresión y/o inhibidor selectivo de la reabsorción de serotonina y la norepinefrina así como a los
10 trastornos vasomotores asociados a la menopausia.

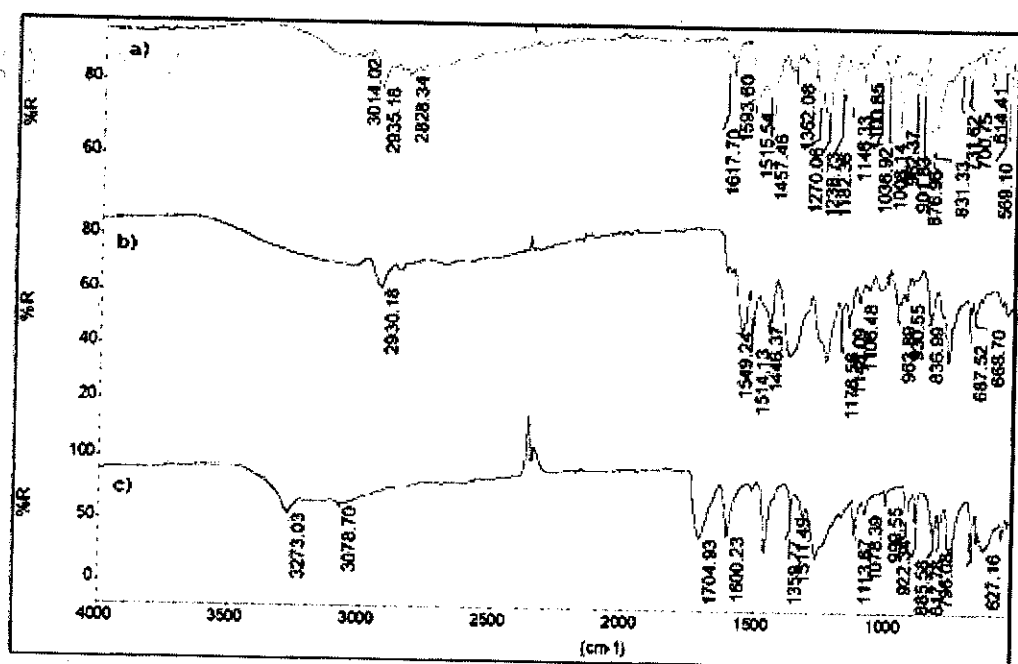


FIG. 1A

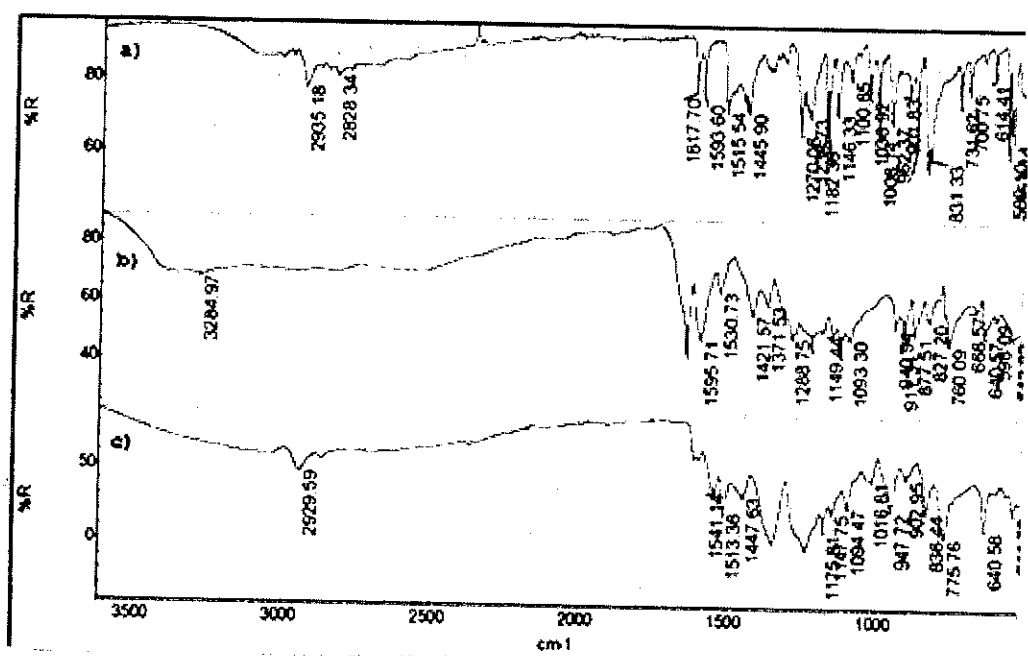
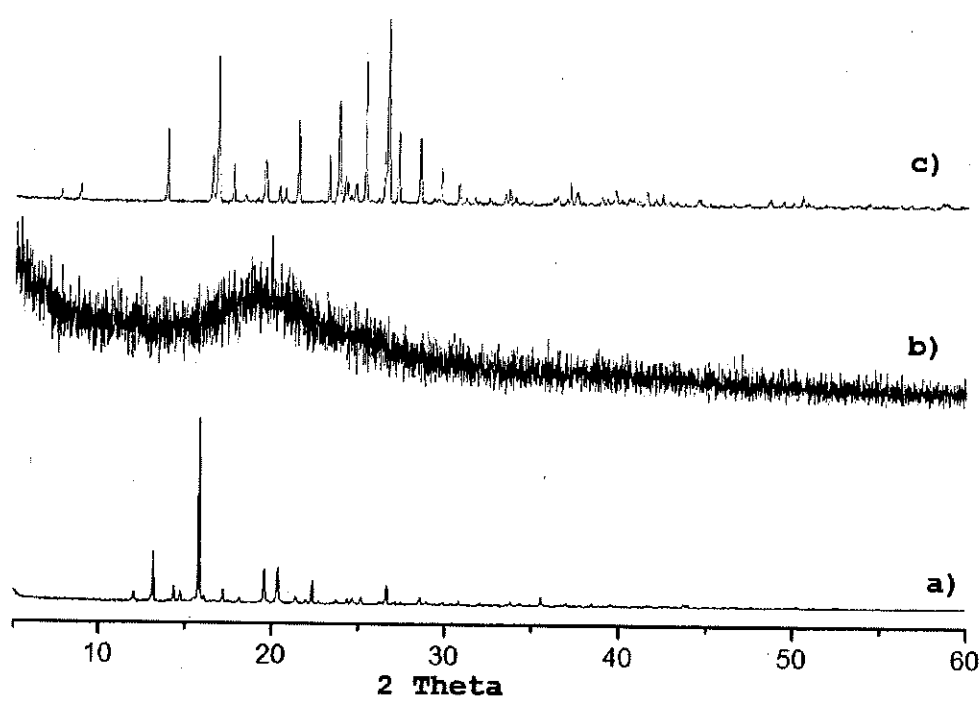
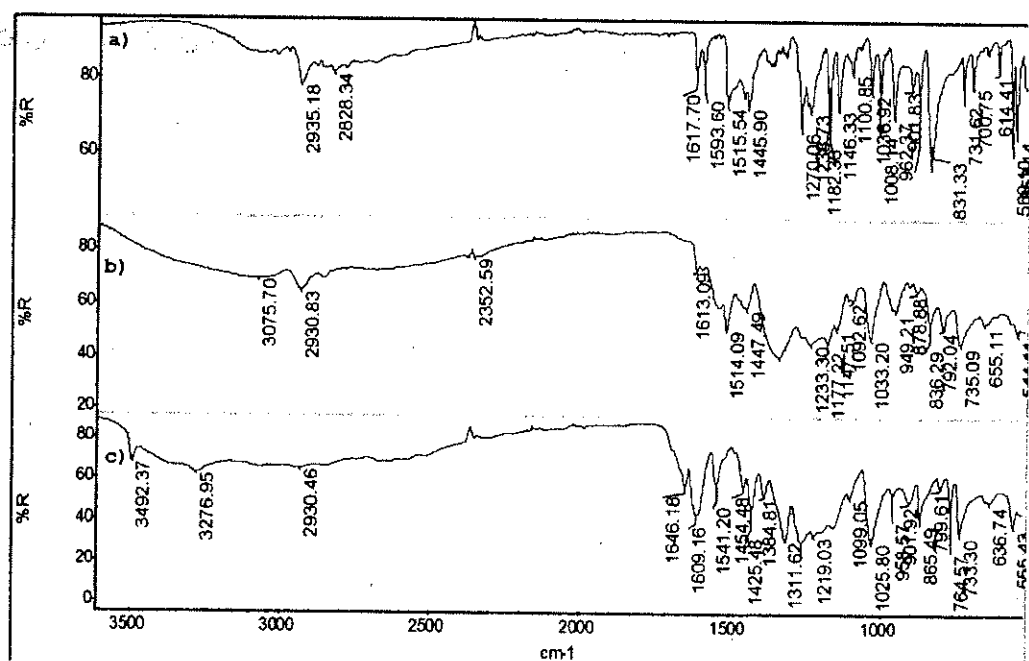


FIG. 1B



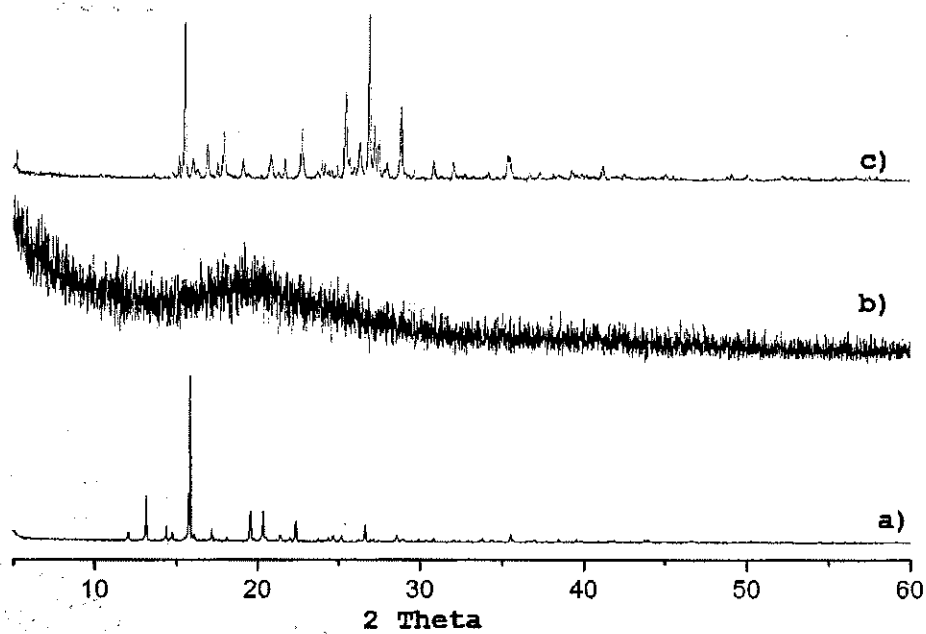


FIG. 2B

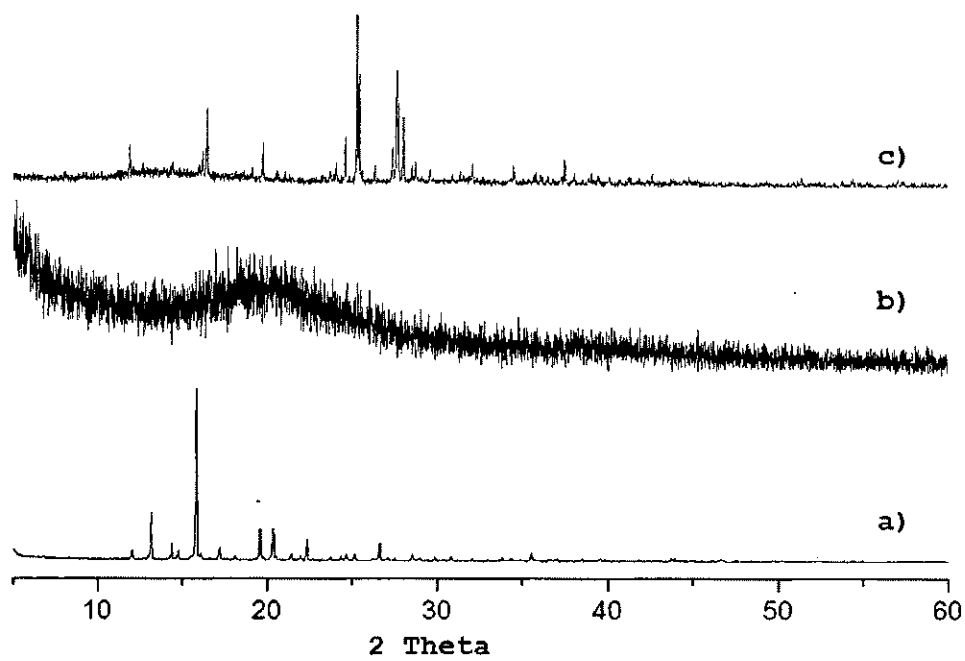


FIG. 2C

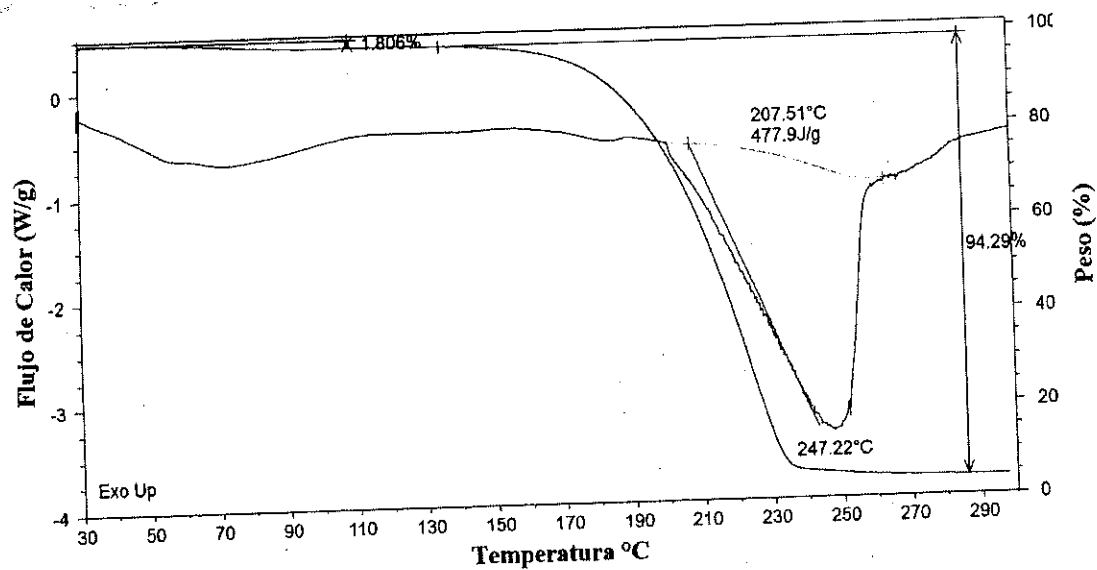


FIG. 3A

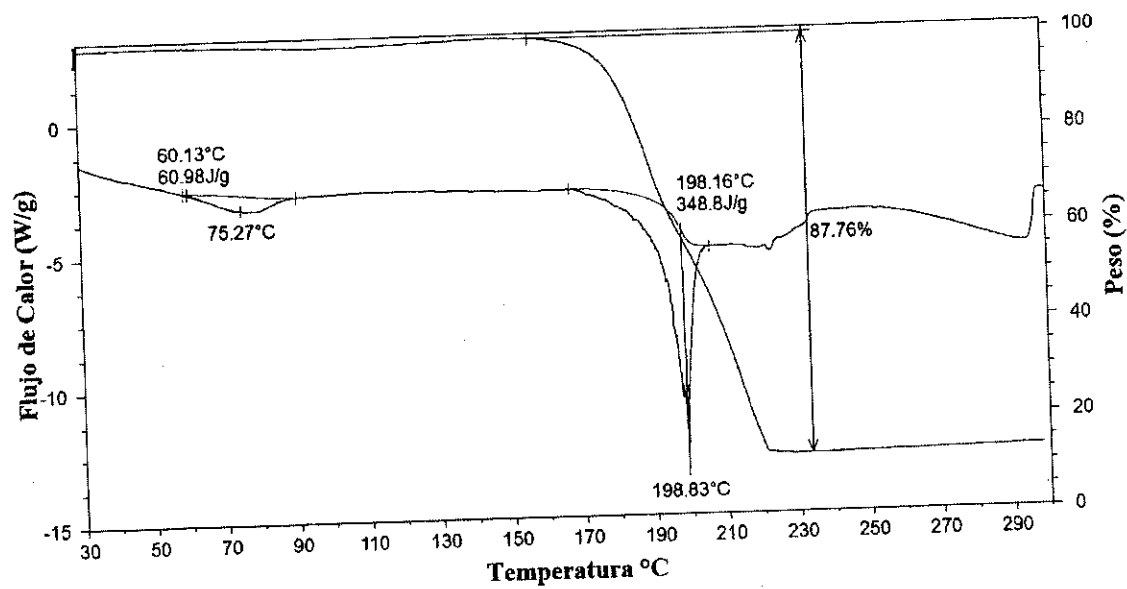


FIG. 3B

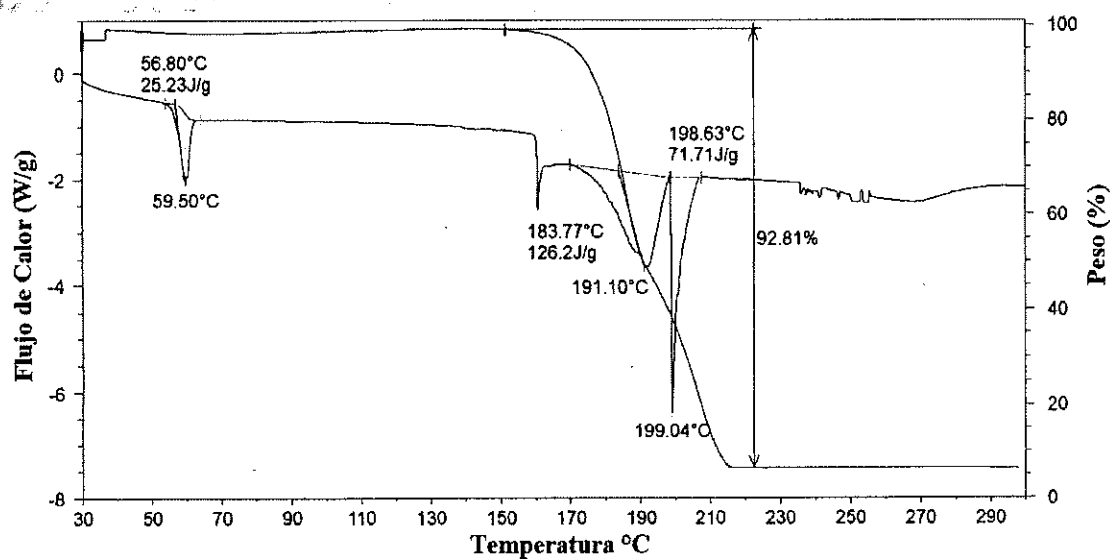


FIG. 3C

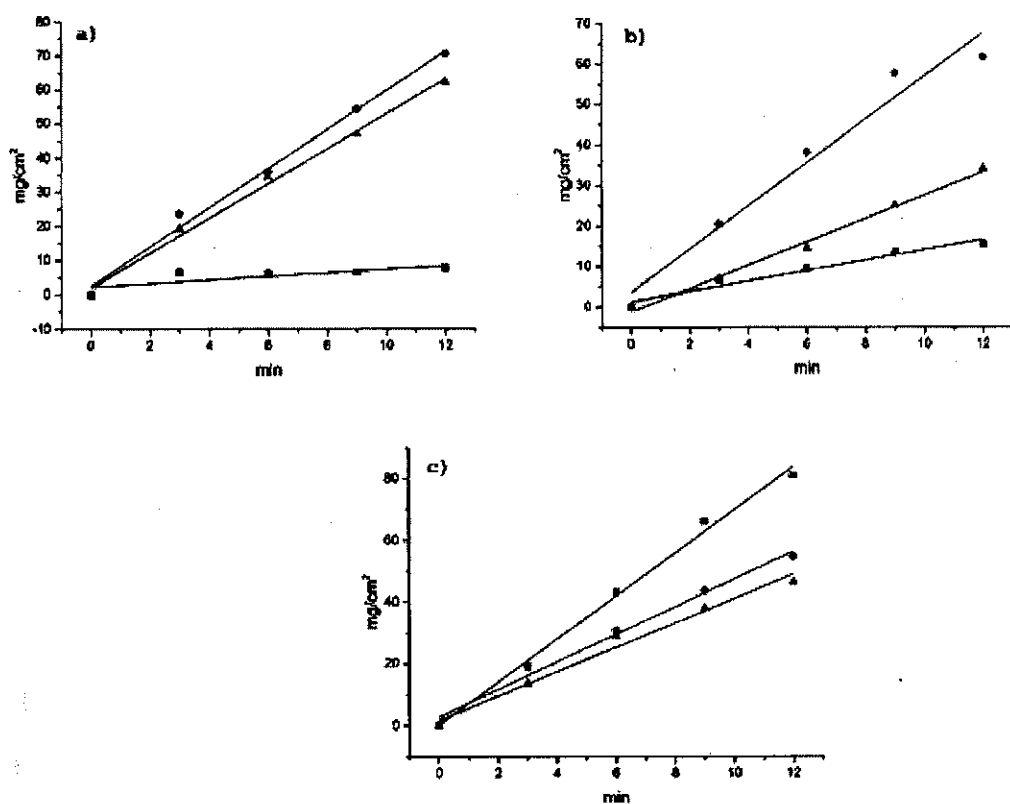


FIG. 4A

6/14

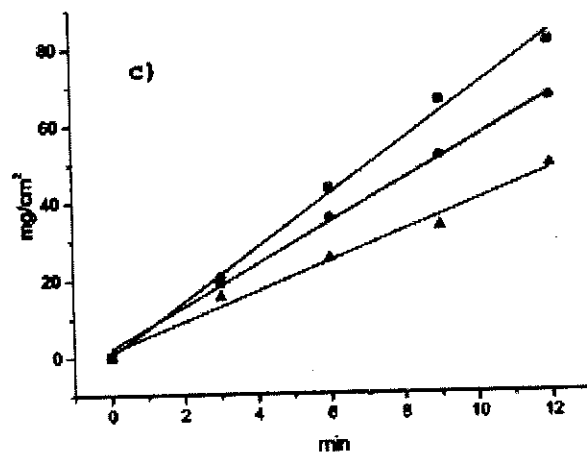
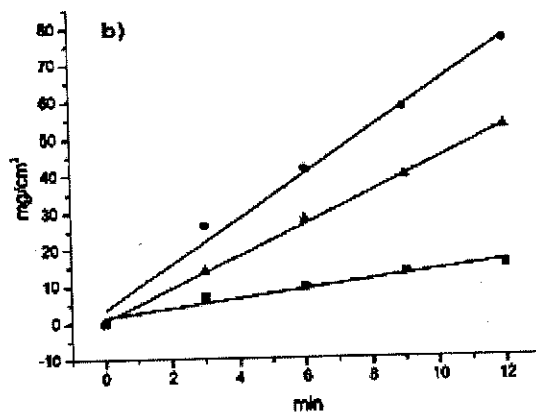
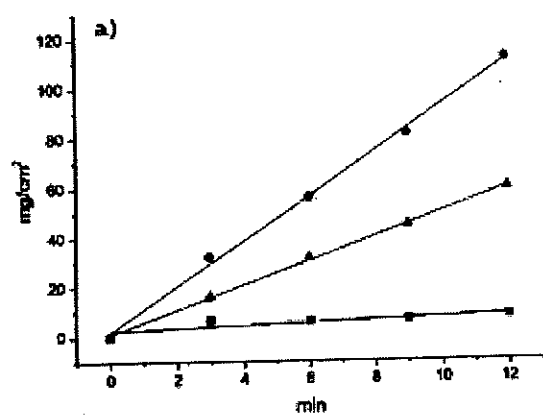


FIG. 4B

7/14

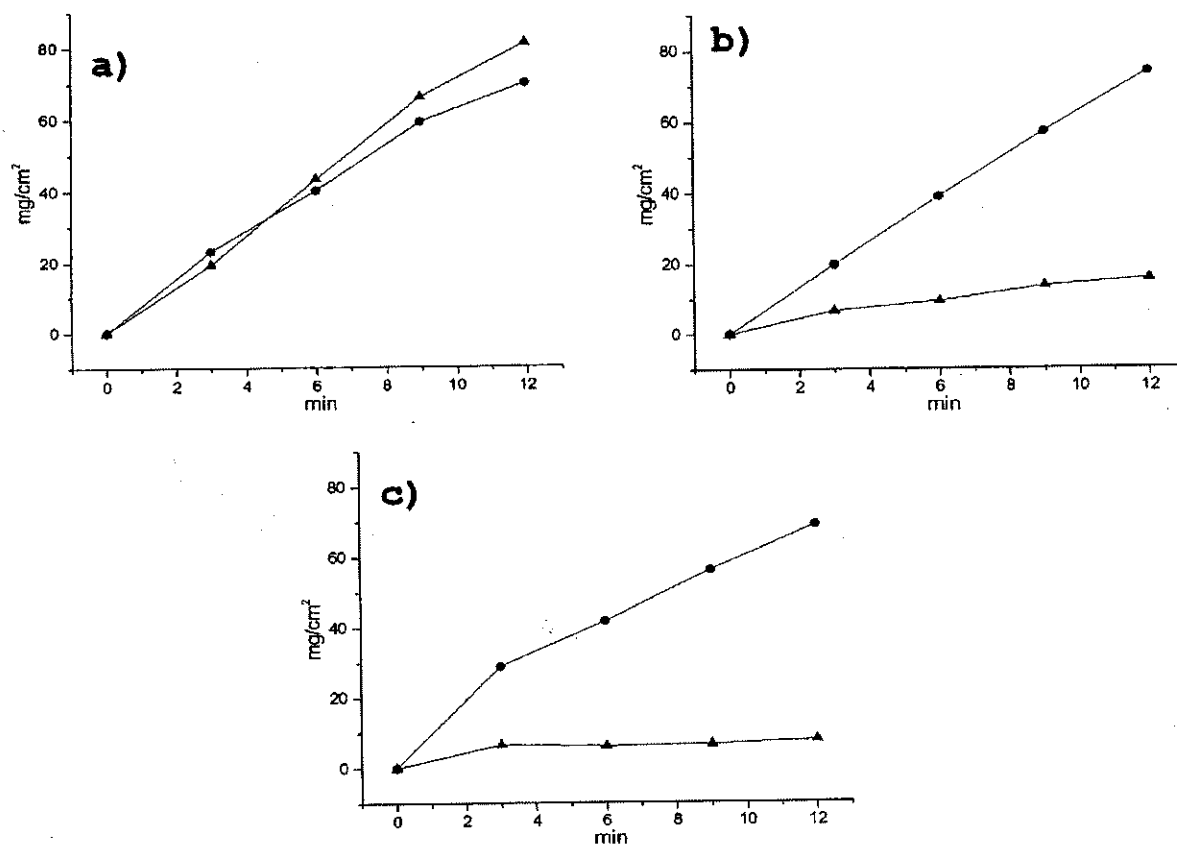


FIG. 4C

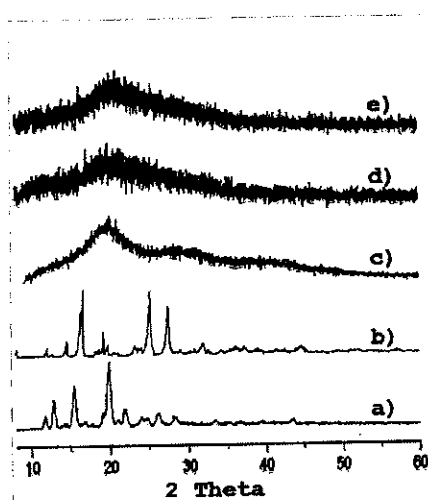


FIG. 5A

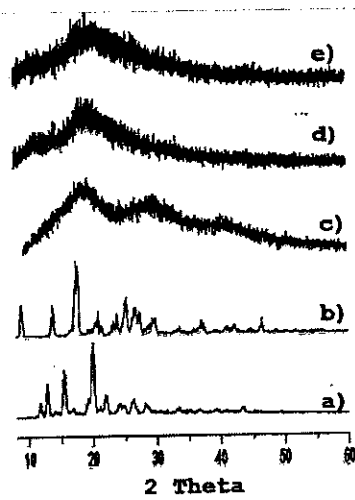


FIG. 5B

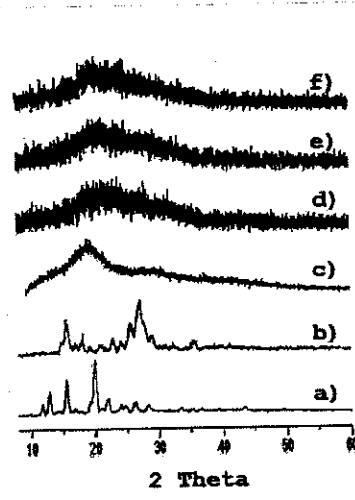


FIG. 5C

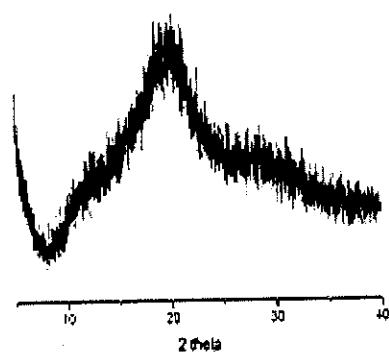


FIG. 6A

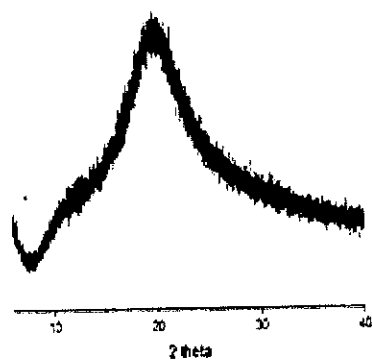


FIG. 6B

9/14

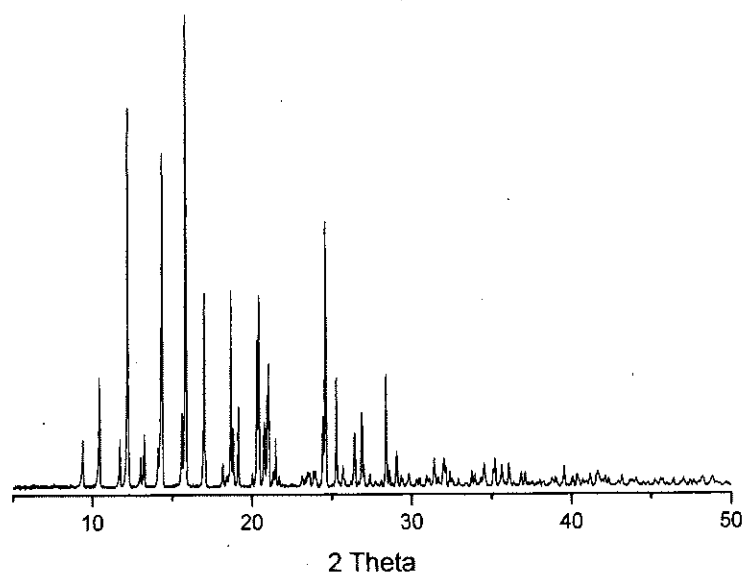


FIG. 7

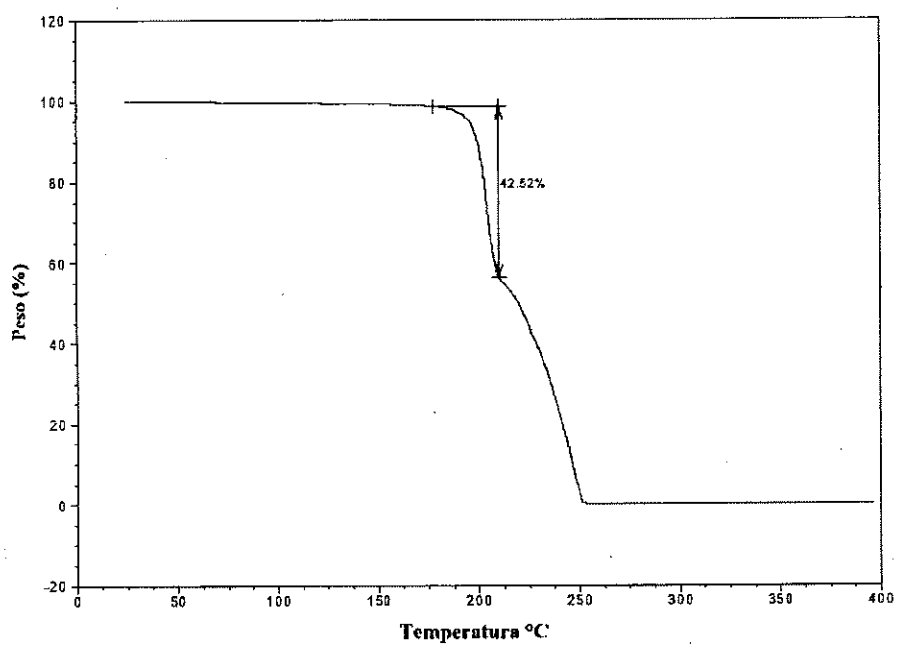


FIG. 8

10/14

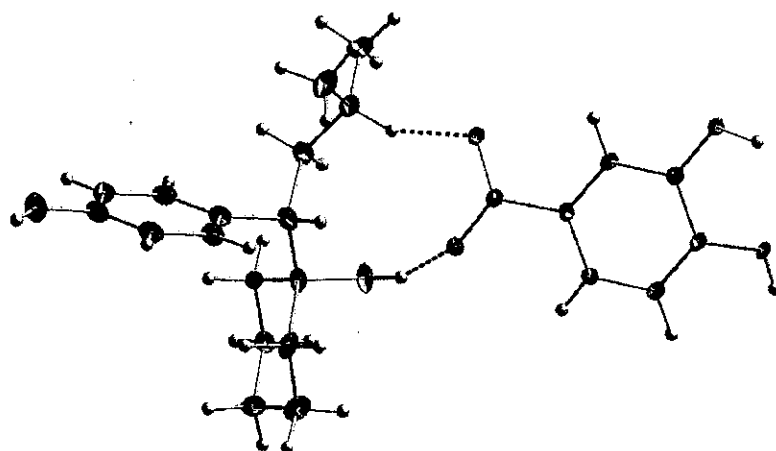


FIG. 9

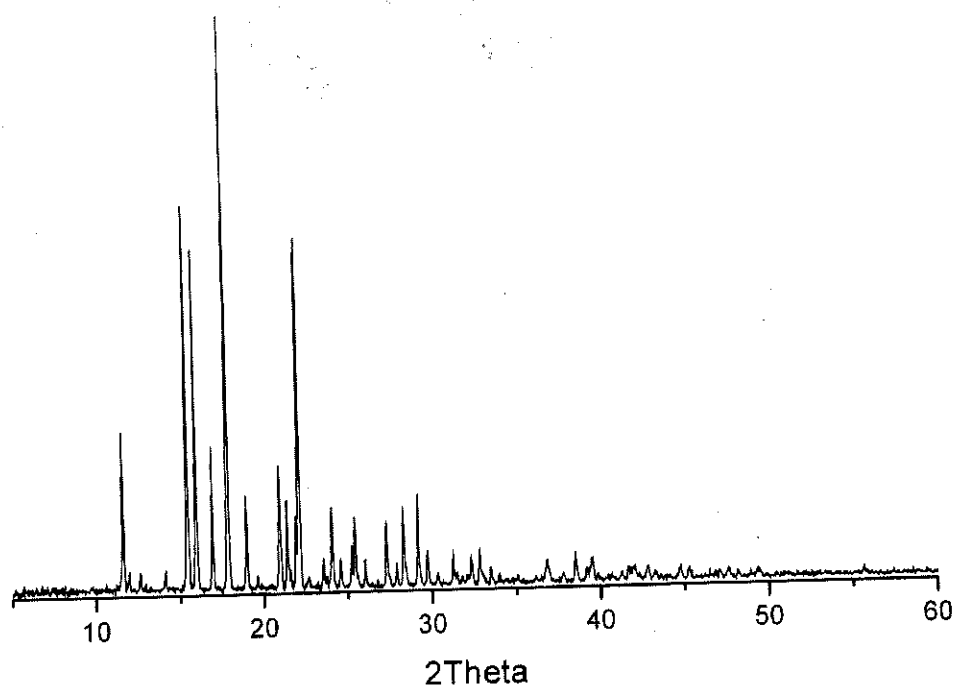


FIG. 10

11/14

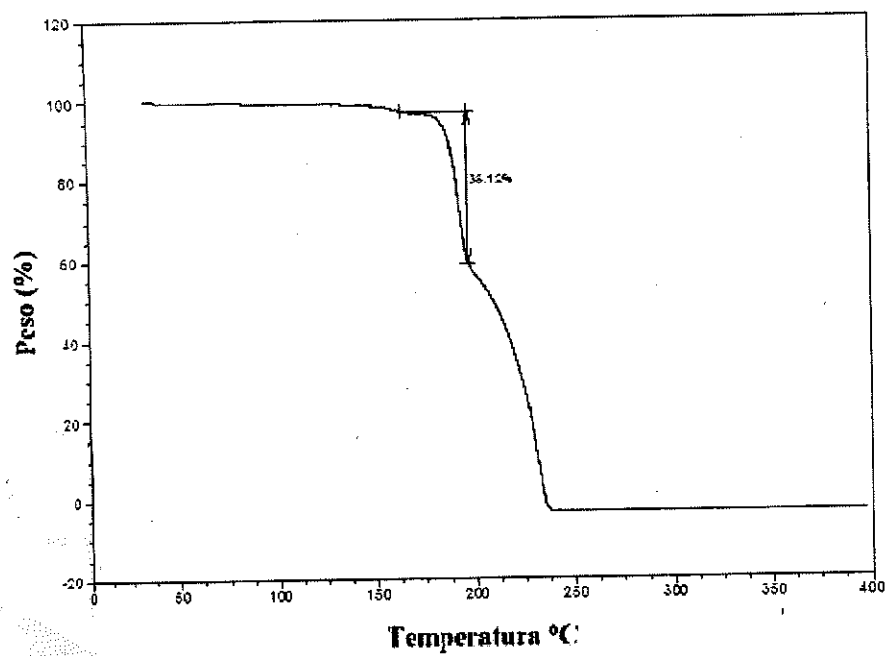


FIG. 11

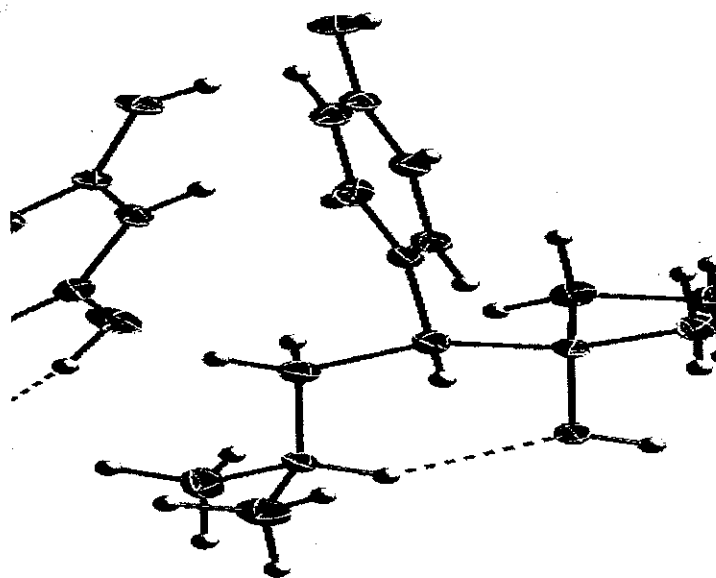


FIG. 12

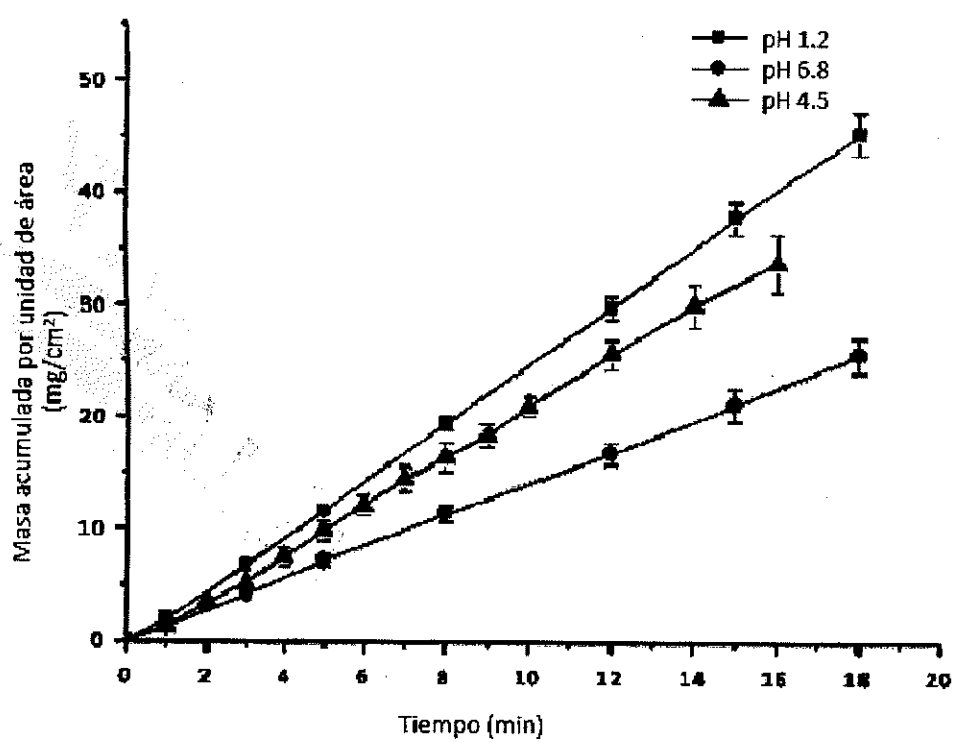


FIG. 13

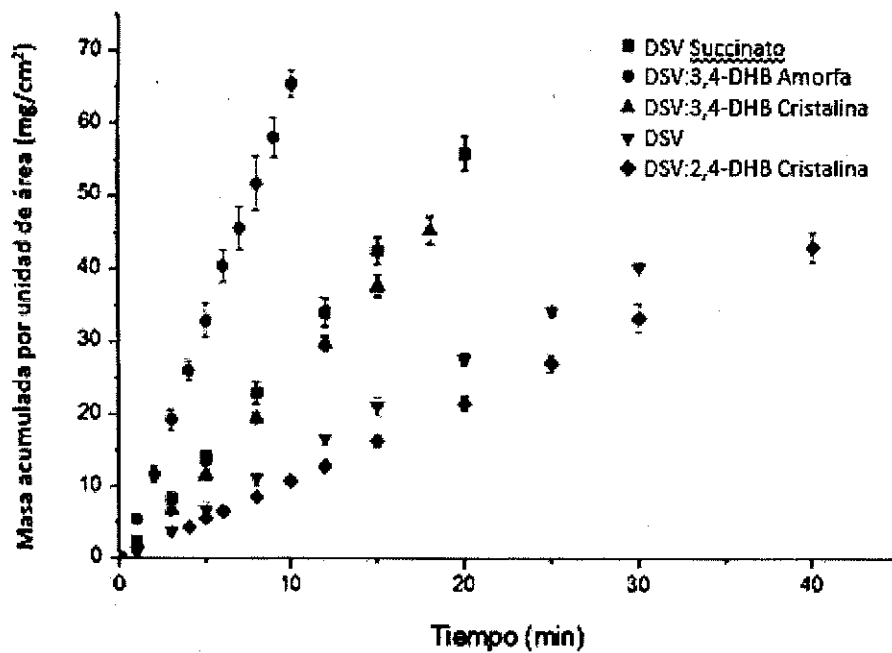


FIG. 14

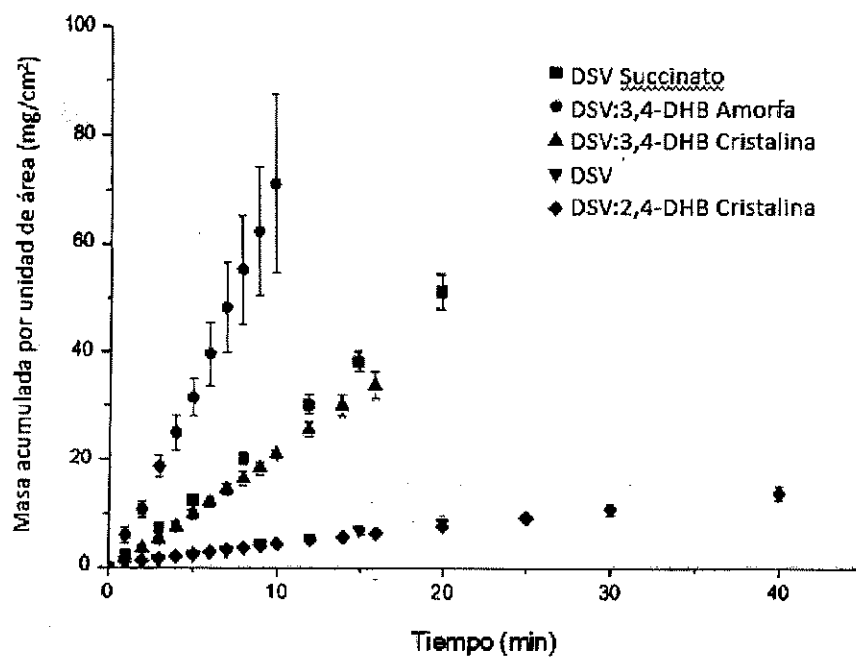


FIG. 15

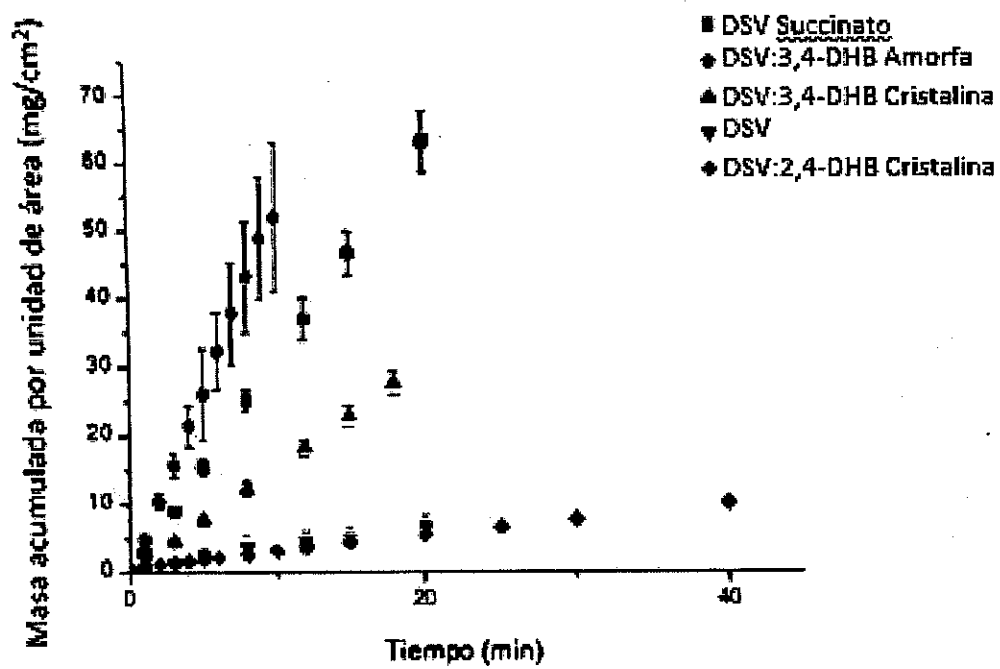
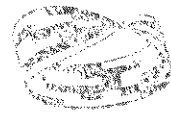


FIG. 16

IMPI
INSTITUTO MEXICANO
DE LA PROPIEDAD
INDUSTRIAL



COORDINACIÓN
DEPARTAMENTAL DE
ARCHIVO DE PATENTES

046

Con fundamento en el Artículo 5º inciso I) penúltimo párrafo del Acuerdo que Delega Facultades en los Directores Generales Adjuntos, Coordinador, Directores Divisionales, Subdirectores Divisionales, Coordinadores Departamentales y otros subalternos del INSTITUTO MEXICANO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL publicado en el Diario Oficial del 15 de diciembre de 1999, el C. Coordinador Departamental de Archivo de Patentes, certifica que la presente copia fotostática compuesta de (46) fojas útiles están tomadas del original que obra en el expediente de PATENTE MX/a/2016/008646 (DOS CERO UNO SEIS CERO CERO OCHO SEIS CUATRO SEIS)

Se extiende a petición del interesado

El Coordinador

César Enrique Rodríguez Hernández

CERH/plr

Ciudad de México, 07 de Junio de 2017.

SEÑOR DIRECTOR
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

Asunto:	Solicitud.:	NC2017/0006492
	Oficio No.:	9933
	Referencia:	Respuesta examen de forma

MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO, identificado como aparece al pie de mi firma, en calidad de apoderado de la sociedad solicitante **ALPARIS, S.A. DE C.V.**, doy respuesta al **Oficio No. 9933**, de conformidad con el artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

1. PRIORIDAD

Se adjunta al presente memorial la copia certificada emitida por el Instituto Mexicano de Propiedad Industrial de la solicitud de patente No. MX/a/2016/008646, presentada ante dicha oficina el 26 de junio de 2016.

2. PODER

Se adjunta al presente memorial el poder que me otorga el solicitante **ALPARIS, S.A. DE C.V.**, que me faculta para actuar en su representación.

3. CESIÓN

De manera similar, se anexan a este escrito el documento de cesión de derechos de los inventores al solicitante.

4. MODIFICACIONES A LA SOLICITUD

El solicitante aporta un nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 9 reivindicaciones en las que se han incluido las siguientes modificaciones:

1.1. El nuevo pliego reivindicatorio, así como el capítulo descriptivo han sido modificados para caracterizar el compuesto sólido amorfo a través del método de análisis térmico TGA y el patrón de difracción de rayos X.

1.2. Se eliminó la reivindicación 8 por hacer alusión a un uso.

Estas modificaciones se ajustan al artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 y no constituyen una ampliación de la materia contenida en la solicitud originalmente presentada.

5. REIVINDICACIONES RELATIVAS A UN USO

Se ha eliminado la reivindicación 8 del capítulo reivindicatorio, por lo que se considera superada la objeción.

6. ARGUMENTOS ACERCA DE LA CLARIDAD DE LAS REIVINDICACIONES

6.1. Con respecto a la objeción a las reivindicaciones 1 a 7, 9 y 10, porque no son claras al no estar correctamente definidas, las mismas han sido modificadas para ahora caracterizar el compuesto por el método de análisis térmico TGA y el patrón de difracción de rayos X. Por lo tanto, se considera superada la objeción.

6.2. En cuanto a la objeción referente a que los “hidratos y solvatos” mencionados en las reivindicaciones 1 a 3, 5 y 7, no cuentan con soporte en la descripción, se debe tener en cuenta que para una persona experta en la materia, es completamente claro cómo obtener los hidratos o solvatos a partir de un compuesto, por lo que no es necesario explicar dichos procedimientos dentro de la descripción. Por lo tanto, modificar las reivindicaciones para especificar compuestos, conllevaría a una indebida limitación del alcance de la protección de la solicitud.

7. PETICIÓN

Teniendo en cuenta que la presente solicitud de patente cumple con los requisitos de los artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de 2000 y considerando

que se ha dado respuesta a cada una de las observaciones trasladadas, solicito a su Despacho continuar con el trámite administrativo correspondiente.

8. ANEXOS

Adjunto al presente escrito:

- Copia certificada de documento de prioridad
- Documentos de poder
- Documentos de cesión
- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 9 reivindicaciones

9. NOTIFICACIONES

Recibiré notificaciones en la secretaría de su Despacho; en mis oficinas de abogado ubicadas en la Calle 67 No. 7 – 35, oficina 1204, teléfono 3192900, fax 3210295, Bogotá D.C., Colombia, o; al correo electrónico patentes@gpzlegal.com.

Atentamente,

MAURICIO JARAMILLO C.
C.C. 80.421.942 de Bogotá
T.P. 74.555 del C.S.J.
CMR

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Un compuesto sólido amorfo formado por desvenlafaxina y el co-formador ácido 3-hidroxibenzoico, en donde el compuesto amorfo presenta un termograma con una transición vítrea a 66.23°C asociado a un porcentaje de pérdida de peso en TGA del 0%, con un punto de descomposición de 207.51°C a 247.22°C con una entalpía de 477.9 J/g y un porcentaje de pérdida de peso en TGA del 94.29%.

2. Un compuesto sólido cristalino formado por desvenlafaxina y el coformador ácido 3,4-dihidroxibenzoico, en donde el compuesto cristalino posee un patrón de difracción de rayos X que comprende picos expresados en términos de ángulos 2θ a 10.4, 12.2, 14.4, 15.8, 17.0, 18.7, 19.3 y 24.6 grados.

3. Un compuesto amorfo formado por desvenlafaxina y el coformador ácido 3,4-dihidroxibenzoico, en donde el compuesto amorfo presenta un termograma con una transición vítrea a 60.13°C asociada a un porcentaje de pérdida de peso en TGA del 0%, con una relajación estructural a 75.27°C asociada a un porcentaje de pérdida de peso en TGA del 0%, y con un punto de descomposición de 198.16°C a 198.83°C con una entalpía de 348.8 J/g, y con un porcentaje de pérdida de peso en TGA del 87.76%.

4. Un compuesto amorfo formado por desvenlafaxina y el coformador es ácido 3,4,5-trihidroxibenzoico, en donde el compuesto amorfo presenta un termograma con una transición vítrea en 56.8°C asociada a un porcentaje de pérdida de peso en

TGA del 0%, con una relajación estructural a 59.50°C asociada a un porcentaje de pérdida de peso en TGA del 0%, con puntos de descomposición de 183.77°C y 191.10°C con una entalpía de 126.2 J/g, y con un porcentaje de pérdida de peso del 92.81%.

5. Un compuesto cristalino formado por desvenlafaxina y el coformador ácido 2,4-dihidroxibenzoico, en donde el compuesto cristalino posee un patrón de difracción de rayos X que comprende picos expresados en términos de ángulos 2θ a 11.7, 15.5, 16.0, 16.9, 19.02 y 22.1 grados.

6. Una composición farmacéutica que contiene el compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en combinación con excipientes farmacéuticamente aceptables.

7. Un proceso de obtención del compuesto sólido amorfo de cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 y 4, caracterizado por que consta de las siguientes etapas:

- a) Disolver una mezcla estequiométrica fármaco-coformador 1:1 en disolvente polar;
- b) Colocar la mezcla en un rotavapor en baño a 70-80°C a presión reducida, hasta la completa evaporación del disolvente.

8. Un proceso de obtención del compuesto cristalino de cualquiera de las reivindicaciones 2 y 5, caracterizado porque consta de las siguientes etapas:

- a) Disolver una mezcla estequiométrica fármaco-coformador 1:1 en disolvente polar seleccionado de etanol, etanol 96°C, acetona y mezclas de los mismos.
- b) Colocar la mezcla en un matraz con agitación en un baño María a 60-70°C a presión reducida, hasta alcanzar una solución homogénea, posteriormente se evapora.

9. Un proceso de purificación de nuevas formas sólidas caracterizado porque consta de las siguientes etapas:

- a) Calentar hasta disolución una mezcla de NFS y solvente polar
- b) Concentrar hasta llegar a la cuarta parte del volumen del disolvente y enfriar a 10°C a 15°C
- c) Filtrar, lavar con disolvente polar y secar, el disolvente polar puede ser seleccionado de metanol, etanol, alcohol isopropílico, hexano, acetona.

GÓMEZ-PINZÓN ZULETA

ASEMARCAS

PODER	POWER OF ATTORNEY
Yo(nosotros), abajo firmado (s)/ I (we), the undersigned HEDWIG ADELHEID LINDNER LÓPEZ Representante(s) legal(es) de/Legal representative of ALPARIS S.A. DE C.V. Domiciliado (s) en / of LOPE DE VEGA 117 PISO 10, COLONIA CHAPULTEPEC MORALES, C.P. 11570, MÉXICO, DISTRITO FEDERAL, MÉXICO	
Por el presente nombro a: Mauricio Jaramillo Campuzano T.P. 74.555 and/or Paula Samper Salazar T.P. 56.190 and / or Patricia Arrazola Bustillo and/or José Luis Suarez Parra domiciliados en Bogotá, Colombia para que en obediencia a lo dispuesto por el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, actúen en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales y extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. Además, confiero (conferimos) poder a los abogados para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo(amos) a los dichos apoderados para que me (os) representen ante cualesquiera entidades o personas ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseññas, denominaciones de origen, nombres de dominio, registros sanitarios, variedades vegetales y registros de todo tipo ante el ICA (Instituto Colombiano Agropecuario); su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria, y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, acciones de infracciones, protección del consumidor, oposiciones, cancelación administrativa o judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, acciones administrativas o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos.	In due compliance with the terms of paragraph 1st of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint Mauricio Jaramillo Campuzano T.P. 74.555 and/or Paula Samper Salazar T.P. 56.190 and / or Patricia Arrazola Bustillo and/or José Luis Suarez Parra domiciled at Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of the court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or temporal or definitive impediment. In addition, we grant a Power of Attorney to obtain protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, especially those administrative, administrative contentious and judicial, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, denominations of origin, domain names, public health registrations, vegetal varieties and all kind of registrations before the ICA (Instituto Colombiano Agropecuario); its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation, and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition protection, to the consumer, oppositions, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, custom procedures, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, ratify acts done by representatives without a power of attorney.
Dado y firmado hoy / Given and signed this 9 DE DICIEMBRE DE 2013 En/in MÉXICO, DISTRITO FEDERAL, MÉXICO Por/by HEDWIG ADELHEID LINDNER LÓPEZ Firma /Signature	

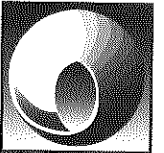
Gómez-Pinzón Asemarcas S.A. • www.gpzlegal.com

Teléfono: (571) 313 2500 • Fax: (571) 321 0295
Calle 67 # 7-35 Of. 1204 • Bogotá, Colombia

Teléfono: (574) 313 2211 • Fax: (574) 313 5551

MIEMBRO DE

INSTITUTAS.



"2017, Año del Centenario de la Promulgación de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos"

COPIA CERTIFICADA

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia Exacta de - DOCUMENTO DE CESIÓN DE DERECHOS - de la solicitud de PATENTE número - MX/a/2016/008646- presentado en este Organismo con fecha 29 de Junio de 2016.

Ciudad de México, 07 de Junio de 2017.

COORDINADOR DEPARTAMENTAL
DE ARCHIVO DE PATENTES

Ing. César Enrique Rodríguez Hernández

Avenida Pol. Pueblo Santa María Tepepan, Del. Xochimilco, C.P. 16020, Ciudad de México

Testigo 1
Andrés Bello 45 piso 10
Chapultepec Polanco 11560

Testigo 2/ Luisa Hernández Ramírez
Andrés Bello 45-10. Chapultepec Polanco 11560
México D.F.

CESIÓN DE DERECHOS

En la ciudad de México, Distrito Federal el 9 de febrero de 2016, **Jorge Guillermo Domínguez Chávez, Karina Mondragón Vásquez, Hugo Morales Rojas, Dea Herrera Ruiz, Herbert Höpfl, Reyna Reyes Martínez y Javier Hernández Illescas** con domicilio en Av. Universidad 1001, Colonia Chamilpa, C.P. 2209, Cuernavaca, Morelos, Ciudad de México, y **Juan Pablo Senosiain Peláez**, con domicilio en Lago Silverio No. 177, Colonia Anáhuac, C.P. 11320, México, D.F., investigador(es) (en adelante **LOS CEDENTES**), ceden, venden y transfieren en toda propiedad y dominio a **ALPARIS, S.A. DE C.V.** (en adelante **LA CESIONARIA**), una sociedad constituida de acuerdo a las leyes de los Estados Unidos Mexicanos, con domicilio en Lope de Vega No. 117, Piso 10, Colonia Chapultepec Morales, C.P. 11570, México, D.F., todos los intereses, derechos y privilegios en México y el resto del mundo, relativos a la invención denominada

"NUEVAS FORMAS SOLIDAS DE DESVENLAFAXINA"

La contraprestación de esta cesión ha sido debidamente pactada y cubierta a **LOS CEDENTES** por separado, por lo que **LOS CEDENTES** extienden el más amplio y completo recibo finiquito que en derecho proceda.

LA CESIONARIA ALPARIS, S.A. DE C.V., acepta el traspaso, por conducto de su Representante Legal, el Lic. Carlos Senosiain Aguilar, y faculta asimismo a los licenciados Hedwig Adelheid Lindner López, Jorge Mier y Concha Segura, Ricardo Sanguino Ortiz y María Teresa Eljure Téllez, para que en su nombre y representación, conjunta o separadamente, gestionen ante el Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial, la inscripción de la presente cesión y tramiten la solicitud de patente correspondiente.

Jorge Guillermo
Domínguez Chávez

(EL CEDENTE 1)

Karina Mondragón Vásquez

(EL CEDENTE 2)

Hugo Morales Rojas

(EL CEDENTE 3)

Dea Herrera Ruiz

(EL CEDENTE 4)

Herbert Höpfl

(EL CEDENTE 5)

Reyna Reyes Martínez

(EL CEDENTE 6)

Javier Hernández Illescas

(EL CEDENTE 7)

Juan Pablo Senosiain Peláez

(EL CEDENTE 8)

Rebeca Vicio Peña

Nombre: Lic. Carlos Senosiain Aguilar
Por: ALPARIS, S.A. DE C.V.
Cargo: Representante Legal

Testigo 1

Andrés Bello 45 piso 10
Chapultepec Polanco 11560

Testigo 2, Luisa Hernández Ramírez

Andrés Bello 45-10. Chapultepec Polanco 11560
México D.F.

IMPI
INSTITUTO MEXICANO
DE LA PROPIEDAD
INDUSTRIAL



COORDINACIÓN
DEPARTAMENTAL DE
ARCHIVO DE PATENTES

001

Con fundamento en el Artículo 5º inciso I) penúltimo párrafo del Acuerdo que Delega Facultades en los Directores Generales Adjuntos, Coordinador, Directores Divisionales, Subdirectores Divisionales, Coordinadores Departamentales y otros subalternos del INSTITUTO MEXICANO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL publicado en el Diario Oficial del 15 de diciembre de 1999, el C. Coordinador Departamental de Archivo de Patentes, certifica que la presente copia fotostática compuesta de (01) foja útil está tomada del original que obra en el expediente de PATENTE MX/a/2016/008646 (DOS CERO UNO SEIS CERO CERO OCHO SEIS CUATRO SEIS)

Se extiende a petición del interesado

El Coordinador

César Enrique Rodríguez Hernández



SEGOB

SECRETARÍA DE GOBERNACIÓN



SEGOB

SECRETARÍA DE GOBERNACIÓN



SEGOB

MEXICO



SEGOB

SECRETARÍA DE GOBERNACIÓN



SEGOB

SECRETARÍA DE GOBERNACIÓN

023763 / 2017

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

SECRETARÍA DE GOBERNACIÓN

1. País (country/pays): México

El presente documento público
(This public document / Le présent acte public)

2. ha sido firmado por:

(has been signed by / a été signé par)

ING. CÉSAR ENRIQUE RODRÍGUEZ HERNÁNDEZ

3. quien actúa en calidad de:

(acting in the capacity of / agissant en qualité de)

COORDINADOR DEPARTAMENTAL DE ARCHIVO DE PATENTES.

4. y está revestido del sello/ timbre de:

(bears the seal / stamp of / est revêtu du sceau / timbre de)

INSTITUTO MEXICANO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

Certificado

(Certified/Attesté)

5. en (avà) CIUDAD DE MÉXICO

6. el día (the /le) 28 DE JUNIO DE 2017

7. por (by / par) MARTA TERESA URRUTIA CÁRDENAS, DIRECTORA DE COORDINACIÓN POLÍTICA CON LOS PODERES DE LA UNIÓN, EN AUXILIO DEL TITULAR DE LA UNIDAD DE GOBIERNO, CON FUNDAMENTO EN LOS ARTÍCULOS 10 FRACCIÓN I Y 11 ÚLTIMO PÁRRAFO DEL REGLAMENTO INTERIOR DE LA SECRETARÍA DE GOBERNACIÓN.

8. No. (N°/sous n°) 1 / 21784 / 2017

9. Sello/ timbre
(seal/stamp / sceau/timbre)

10. Firma
(signature)



SEGOB

2017



2017

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

SECRETARÍA DE GOBERNACIÓN

1. País (country/pays): México

El presente documento público
(This public document / Le présent acte public)

2. ha sido firmado por:

(has been signed by /a été signé par)

ING. CÉSAR ENRIQUE RODRÍGUEZ HERNÁNDEZ

3. quien actúa en calidad de:

COORDINADOR DEPARTAMENTAL DE ARCHIVO DE PATENTES.

(acting in the capacity of / agissant en qualité de)

4. y está revestido del sello/ timbre de:

(bears the seal / stamp of / est revêtu du sceau / timbre de) INSTITUTO MEXICANO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

Certificado
(Certified/Attesté)

5. en (at/a) CIUDAD DE MÉXICO

6. el día (the /le) 28 DE JUNIO DE 2017

7. por (by / par)

MARTA TERESA URRUTIA CÁRDENAS, DIRECTORA DE COORDINACIÓN POLÍTICA CON LOS PODERES DE LA UNIÓN, EN AUXILIO DEL TITULAR DE LA UNIDAD DE GOBIERNO, CON FUNDAMENTO EN LOS ARTÍCULOS 10 FRACCIÓN I Y 11 ÚLTIMO PÁRRAFO DEL REGLAMENTO INTERIOR DE LA SECRETARÍA DE GOBERNACIÓN.

8. No. (N°/sous n°) 1 / 21784 / 2017

9. Sello/ timbre

(seal/stamp / sceau/timbre)

10. Firma

10.1 BINA
(signature)

Tipo de Documento: COPIA CERTIFICADA

(Type of document / Type d'acte)

Nombre del Titular: ALPARIS, S.A. DE C.V.

(Name of holder of document / Nom du titulaire)

La presente Apostilla sólo certifica la firma, la capacidad del signatario y el sello o el timbre que ostenta. La Apostilla no certifica el contenido del documento para el cual se expidió.

This Apostille only certifies the signature, the capacity of the signer and the seal or stamp it bears. It does not certify the content of the document for which it was issued.

This Apostille only certifies the signature, the capacity of the signer and the seal or stamp it bears. It does not certify the content of the document for which it was issued.

Cette Apostille ne certifie que la signature, la qualité en laquelle le signataire de l'acte a agi, et le sceau ou le timbre dont cet acte est revêtu. Elle ne certifie pas le contenu du document pour lequel elle a été émise.

lequel elle a été émise

La autenticidad de esta Apostilla y su firma electrónica puede ser verificada en:
The authenticity of this Apostille and its electronic signature may be verified at:

L'authenticité de cette Apostille et de sa signature électronique peut être vérifiée sur:
www.dicopnu.gob.nicaragua.gob.ni/registro

Código: (code)
JCZT448W7

