



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

04-50940

21 EXPEDIENTE N°

54 TITULO "MONOHIDRATO DEL CLORHIDRATO DE VENLAFAXINA Y METODOS PARA LA
PREPARACION DEL MISMO"

51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C 217/74

A61K31/137

71 SOLICITANTE WYETH

DOMICILIO MADISON, ESTADO DE NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74 REPRESENTANTE LEGAL JOSE ANTONIO LLOREDA
T P 10784
Codigo 231

22 BOGOTÁ, D C 21 JUN 2004

PETITORIO


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación: 04030940 00000000

Folios: 02

Fecha (HUB): 2004-06-01 16:46:43

Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2420 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: WYETH

Dirección: Five Giralda Farms, Madison,
NJ 07940-0874 Estados Unidos de América.Nacionalidad o Domicilio: Madison,
Estado de New Jersey, Estados Unidos
De América.Lugar de Constitución: Estado de
Delaware, Estados Unidos de América

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5o.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número 17.159.681 TP 10.784

④

INVENTOR(ES
(72)

Nombre HAN, Jun y LEE, Yong, Jai

Dirección: 4232 Green Leaf Court #312, Park City, IL 60085 y 48 Woodcock Road,
Monroe, NY 10950 (US).

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US02/38581Fecha: 03-12-2002Publicación Internacional No. WO 03/050078 A1Fecha: 19-06-2003

⑥

Título (54) "MONOHIDRATO DEL CLORHIDRATO DE VENLAFAXINA Y METODOS PARA LA
PREPARACIÓN DEL MISMO"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07C 217/74 A61K 31/37

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐

US

05-12-01

60/335,823

⑨

Comprobante de Pago No. 04-34,848Fecha: Mayo 3 de 2004

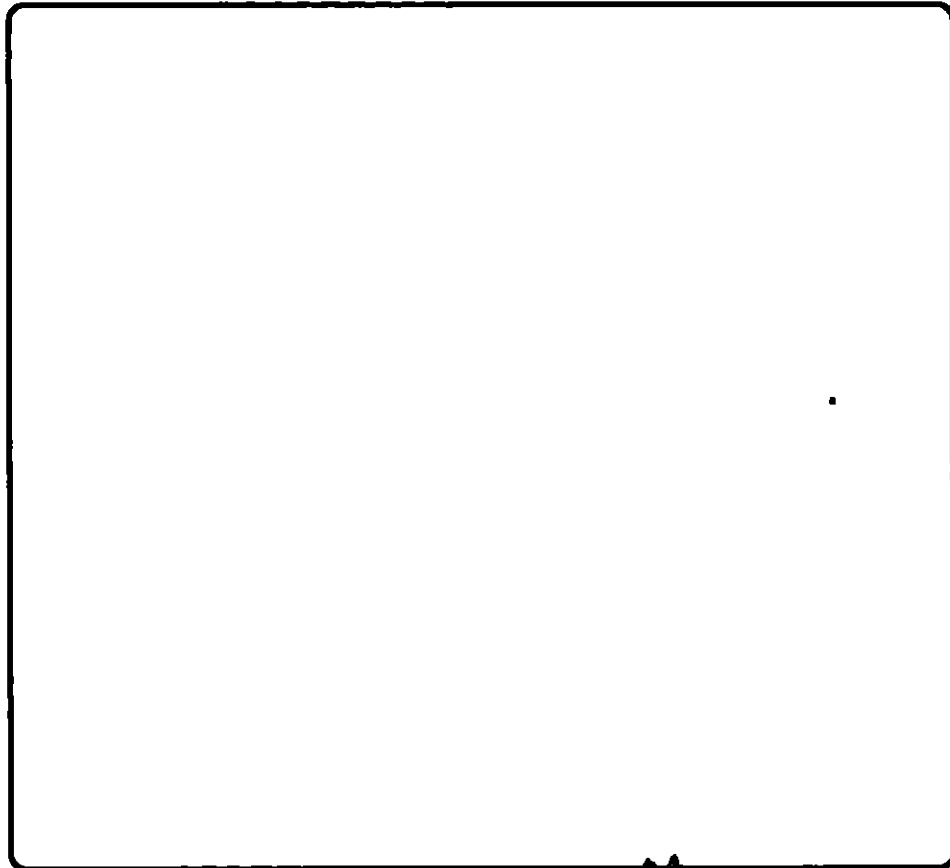
ANEXOS

10

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción, capítulo reivindicatorio como fue originalmente presentado en fase internacional con su traducción y Anexo explicativo de modificaciones a las reivindicaciones.

FIGURA CARACTERISTICA:

11



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

JOSE ANTONIO LLOREDA

FIRMA:

C.C. 17.159.681 Btá. T.P 10.784

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04058940 00000000 Folios: 02
Fecha (HR): 2004-05-01 16:46:43
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NRCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : -800174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 34,848
FECHA : MAYO 3 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	22152254	03/05/2004	4,725,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	110 PTC SOLICITUD DE PATENTE DE INVEN	422,000.00
	TOTAL :	9 422,000.00

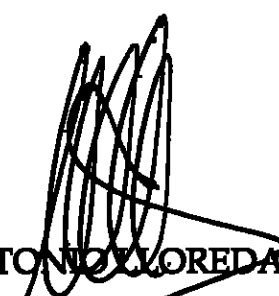
SOM: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. No. 10.784
Código 231

TRADUCCION OFICIAL No. 2002-07-03-411
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

PODER

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a: JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO, y/o ALICIA LLOREDA, por WYETH.

Documento escrito simultáneamente en inglés y en español, dado y firmado este día 7 de junio de 2002.

(firma: ilegible)

William H. Calnan; Subsecretario

Certificado Notarial (corporación), documento también escrito en inglés y en español, firma ilegible por Michelle L. Kalbfell.

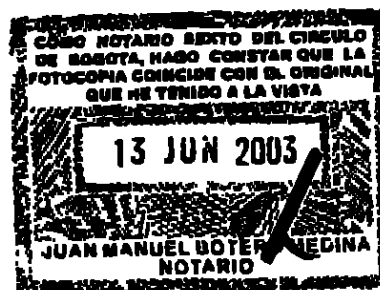
Hay un sello Notarial que dice:

MICHELLE L. KALBFELL

Notario Público, Estado de New Jersey

No. 2108903

La Comisión Expira el 25 de octubre de 2005



APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

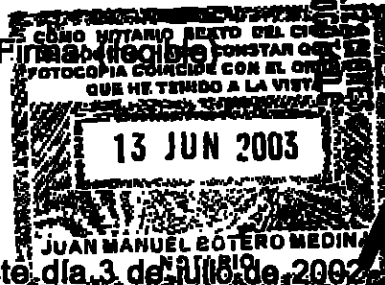
1. País: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
2. Este documento público ha sido firmado por:
MICHELLE L. KALBFELL

3. actuando como:
NOTARIO PÚBLICO DE NEW JERSEY
4. lleva el sello/estampilla de
MICHELLE L. KALBFELL, NOTARIO

CERTIFICADO

5. en TRENTON, NEW JERSEY
6. el día 10 de junio de 2002
7. por: John E McCormac, CPA; TESORERO DE NEW JERSEY
8. NO. A152470
9. Sello/Estampilla
Hay un sello dorado.

10. Firma del notario



Traducido a mi mejor saber y entender, este día 3 de julio de 2002 en la ciudad de Santafé de Bogotá, por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

4 18917
Anita Escobar de Tamayo
CIVIL FIRMAS APARECE EN EL
DOCUMENTO DESAPARECE
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2002 JUN -4 P 12:01

JEFE DE LEGALIA
SANTAFÉ DE BOGOTÁ

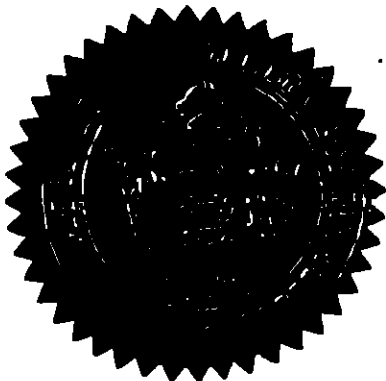
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

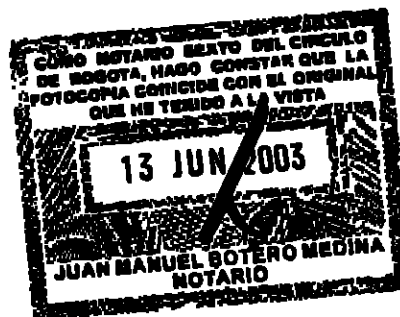
1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MICHELLE L KALBFELL
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MICHELLE L KALBFELL, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 10TH DAY OF JUNE 2002
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A152470
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



John E McCormac



CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de {ss
Condado de

A los días del mes de de 20
compareció personalmente ante mí, Notario
Público en y por el condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta
que es/son la persona descrita y firmante del
documento que precede, declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que en él
se expresan.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of {ss
County of

On this day of , 20 , personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the
above mentioned county,

to me known to be the person described in and
who executed the foregoing document, and who duly
acknowledged to me that executed same for the
uses and purposes therein expressed.

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de {ss
Condado de

A los días del mes de de 20
compareció personalmente ante
mí, Notario Público en y por el condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta
que es/son la persona descrita y firmante del
documento que precede, declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que en él
se expresan.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of {ss
County of

On this day of , 20 , personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the
above mentioned county,

to me known to be the person described in and who
executed the foregoing document, and who duly
acknowledged to me that executed same for the
uses and purposes therein expressed.

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estados Unidos de América
Estado de New Jersey {ss
Condado de Morris

Hoy 7 de Junio de 2002, compareció
William H. Calnan, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es Secretario Asistente

de Wyeth la compañía nombrada en
el documento que antecede, una sociedad
debidamente organizada y existente conforme a las
leyes del Estado de Delaware, Estados
Unidos de América, domiciliada en la ciudad de
Madison, Condado de Morris,
Estado de New Jersey, Estados Unidos de
América, legalmente constituida para un período de
duración que aún no ha terminado, que ejerce
legalmente su objeto conforme a las leyes del Estado
de Delaware, Estados Unidos de América; que el
declarante está autorizado por dicha Compañía
para conferir este poder; que el sello estampado por
él al pie de tal poder, en nombre y en representación
de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella;
y que el objeto para el cual se confiere este
instrumento está comprendido dentro del de la
sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
Incorporación firmados en Madison,
Estado de New Jersey, con fecha Abril 25, 2002
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America
State of New Jersey {ss
County of Morris
On this 7th day of June , 2002 ,

personally came William H. Calnan,
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the
Assistant Secretary of Wyeth

the company named
within, a Corporation organized and existing under
the laws of the State of Delaware, a corporation of
America, domiciled at the City of Madison,
County of Morris, State of New Jersey,
United States of America, legally constituted for a
period of tenure not yet expired, which exercises its
corporate purposes according to the laws of the State
of Delaware, United States of America; that the
deponent is authorized by said Company to confer
this power of attorney; that the seal affixed hereunto
by the deponent in the name and on behalf of said
Corporation is the corporate seal thereof; and that the
purpose for which this instrument is granted is
included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
Madison, State of New Jersey, under date of
April 25, 2002, and hereby
certifies that under the laws of said State the
foregoing acknowledgment is sufficient proof that the
facts therein contained are true, which he attests,

Michelle L. Kallpell
MICHELLE L. KALPPELL
NOTARY PUBLIC, State of New Jersey
No. 2108803
Qualified in Morris County
Commission Expires Oct. 25, 2005

Los abajo firmados,

Wyeth
Organizada y Existente de Conformidad
con las leyes del Estado de Delaware,
Estados Unidos de América

con domicilio en

Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940
Estados Unidos de América

nombramos por el presente a JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6º., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos y recursos; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

William H. Calnan; Secretario Asistente

The undersigned,

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940
United States of America

of

Organized and existing under
the laws of Delaware, United
States of America.

hereby appoint, JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses, cancellations and administrative injunction proceedings; to draw up specifications; to file amendments, oppositions and appeals, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good that said representatives and/or the agents or any one of them appointed may do for our benefit

We also authorize doctors JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 7th day of June 2002



William H. Calnan; Assistant Secretary
NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

Folio 9 Extracto Publicacion
Folio 10 Tarjeta Autor
Folio 11 Tarjeta Tematica

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US 02/38581

A. CLASIFICACION DE MATERIA IPC 7 C07C217/74 A61K31/137 A61K31/14 A61K47/02 A61P25/24		
Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI		
B. CAMPOS BUSCADOS Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación) IPC 7 C07C A61K		
Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados		
Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados) Dato CHEM ABS, Dato BEILSTEIN, EPO-Interno, Dato WPI, PAJ		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	VEGA D ET AL: "1-A2-(1-HYDROXYCYCLOHEXYL)-2-(4-METHOXYPH ENYL)ETHYLÜDIMETHYL-AMMONIUM CHLORIDE (CLORHIDRATO DE VENLAFAXINA)" ACTA CRYSTALLOGRAPHICA SECTION C. CRYSTAL STRUCTURE COMMUNICATIONS, MUNKSGAARD, COPENHAGEN, DK, vol. C56, 2000, páginas 1009-1010, XP001040413 ISSN: 0108-2701 el documento completo ---	1-5
A,P	WO 02 46140 A (REDDY RESEARCH FOUNDATION ; GADDAM OM REDDY (IN); ARIKATLA SIVA LAK) Junio 13 de 2002 (2002-06-13) reivindicaciones ----- -/-	1-27
☒ En el recuadro C se enumeran más documentos. ☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.		
* Categorías especiales de documentos citados:		
'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular		
'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional		
'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)		
'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios		
'T' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada		
'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo		
'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica		
'A' documento miembro de la misma familia de patentes		
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional Marzo 21 de 2003		Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 01/04/2003
Nombre y dirección de correo de ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040 Tx 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016		Funcionario autorizado Bedel, C

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
 PCT/US 02/38581

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	YARDLEY J P ET AL: "DERIVADOS DE 2-FENIL-2-(1-HIDROXICICLOALQUIL) ETILAMINA: SINTESIS Y ACTIVAIDAD ANTIDEPRESIVA" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASJNGTON, US, vol . 33, 1990, páginas 2899-2905, XP000891765 ISSN: 0022-2623 página 2900; ajemplos 4, 16; tabla I página 2902; ejemplos 4, 16; tabla II ---	1-27

13

INFORMACIÓN ADICIONAL CONTINUADA DE PCT/ISA/210

Continuación de la Casilla I.1

Aunque las reivindicaciones 14-27 están dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos alegados del compuesto/composición.

Continuación de la Casilla I.1

Reivindicaciones Nos.: 14-27

Regla 39.1(iv) del PCT - Método para el tratamiento del cuerpo humano o animal por terapia.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US 02/38581

Casilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 1 de la primera hoja)

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.: 14-27
 porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:
 ver INFORMACION ADICIONAL hoja PCT/ISA/210
2. ☐ Reivindicaciones Nos.:
 porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:
3. ☐ Reivindicaciones No.:
 porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla II Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.
3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:
4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

- Comentario sobre Protesta
- ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.
 - ☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Patent Application No
PCT/US 02/38581

100276

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07C217/74 A61K31/137 A61K31/14 A61K47/02 A61P25/24 14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07C A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	VEGA D ET AL: "1-Å2-(1-HYDROXYCYCLOHEXYL)-2-(4-METHOXYPH ENYL)ETHYLÖDIMETHYL-AMMONIUM CHLORIDE (VENLAFAXINE HYDROCHLORIDE)" ACTA CRYSTALLOGRAPHICA SECTION C. CRYSTAL STRUCTURE COMMUNICATIONS, MUNKSGAARD, COPENHAGEN, DK, vol. C56, 2000, pages 1009-1010, XP001040413 ISSN: 0108-2701 the whole document	1-5
A,P	WO 02 46140 A (REDDY RESEARCH FOUNDATION ;GADDAM OM REDDY (IN); ARIKATLA SIVA LAK) 13 June 2002 (2002-06-13) claims	1-27
	— -/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 March 2003

Date of mailing of the international search report

01/04/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 5816 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Telex 31 851 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Bede1, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 02/38581

13

C-(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	YARDLEY J P ET AL: "2-PHENYL-2-(1-HYDROXYCYCLOALKYL)ETHYLAMIN E DERIVATIVES: SYNTHESIS AND ANTIDEPRESSANT ACTIVITY" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 33, 1990, pages 2899-2905, XP000891765 ISSN: 0022-2623 page 2900; examples 4,16; table I page 2902; examples 4,16; table II	1-27

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.1

Although claims 14-27 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box I.1

Claims Nos.: 14-27

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 02/38581

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 14-27
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 8.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US 02/38581

18

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 0246140	A	13-06-2002	WO	0246140 A1	13-06-2002
			AU	3597001 A	18-06-2002

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación
Junio 19 de 2003 (19.06.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/050076 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
A61K 31/137, 31/14, 47/02, A61P 25/24

C07C 217/14

(21) Número de Solicitud Internacional:

PCT/US02/38581

(22) Fecha de Registro Internacional: Diciembre 3 de 2002 (03.12.2002)

(81) Estados Designados (nacionales): 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, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Idioma de registro:

Inglés

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

(26) Idioma de Publicación:

Inglés

(30) Información de Prioridad:

60/335,823

Diciembre 5 de 2001 (05.12.2001)

US

Publicado:

- con reporte de búsqueda internacional.

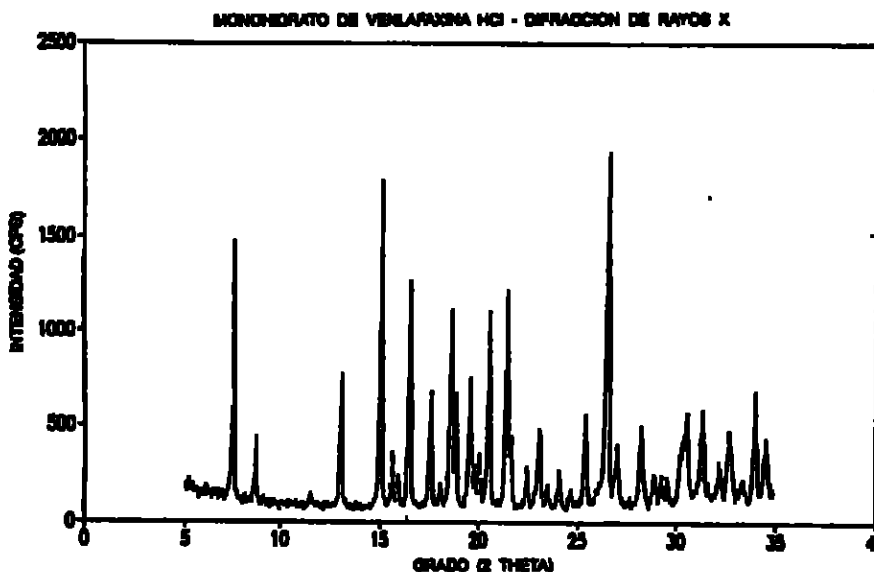
(71) Solicitante: WYETH [US/US]; Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940-0874 (US).

(72) Inventores: HAN, Jun; 4232 Green Leaf Court #312, Park City, IL 60085 (US). LEE, Yong, Jai; 48 Woodcock Road, Monroe, NY 10950 (US).

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase a "Las Notas Gúlas sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(74) Agentes: BARRETT, Rebecca, R.; Wyeth, Patent Law Dept., Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940-0874 et al. (US).

(54) Título: "MONOHIDRATO DEL CLORHIDRATO DE VENLAFAXINA Y METODOS PARA LA PREPARACIÓN DEL MISMO"



(57) Resumen: Esta invención se refiere a una novedosa forma polimorfa cristalina del clorhidrato de venlafaxina la cual existe en forma hidratada (e.g., como un monohidrato), métodos para la preparación de la misma, y su uso.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
19 June 2003 (19.06.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/050076 A1(51) International Patent Classification: C07C 217/74,
A61K 31/137, 31/14, 47/02, A61P 25/24

(21) International Application Number: PCT/US02/38581

(22) International Filing Date: 3 December 2002 (03.12.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/335,823 5 December 2001 (05.12.2001) US

(71) Applicant: WYETH [US/US]; Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940-0874 (US).

(72) Inventors: HAN, Jun; 4232 Green Leaf Court #312, Park City, IL 60085 (US). LEE, Yong, Jae; 48 Woodcock Road, Monroe, NY 10950 (US).

(74) Agents: BARRETT, Rebecca, R.; Wyeth, Patent Law Dept., Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940-0874 et al. (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, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

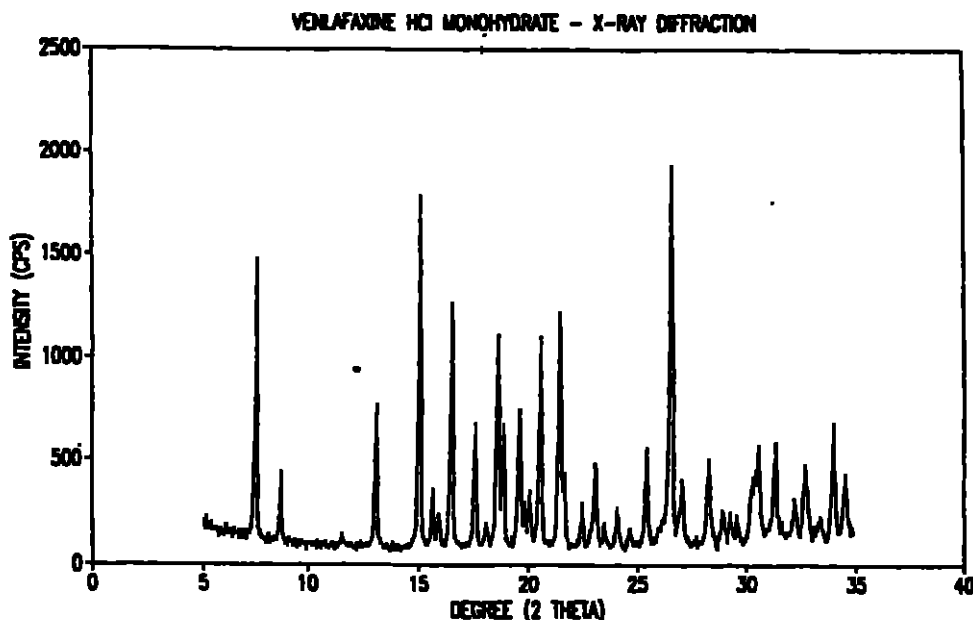
(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI,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

Published:

— with international search 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.

(54) Title: VENLAFAXINE HYDROCHLORIDE MONOHYDRATE AND METHODS FOR THE PREPARATION THEREOF



(57) Abstract: This invention relates to novel crystalline polymorphic form of venlafaxine hydrochloride which exists in hydrated form (e.g., as a monohydrate), methods for the preparation thereof, and its use.

WO 03/050076 A1

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL CON SU TRADUCCION**

REIVINDICACIONES

1. El monohidrato del clorhidrato de venlafaxina.
2. El monohidrato del clorhidrato de venlafaxina sustancialmente puro.
3. El clorhidrato de venlafaxina que tiene un patrón de difracción de rayos X que es sustancialmente el mismo que es mostrado en la Figura 1.
4. El monohidrato del clorhidrato de venlafaxina que exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos expresados en grados 2 θ en alrededor de 7.45, 8.60, 12.93, 14.95, 15.54, 15.84, 16.43, 17.53, 18.02, 18.58, 18.80, 19.54, 20.05, 20.51, 21.41, 22.46, 23.07, 23.52, 24.08, 24.70, 25.44, 26.54, 27.07, 28.29, 30.60, 31.37, 32.25, 32.74, 34.04, y 34.60.
5. El monohidrato del clorhidrato de venlafaxina que exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos expresados en grados 2 θ en alrededor de 7.45, 8.60, 14.95, 18.02, 21.41, 27.07, 32.74, y 34.60.
6. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un monohidrato del clorhidrato de venlafaxina y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.
7. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, en donde el monohidrato del clorhidrato de venlafaxina está sustancialmente puro.

8. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, en donde la composición farmacéutica contiene menos de 1 % por peso de polimorfos cristalinos del clorhidrato de venlafaxina diferentes al monohidrato del clorhidrato de venlafaxina, basado en el 100 % del peso total del clorhidrato de venlafaxina en la composición farmacéutica.

9. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en donde la composición comprende una pluralidad de esferoides que comprenden el monohidrato del clorhidrato de venlafaxina.

10. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un clorhidrato de venlafaxina que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que es sustancialmente el mismo que aquel mostrado en la Figura 1 y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, en donde el clorhidrato de venlafaxina está sustancialmente puro.

12. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, en donde la composición farmacéutica contiene menos de 1 % por peso de polimorfos cristalinos del clorhidrato de venlafaxina diferentes al clorhidrato de venlafaxina, basado en el 100 % del peso total del clorhidrato de venlafaxina en la composición farmacéutica.

13. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en donde la composición comprende una pluralidad de esferoides que comprenden el clorhidrato de venlafaxina.

14. Un método para el tratamiento de la depresión en un mamífero con necesidad del mismo, que comprende administrar al mamífero una cantidad efectiva anti - depresiva del monohidrato del clorhidrato de venlafaxina.

15. Un método para el tratamiento de la depresión en un mamífero con necesidad del mismo, que comprende administrar al mamífero una cantidad efectiva anti - depresiva del clorhidrato de venlafaxina que tiene un patron de difracción de rayos X en polvo que es sustancialmente el mismo que aquel mostrado en la Figura 1.

16. Un método para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada en un mamífero con necesidad del mismo, que comprende administrar al mamífero una cantidad efectiva del monohidrato del clorhidrato de venlafaxina.

17. Un método para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada en un mamífero con necesidad del mismo, que comprende administrar al mamífero una cantidad efectiva del clorhidrato de venlafaxina que tiene un patron de difracción de rayos X en polvo que es sustancialmente el mismo que aquel mostrado en la Figura 1.

18. Un método para el tratamiento del trastorno por ansiedad social en un mamífero con necesidad del mismo, que comprende administrar al mamífero una cantidad efectiva del monohidrato del clorhidrato de venlafaxina.

19. Un método para el tratamiento del trastorno por ansiedad social en un mamífero con necesidad del mismo, que comprende administrar al mamífero una cantidad efectiva del clorhidrato de venlafaxina que tiene un patron de difracción de rayos X en polvo que es sustancialmente el mismo que aquel mostrado en la Figura 1.

20. Un método para el tratamiento del trastorno de estrés post - traumático en un mamífero con necesidad del mismo, que comprende administrar al mamífero una cantidad efectiva del monohidrato del clorhidrato de venlafaxina.

21. Un método para el tratamiento del trastorno de estrés post - traumático en un mamífero con necesidad del mismo, que comprende administrar al mamífero una cantidad efectiva del clorhidrato de venlafaxina que tiene un patron de difracción de rayos X en polvo que es sustancialmente el mismo que aquel mostrado en la Figura 1.

22. Un método para el tratamiento del trastorno de pánico en un mamífero con necesidad del mismo, que comprende administrar al mamífero una cantidad efectiva del monohidrato del clorhidrato de venlafaxina.

23. Un método para el tratamiento del trastorno de pánico en un mamífero con necesidad del mismo, que comprende administrar al mamífero una

cantidad efectiva del clorhidrato de venlafaxina que tiene un patron de difracción de rayos X en polvo que es sustancialmente el mismo que aquel mostrado en la Figura 1.

24. Un método para prevenir la recaída o la reaparición de la depresión en un mamífero con necesidad del mismo, que comprende administrar al mamífero una cantidad efectiva del monohidrato del clorhidrato de venlafaxina.

25. Un método para prevenir la recaída o la reaparición de la depresión en un mamífero con necesidad del mismo, que comprende administrar al mamífero una cantidad efectiva del clorhidrato de venlafaxina que tiene un patron de difracción de rayos X en polvo que es sustancialmente el mismo que aquel mostrado en la Figura 1.

26. Un método para preparar el monohidrato del clorhidrato de venlafaxina que comprende recrystalizar la forma I o II del clorhidrato de venlafaxina o una mezcla de las mismas en agua o en una mezcla de agua y uno o más solventes orgánicos.

27. Un método para preparar el monohidrato del clorhidrato de venlafaxina que comprende la granulación húmeda de la forma I o II del clorhidrato de venlafaxina o una mezcla de las mismas.

27

CLAIMS:

1. Venlafaxine hydrochloride monohydrate.
- 5 2. Substantially pure venlafaxine hydrochloride monohydrate.
3. Venlafaxine hydrochloride having an X-ray powder diffraction pattern substantially the same as that shown in Figure 1.
- 10 4. Venlafaxine hydrochloride monohydrate exhibiting an X-ray powder diffraction pattern having characteristic peaks expressed in degrees 2 θ at about 7.45, 8.60, 12.93, 14.95, 15.54, 15.84, 16.43, 17.53, 18.02, 18.58, 18.80, 19.54, 20.05, 20.51, 21.41, 22.46, 23.07, 23.52, 24.08, 24.70, 25.44, 26.54, 27.07, 28.29, 30.60, 31.37, 32.25, 32.74, 34.04, and 34.60.
- 15 5. Venlafaxine hydrochloride monohydrate exhibiting an X-ray powder diffraction pattern having characteristic peaks expressed in degrees 2 θ at about 7.45, 8.60, 14.95, 18.02, 21.41, 27.07, 32.74, and 34.60.
- 20 6. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a venlafaxine hydrochloride monohydrate and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.
7. The pharmaceutical composition of claim 6, wherein the venlafaxine
25 hydrochloride monohydrate is substantially pure.
8. The pharmaceutical composition of claim 6, wherein the pharmaceutical composition contains less than 1% by weight of crystalline polymorphs of venlafaxine hydrochloride other than venlafaxine hydrochloride monohydrate, based upon 100%
30 total weight of venlafaxine hydrochloride in the pharmaceutical composition.
9. The pharmaceutical composition according to any one of claims 6 to 8, wherein the composition comprises a plurality of spheroids comprising the venlafaxine hydrochloride monohydrate.
- 35

32

10. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of an venlafaxine hydrochloride having an X-ray powder diffraction pattern substantially the same as that shown in Figure 1 and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.
- 5
11. The pharmaceutical composition of claim 10, wherein the venlafaxine hydrochloride is substantially pure.
12. The pharmaceutical composition of claim 10, wherein the pharmaceutical composition contains less than 1% by weight of crystalline polymorphs of venlafaxine hydrochloride other than venlafaxine hydrochloride, based upon 100% total weight of venlafaxine hydrochloride in the pharmaceutical composition.
- 10
13. The pharmaceutical composition according to any one of claims 10 to 12, wherein the composition comprises a plurality of spheroids comprising the venlafaxine hydrochloride.
- 15
14. A method of treating depression in a mammal in need thereof comprising administering to the mammal an anti-depressive effective amount of venlafaxine hydrochloride monohydrate.
- 20
15. A method of treating depression in a mammal in need thereof comprising administering to the mammal an anti-depressive effective amount of venlafaxine hydrochloride having an X-ray powder diffraction pattern substantially the same as that shown in Figure 1.
- 25
16. A method of treating generalized anxiety disorder in a mammal in need thereof comprising administering to the mammal an effective amount of venlafaxine hydrochloride monohydrate.
- 30
17. A method of treating generalized anxiety disorder in a mammal in need thereof comprising administering to the mammal an effective amount of venlafaxine hydrochloride having an X-ray powder diffraction pattern substantially the same as that shown in Figure 1.

18. A method of treating social anxiety disorder in a mammal in need thereof comprising administering to the mammal an effective amount of venlafaxine hydrochloride monohydrate.
- 5
19. A method of treating social anxiety disorder in a mammal in need thereof comprising administering to the mammal an effective amount of venlafaxine hydrochloride having an X-ray powder diffraction pattern substantially the same as that shown in Figure 1.
- 10
20. A method of treating post traumatic stress disorder in a mammal in need thereof comprising administering to the mammal an effective amount of venlafaxine hydrochloride monohydrate.
- 15
21. A method of treating post traumatic stress disorder in a mammal in need thereof comprising administering to the mammal an effective amount of venlafaxine hydrochloride having an X-ray powder diffraction pattern substantially the same as that shown in Figure 1.
- 20
22. A method of treating panic disorder in a mammal in need thereof comprising administering to the mammal an effective amount of venlafaxine hydrochloride monohydrate.
23. A method of treating panic disorder in a mammal in need thereof comprising
- 25 administering to the mammal an effective amount of venlafaxine hydrochloride having an X-ray powder diffraction pattern substantially the same as that shown in Figure 1.
24. A method of preventing relapse or recurrence of depression in a mammal in need thereof comprising administering to the mammal an effective amount of
- 30 venlafaxine hydrochloride monohydrate.
25. A method of preventing relapse or recurrence of depression in a mammal in need thereof comprising administering to the mammal an effective amount of

venlafaxine hydrochloride having an X-ray powder diffraction pattern substantially the same as that shown in Figure 1.

26. A method of preparing venlafaxine hydrochloride monohydrate comprising
5 recrystallizing form I or II of venlafaxine hydrochloride or a mixture thereof in water or a mixture of water and one or more organic solvents.

27. A method of preparing venlafaxine hydrochloride monohydrate comprising wet
granulating form I or II of venlafaxine hydrochloride or a mixture thereof.
10

31

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente AM100276	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/PEA/416)	
Solicitud Internacional No. PCT/US02/38581	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 03.12.2002	Fecha de prioridad (día/mes/año) 05.12.2001
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC 7 C07C217/74		
Solicitante WYETH		
1. Este reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de 6 páginas, incluyendo la carátula. ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de páginas.		
3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: I ☒ Bases del Reporte II ☐ Prioridad III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. IV ☐ Falta de unidad de invención V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación. VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional		
Fecha de presentación de la demanda 25.06.2003	Fecha de terminación de este reporte 05.09.2003	
Nombre y dirección de la autoridad internacional de examen preliminar: European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 -0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Funcionario autorizado Bedel, C Teléfono No. +49 89 2399-2506	

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. PCT/US02/38581

I. Bases del Reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional: (Páginas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17):

Descripción, páginas

1-14 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-27 como se presentaron originalmente

Dibujos, Hojas

1/9-9/9 como se presentaron originalmente

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma, el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones, Nos.
☐ los dibujos, páginas

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. PCT/US02/38581

Ver hoja separada

Las reivindicaciones 14-25 se refieren a materia objeto considerada por esta Autoridad estar cubierta por lo previsto en la Regla 67.1 (iv) del PCT. En consecuencia, no se formulara ninguna opinión escrita con respecto a la aplicación industrial de la materia objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(i) del PCT).

D1: Acta Cristalográfica Sección C. Comunicaciones de Estructura Cristalina, Munksgaard, Copenhagen, DK (2000), C56, 1009-1010

D2: WO-A-0246140

D3: Journal of Medicinal Chemistry, American Chemical Society.
Washington, US (1990), 33, 2899-2905

D1 y D2 revelan datos de rayos X del clorhidrato de venlafaxina. En particular en D2 se revelo el patrón de difracción de rayos X en polvo (ver fig. 8/18 – 10/18) pero no corresponde al del monohidrato de cloruro de venlafaxina actualmente reivindicado (ver fig. 1/9).

D3 revela clorhidrato de venlafaxina y sus efectos como inhibidor de la recaptación sinaptosomal. Un derivado de venlafaxina es también revelado el cual exhibe el mismo efecto (ver compuesto 16 en las tablas I y II) y que difiere del "monohidrato" actualmente reivindicado por la presencia de un cicloheptilo (en lugar de ciclohexilo en la venlafina) y por el hecho de que este contiene ½ mol de agua por mol de compuesto (en lugar de 1 mol en el "monohidrato").

Ninguno de los documentos del arte anterior revela el monohidrato del clorhidrato de vanlafaxina.

El problema técnico que la presente solicitud pretende solucionar es obtener una forma de clorhidrato de venlafaxina que es estable bajo un amplio rango de humedad relativa mientras conserva una buena velocidad de solubilidad.

La solución es la forma monohidrato del clorhidrato de venlafaxina.

El problema técnico ha sido resuelto en forma convincente (ver solicitud p. 11, l. 16 a p. 12, l. 2 y p. 13, l. 10-29) y nada en el arte anterior podría dirgir a la persona versada a esa solución. Aunque D3 revela un forma hidratada bioactiva de un derivado de venlafaxina (el cicloheptilo, ver arriba), este es silencioso sobre la estabilidad a la humedad o la velocidad de disolución de ese derivado.

HOJA SEPARADA

· Por lo tanto la materia objeto de las reivindicaciones 1-27 cumple con los requerimientos del Artículo 33(2) y (3) del PCT.

Otras observaciones:

Aunque las reivindicaciones 1-5 han sido redactadas como reivindicaciones independientemente separadas, parecen relacionadas en forma específica a la misma materia objeto y a diferencia de cada una de las otras solamente con respecto a la definición de la materia objeto para la cual se busca protección y por lo que se refiere a la terminología usada para las características de esa materia objeto. Las anteriores reivindicaciones, por lo tanto, carecen de concisión.

Por lo tanto, las reivindicaciones 1-5 no cumplen los requisitos del Artículo 6 del PCT.

La vaga e imprecisa declaración en la descripción en la pagina 13, línea 31 a pagina 14, línea 8 implica que la materia objeto para la cual se busca protección puede ser diferente a la definida por las reivindicaciones, de tal modo que resulta en una carencia de claridad (Artículo 6 del PCT) cuando se emplean para interpretarlas (ver también las Guías del PCT, III-4.3a).

263
Docket
08 SEP 2003

PATENT COOPERATION
CC. PAT. FOR

RECEIVED
SEP 12 2003
PCT

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:
WILEMAN, David Francis
WYETH Pharmaceuticals
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
RECEIVED
08 SEP 2003
PATENTS DEPT.

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT
(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year) 05.09.2003

Applicant's or agent's file reference AM100276		IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US02/38581	International filing date (day/month/year) 03.12.2002	Priority date (day/month/year) 05.12.2001
Applicant WYETH		

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.

2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.

3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80299 Munich Tel. +49 89 2369 - 0 Tlx 523856 epmu d Fax +49 89 2369 - 4485	Authorized Officer Pfitzner, G Tel. +49 89 2369-8032	
---	--	---

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference AM100276	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/416)	
International application No. PCT/US02/88581	International filing date (day/month/year) 03.12.2002	Priority date (day/month/year) 05.12.2001
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07C217/4		
Applicant WYETH		
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.		
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the opinion II ☐ Priority III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Rule 68.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 25.06.2003	Date of completion of this report 05.09.2003	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx 523856 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4485	Authorized Officer Bedel, C Telephone No. +49 89 2399-2508 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

 International application No. **PCT/US02/38581**
I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):

Description, Pages

1-14 as originally filed

Claims, Numbers

1-27 as originally filed

Drawings, Sheets

1/9-9/9 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/US02/38581**

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 14-25

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 14-25 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-27
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-27
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-13, 26-27
	No: Claims	

2. Citations and explanations

43

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/US02/38581**

see separate sheet

Claims 14-25 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

D1: Acta Crystallographica Section C. Crystal Structure Communications, Munksgaard, Copenhagen, Dk (2000), C56, 1009-1010

D2: WO-A-0246140

D3: Journal Of Medicinal Chemistry, American Chemical Society, Washington, Us (1990), 33, 2899-2905

D1 and D2 discloses X-ray data of venlafaxine hydrochloride. In D2 in particular the X-ray powder diffraction pattern is disclosed (see fig.8/18-10/18) but does not correspond to the one of the presently claimed venlafaxine hydrochloride monohydrate (see fig.1/9).

D3 discloses venlafaxine hydrochloride and its effect as a synaptosomal uptake inhibitor. A derivative of venlafaxine is also disclosed which exhibits the same effect (see compound 16 in tables I and II) and which differs from the presently claimed "monohydrate" by the presence of a cycloheptyl (instead of cyclohexyl in venlafaxine) and by the fact that it contains 1/2 mole of water per mole of compound (instead of 1 mole in "monohydrate").

None of the prior art document discloses the venlafaxine hydrochloride monohydrate.

The technical problem that the present application intends to solve is to obtain a form of venlafaxine hydrochloride which is stable under a wide range of relative humidity while keeping a good solubility rate.

The solution is the monohydrate form of venlafaxine hydrochloride.

The technical problem has been convincingly solved (see application p.11, l.16 to p.12, l.2 and p.13, l.10-29) and nothing in the prior art could lead the skilled person to that solution. Although D3 discloses a bioactive hydrated form of a venlafaxine derivative (the cycloheptyl, see above), it is silent on the stability to humidity or the dissolution rate of that derivative.

45

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/US02/38581

Therefore the subject-matter of claims 1-27 should comply with the requirements of Article 33(2) and (3) PCT.

Further remarks :

Although claims 1-5 have been drafted as separate independent claims, they appear to relate effectively to the same subject-matter and to differ from each other only with regard to the definition of the subject-matter for which protection is sought and in respect of the terminology used for the features of that subject-matter. The aforementioned claims therefore lack conciseness.

Hence, claims 1-5 do not meet the requirements of Article 6 PCT.

The vague and imprecise statement in the description on page 13, line 31 to page 14, line 8 implies that the subject-matter for which protection is sought may be different to that defined by the claims, thereby resulting in lack of clarity (Article 6 PCT) when used to interpret them (see also the PCT Guidelines, III-4.3a).

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

**MONOHIDRATO DEL CLORHIDRATO DE VENLAFAXINA Y METODOS
PARA LA PREPARACIÓN DEL MISMO**

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a una novedosa forma polimorfa cristalina del clorhidrato de venlafaxina la cual existe en forma hidratada (e.g., como un monohidrato), métodos para la preparación de la misma, y su uso.

MONOHIDRATO DEL CLORHIDRATO DE VENLAFAXINA Y MÉTODOS PARA LA PREPARACIÓN DEL MISMO

Campo de la Invención

Esta invención se relaciona con una forma polimórfica cristalina novedosa de clorhidrato de venlafaxina, la cual existe en forma hidratada (por ejemplo, como un monohidrato), métodos para la preparación de la misma, y su uso.

Antecedentes de la invención

La venlafaxina (1- [2- (dimetilamino) - 1 - (4 - metoxifenil) etil] ciclohexanol) y sus sales terapéuticamente aceptables (referidas aquí de manera colectiva como venlafaxina) son inhibidores de la recaptación de neurotransmisores monoamina, un mecanismo asociado con la actividad antidepresiva clínica. Este mecanismo también ha sido asociado con la función reproductiva al afectar indirectamente el eje hipotalámico-pituitaria-ovarios. Se cree que el mecanismo de acción de la venlafaxina se encuentra relacionado con la potente inhibición de la recaptación de los neurotransmisores de monoamina, serotonina y norepinefrina. En un grado menor, la venlafaxina también inhibe la recaptación de la dopamina. Sin embargo, esta no tiene actividad inhibidora sobre la monoamina oxidasa.

En comparación con los medicamentos tricíclicos antidepresivos clásicos, la venlafaxina no tiene virtualmente afinidad por los receptores muscarínicos, histaminérgicos, o adrenérgicos *in vitro*. La actividad farmacológica en estos receptores se encuentra asociada con los diversos efectos anticolinérgicos,

sedantes y cardiovasculares observados con los medicamentos tricíclicos antidepresivos.

La amenorrea hipotalámica en hembras humanas deprimidas y no deprimidas también puede ser tratada con la venlafaxina como se enseña en la patente estadounidense No. 5,506, 270.

La patente estadounidense No. 5,530, 013 enseña que la venlafaxina induce el aumento en el conocimiento y trata el deterioro cognoscitivo en un mamífero.

La patente estadounidense No. 5,744, 474 revela que la venlafaxina puede tratar la incontinencia urinaria en los humanos.

Más recientemente, como se discutió en la patente estadounidense No. 5,916, 923, se ha encontrado que la venlafaxina trata, previene, y controla la obesidad, los trastornos de ansiedad generalizada, el trastorno de estrés post-traumático, el trastorno disfórico de la fase luteal tardía (síndrome premenstrual), trastorno por déficit de atención (con y sin hiperactividad), síndrome de Gilles de la Tourette, bulimia nerviosa, y síndrome de Shy Drager en mamíferos (por ejemplo, humanos).

Las formulaciones de liberación controlada de venlafaxina son reveladas en la patente estadounidense No. 6,274,171 y en la Publicación Internacional de Patente No. WO 94/27589. Como se discutió en la patente estadounidense No. 6,274,171, se sabe que el clorhidrato de venlafaxina existe en dos formas polimórficas, las Formas I y II. Los patrones de difracción de rayos X

en polvo característicos para las Formas I y II son mostrados en las Figuras 8 y 9, respectivamente.

Resumen de la Invención

La presente invención proporciona un novedoso polimorfo cristalino del clorhidrato de venlafaxina, el cual existe en la forma hidratada (por ejemplo, como un monohidrato) (de aquí en adelante referido como "la forma monohidrato" o "monohidrato del clorhidrato de venlafaxina"). La forma monohidrato es estable en los ambientes húmedos (por ejemplo, atmósferas que tengan al menos 20 % de humedad relativa), tales como aquellas encontradas a menudo durante el procesamiento y el almacenamiento. Además, la forma monohidrato es más estable que las formas conocidas del clorhidrato de venlafaxina en los procesos que involucran agua, tal como la granulación húmeda. En consecuencia, el monohidrato del clorhidrato de venlafaxina puede ser sometido a procesos que involucran agua sin sufrir ninguna transición de estado sólido.

El monohidrato del clorhidrato de venlafaxina tiene picos característicos de DRXP (expresados en grados 2 θ) en alrededor de 7.45, 8.60, 12.93, 14.95, 15.54, 15.84, 16.43, 17.53, 18.02, 18.58, 18.80, 19.54, 20.05, 20.51, 21.41, 22.46, 23.07, 23.52, 24.08, 24.70, 25.44, 26.54, 27.07, 28.29, 30.60, 31.37, 32.25, 32.74, 34.04, y 34.60.

El polimorfo cristalino de la presente invención puede ser administrado a un mamífero para tratar la depresión (incluyendo, pero sin limitarse a, el trastorno depresivo mayor, el trastorno bipolar, y la distimia), fibromialgia,

ansiedad, trastorno de pánico, agorafobia, trastorno de estrés post-traumático, trastorno disfórico premenstrual (síndrome premenstrual), trastorno por déficit de atención (con y sin hiperactividad), trastorno obsesivo compulsivo (incluyendo la tricotilomanía), trastorno por ansiedad social, trastorno de ansiedad generalizada, autismo, esquizofrenia, obesidad, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, Síndrome de Gilles de la Tourette, rubor vasomotor, adicción a la cocaína y al alcohol, disfunción sexual (incluyendo la eyaculación prematura), trastorno de personalidad fronterizo, síndrome de fatiga crónica, incontinencia urinaria, dolor (incluyendo, pero sin limitarse a, migraña, dolor de espalda crónico, dolor de miembro fantasma, dolor central, dolor neuropático tal como la neuropatía diabética, y la neuropatía post herpética), Síndrome de Shy Drager, o el síndrome de Raynaud. El polimorfo cristalino también puede ser administrado para prevenir la recaída o la reaparición de la depresión, para inducir el aumento del conocimiento, para tratar el deterioro cognoscitivo, y en los regímenes para la suspensión del hábito de fumar u otros usos del tabaco. De manera adicional, los polimorfos cristalinos pueden ser administrados para tratar la amenorrea hipotalámica en hembras humanas deprimidas y no deprimidas. Estos métodos involucran la administración a un mamífero (por ejemplo, un humano) con necesidad de los mismos, de una cantidad efectiva del polimorfo cristalino de la presente invención o una mezcla de polimorfos de venlafaxina que contiene el polimorfo cristalino de la presente invención. De manera preferible, la venlafaxina es administrada de manera oral.

Otra realización es una composición farmacéutica que comprende el polimorfo cristalino de la presente invención y, de manera opcional, un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. Típicamente, la

composición farmacéutica comprende una cantidad del polimorfo cristalino efectiva para tratar la depresión o cualquiera de las indicaciones anteriormente mencionadas en un animal, tal como un mamífero (por ejemplo, el humano). De acuerdo a una realización preferida, la composición farmacéutica comprende al menos alrededor de 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 99, 99.1, 99.2, 99.3, 99.4, 99.5, 99.6, 99.7, 99.8, o 99.9% por peso de la forma monohidrato del polimorfo cristalino de la presente invención, basado en el 100 % del peso total del clorhidrato de venlafaxina en la composición farmacéutica.

La composición farmacéutica puede ser incorporada en una forma de dosificación, tal como una tableta o capsula.

La forma monohidrato puede ser preparada por medio de la granulación húmeda de la Forma I o II del clorhidrato de venlafaxina o una mezcla de las mismas. También, el forma monohidrato puede ser preparada al recrystalizar la Forma I o II del clorhidrato de venlafaxina o una mezcla de las mismas a partir de agua o una mezcla de agua y un solvente orgánico.

En cada uno de los métodos anteriormente mencionados para la preparación del polimorfo cristalino de la presente invención, los cristales formados pueden ser recuperados por cualquier método conocido en la técnica.

Breve Descripción de los Dibujos

La Figura 1 es un patrón característico de Difracción de Rayos X en Polvo (DRXP) del monohidrato del clorhidrato de venlafaxina.

La Figura 2 es un rastreo por calorimetría de rastreo diferencial (DSC) del monohidrato del clorhidrato de venlafaxina llevado a cabo en una cubeta sellada a una velocidad de rastreo de 10 °C/minuto desde 25 hasta 240 °C bajo una purga de nitrógeno.

La Figura 3 es un rastreo por DSC del monohidrato del clorhidrato de venlafaxina llevado a cabo en una cubeta ventilada a una velocidad de rastreo de 10 °C/minuto desde 25 hasta 240 °C bajo una purga de nitrógeno.

La Figura 4 es un análisis termogravimétrico (TGA) del monohidrato del clorhidrato de venlafaxina calentado desde 25 hasta 230 °C a una velocidad de rastreo de 10 °C / minuto bajo una purga de nitrógeno.

La Figura 5 es una gráfica de dos ciclos de sorción de agua del monohidrato del clorhidrato de venlafaxina llevados a cabo a 25 °C.

La Figura 6 son patrones de DRXP de la forma polimórfica cristalina novedosa del clorhidrato de venlafaxina de la presente invención en su forma monohidrato y después de ser deshidratada y rehidratada.

La Figura 7 son gráficas de la disolución intrínseca de la Forma II del clorhidrato de venlafaxina y del monohidrato del clorhidrato de venlafaxina durante el tiempo.

La Figura 8 es un patrón de DRXP característico de la Forma I del clorhidrato de venlafaxina.

La Figura 9 es un patrón de DRXP característico de la Forma II del clorhidrato de venlafaxina.

Descripción Detallada de la Invención

El término "alrededor de" generalmente significa dentro del 10 %, preferiblemente dentro del 5 %, y más preferiblemente dentro del 1 % de un valor determinado o rango. Con respecto a un valor determinado o rango en grados 2θ provenientes de patrones de DRXP, el término "alrededor de" generalmente significa dentro de $0.2^\circ 2\theta$ y preferiblemente dentro de 0.1° , 0.05° , o $0.01^\circ 2\theta$ del valor determinado o rango. De manera alternativa, el término "alrededor de" significa dentro de un error estándar aceptable del promedio, cuando es considerado por una persona normalmente versada en la materia.

El término "tratar", tal como se emplea aquí, hace referencia a la prevención, el mejoramiento, el control o la cura de los síntomas o trastornos deseados.

El término "clorhidrato de venlafaxina", tal como se emplea aquí, hace referencia a mezclas, por ejemplo, mezclas racémicas, de R y S - venlafaxina y sus enantiómeros ópticamente puros. El polimorfo cristalino de la presente invención puede ser R, S, o una mezcla, por ejemplo, mezcla racémica, de R y S del clorhidrato de venlafaxina.

El término "monohidrato" tal como se emplea aquí, hace referencia a un hidrato en el cual una molécula de agua está asociada con cada molécula del clorhidrato de venlafaxina.

El término "monohidrato del clorhidrato de venlafaxina" tal como se emplea aquí, hace referencia a un monohidrato del clorhidrato de venlafaxina ($C_{17}H_{27}NO_2 \cdot HCl \cdot H_2O$) que tiene un patron de XRPD sustancialmente idéntico a aquel mostrado en la Figura 1 o en la Figura 6 designado como "Monohidrato". Las posiciones e intensidades de los picos para el patrón de DRXP en la Figura 1 son proporcionadas en la Tabla 1 siguiente.

Tabla 1

Picos característicos de DRXP (expresados en grados 2θ) espaciamento D en Angstrom (Å) e Intensidades de Líneas de Difracción en CPS para el Monohidrato del Clorhidrato de Venlafaxina

Grados 2θ	d (Å)	I (Cuentas por Segundo (CPS))
7.45	11.85	1468.03
8.60	10.27	421.81
12.93	6.84	769.96
14.95	5.92	1801.74
15.54	5.70	336.53
15.84	5.59	225.59
16.43	5.39	1266.56

Grados 20	d (A)	I (Cuentas por Segundo (CPS))
17.53	4.92	169.81
18.02	4.92	169.81
18.58	4.77	1107.88
18.80	4.72	673.85
19.54	4.54	743.85
20.05	4.43	333.15
20.51	4.33	1112.55
21.41	4.15	1215.22
22.46	3.96	258.48
23.07	3.85	473.17
23.52	3.78	174.48
24.08	3.69	249.15
24.70	3.60	155.81
25.44	3.50	552.51
26.54	3.36	1896.47
27.07	3.29	390.38
28.29	3.15	482.86
30.60	2.92	542.31
31.37	2.85	581.94
32.25	2.77	284.69
32.74	2.73	463.04
34.04	2.63	681.03
34.60	2.59	403.59

En particular, los picos (expresados en grados 2 θ) en alrededor de 7.45, 8.60, 14.95, 18.02, 21.41, 27.07, 32.74, y 34.60 son únicos para el monohidrato del clorhidrato de venlafaxina. El monohidrato del clorhidrato de venlafaxina tiene un peso molecular de alrededor de 331.88 g/mol. El también tiene una endoterma de deshidratación, de acuerdo con la DSC, en alrededor de 85 °C, y una endoterma de fusión, de acuerdo con la DSC, en 219 - 221 °C.

El monohidrato del clorhidrato de venlafaxina generalmente pierde el agua de hidratación a menos de 10 % de humedad relativa para formar una forma anhidra. La forma anhidra del polimorfo cristalino generalmente se convierte al monohidrato a más de 10 % de humedad relativa.

El polimorfo cristalino de la presente invención es útil para el tratamiento, prevención, o control de la depresión y de las indicaciones anteriormente mencionadas. Las cantidades de dosis apropiadas para un animal pueden ser determinadas por medio de métodos conocidos en la técnica. Generalmente, se administra una cantidad terapéutica efectiva para el propósito deseado. La dosis del polimorfo cristalino del clorhidrato de venlafaxina aquí revelado es generalmente desde alrededor de 75 hasta alrededor de 300 mg por día.

El polimorfo cristalino puede ser formulado en una composición farmacéutica. Preferiblemente, la composición farmacéutica comprende una cantidad del polimorfo cristalino del clorhidrato de venlafaxina efectiva para tratar la indicación deseada en un animal, tal como un humano. De acuerdo con una realización preferida, la composición farmacéutica comprende al menos

alrededor de 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 99, 99.1, 99.2, 99.3, 99.4, 99.5, 99.6, 99.7, 99.8, o 99.9 % por peso del monohidrato del clorhidrato de venlafaxina, basado en 100 % del peso total del clorhidrato de venlafaxina en la composición farmacéutica.

De acuerdo con aún otra realización preferida, la composición farmacéutica comprende al menos alrededor de 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 99, 99.1, 99.2, 99.3, 99.4, 99.5, 99.6, 99.7, 99.8, o 99.9 % por peso del monohidrato del clorhidrato de venlafaxina, basado en 100 % del peso total del clorhidrato de venlafaxina cristalino en la composición farmacéutica.

La composición farmacéutica también puede estar sustancialmente libre o completamente libre de otros polimorfos cristalinos del clorhidrato de venlafaxina, tales como las Formas I y II. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede contener la forma monohidrato en forma sustancialmente pura. Los términos "sustancialmente libre" y "sustancialmente puro" incluyen aquellas composiciones farmacéuticas que contienen menos de 0.01, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 1 o 2 % por peso de otros polimorfos cristalinos, tales como la Forma I o II o ambas, basados en el peso total de la composición farmacéutica (o, de manera alternativa, basados en el peso total del clorhidrato de venlafaxina en la composición farmacéutica).

De acuerdo con una realización, la composición farmacéutica contiene desde alrededor de 25 hasta alrededor de 350 mg del polimorfo cristalino del clorhidrato de venlafaxina. De manera más preferible, las composiciones farmacéuticas de la presente invención contienen 75 mg, 150 mg o 225 mg del polimorfo cristalino del clorhidrato de venlafaxina.

La composición farmacéutica también puede incluir uno o más portadores o diluyentes (por ejemplo, agua y solventes orgánicos) y excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" incluye, pero no se limita a, aquellos materiales que son aceptables para ser empleados en formulaciones farmacéuticas, y son adicionados a la formulación para promover la estabilidad y la viabilidad de la formulación, tales como los ligantes, los agentes de relleno, los agentes clarificantes, los agentes amortiguadores, los agentes humectantes, los lubricantes, los endulzantes, y los agentes saborizantes. Los excipientes adecuados incluyen, pero no se limitan a, celulosa, etil celulosa, gelatina, hidroxipropil metilcelulosa, óxido de hierro, dióxido de titanio, lactosa, estearato de magnesio, y almidón glicolato de sodio. Los portadores, diluyentes, y excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados, también incluyen aquellos descritos en Remington's, *The Science and Practice of Pharmacy*, (Gennaro, A. R. , ed., 19ava edición, 1995, Mack Pub. Co.) el cual es incorporado aquí a manera de referencia. La frase "farmacéuticamente aceptable" hace referencia a aditivos o composiciones que son fisiológicamente tolerables y no producen típicamente una reacción alérgica o adversa similar, tal como trastorno gástrico, vértigo, y similares, cuando se administra a un animal, tal como un mamífero (por ejemplo, un humano).

De acuerdo con una realización preferida, la composición farmacéutica es una formulación de liberación controlada, tal como aquella descrita en la patente estadounidense No. 6,274,171, la cual es incorporada aquí a manera de referencia. Por ejemplo, una formulación de liberación controlada puede comprender esferoides que comprenden el polimorfo cristalino de la presente

13 SS

invención, celulosa microcristalina, y, de manera opcional, hidroxipropilmetil celulosa. Los esferoides son preferiblemente recubiertos con una composición de película de recubrimiento que comprende etil celulosa e hidroxipropilmetil celulosa.

La composición farmacéutica puede ser una forma de dosificación, tal como un líquido (por ejemplo, elixires y suspensiones), cápsula, píldora, o tableta. Las composiciones farmacéuticas y los polimorfos cristalinos del clorhidrato de venlafaxina pueden ser administradas a animales, incluyendo, pero sin limitarse a, mamíferos (por ejemplo, humanos), oralmente, intravenosamente, intramuscularmente, parenteralmente intraperitonealmente, de manera subdermal, bucalmente, subcutáneamente, de manera transdermal, tópicamente, rectalmente, vaginalmente, o intranasalmente. Preferiblemente, la composición es administrada de manera oral.

El monohidrato del clorhidrato de venlafaxina puede ser preparado por medio de granulación húmeda de la Forma I o II del clorhidrato de venlafaxina o una mezcla de las mismas. También puede ser preparada al recrystalizar la Forma I o II del clorhidrato de venlafaxina o una mezcla de los mismos a partir de agua o una mezcla de agua y un solvente orgánico. Un ejemplo no limitante de un solvente orgánico adecuado es el etanol.

El clorhidrato de venlafaxina puede ser preparado por cualquier método conocido en la técnica, incluyendo, pero sin limitarse a, los métodos descritos en las patentes estadounidenses Nos. 4,535,186 y 4,761,501 y en las Publicaciones Internacionales de Patentes Nos. WO 00/32555, WO

6A

00/32556, y WO 01/07397, todas las cuales son incorporadas aquí a manera de referencia.

Los cristales formados pueden ser recuperados por cualquier método conocido en la técnica, tal como la filtración, la centrifugación, o con un filtro del estilo Buchner, filtro Rosenmund, o con prensa de placas y marco. Típicamente, los cristales son recuperados como sólidos.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos son ilustrativos y no tienen la intención de limitar el alcance de la invención reivindicada. El clorhidrato de venlafaxina que es empleado como una materia prima en el ejemplo siguiente puede ser preparado por cualquier método conocido en la técnica.

Ejemplo 1

Preparación del Monohidrato del Clorhidrato de Venlafaxina

Aproximadamente 1.5 mL de agua fueron calentados en un vaso de precipitados a cerca de su punto de ebullición y se adicionaron alrededor de 3 g de la Forma I o de la Forma II del clorhidrato de venlafaxina. La suspensión fue agitada con calentamiento hasta que todo el clorhidrato de venlafaxina se disolvió. La solución clara resultante fue lentamente enfriada a la temperatura ambiente. La solución fue almacenada a 5 °C para permitir que el monohidrato cristalizara. Los cristales fueron removidos del vaso de precipitados sobre un papel de filtro y expuestos al aire por alrededor de 8

horas para que se sequen. El producto final fue molido y almacenado en viales sellados de vidrio.

El producto era un polvo cristalino de blanco a blanquecino, inoloro, y tenía un punto de fusión, como fue medido por DSC, de -219°C .

Calorimetría de Rastreo Diferencial (DSC)

Las medidas de DSC fueron llevadas a cabo tanto en cubeta sellada como en cubeta ventilada a una velocidad de rastreo de $10^{\circ}\text{C} / \text{minuto}$ desde 25°C hasta 240°C bajo una purga de nitrógeno con un Pyris 1 DSC disponible de Perkin - Elmer de Shelton, Connecticut. Los rastreos de la DSC con la cubeta sellada y la cubeta ventilada son mostrados en las Figuras 2 y 3, respectivamente.

La Figura 2 muestra una pequeña endoterma a 82°C y una gran endoterma a 93°C (el calor de fusión es 41 J/g), la cual fue la fusión del monohidrato del clorhidrato de venlafaxina.

La Figura 3 muestra tres endotermas. La primera es una endoterma ancha a 106°C , la cual fue debida a la deshidratación y evaporación del agua de la muestra. La segunda es una pequeña endoterma a 196°C que corresponde a una transición de fase sólido - sólido. La tercera es una gran endoterma a 221°C , la cual fue la fusión del clorhidrato de venlafaxina anhidro. La temperatura de fusión inicial para el clorhidrato de venlafaxina fue 219°C (calor de fusión es 105 J/g).

Análisis Termogravimétrico (TGA)

Una muestra del monohidrato del clorhidrato de venlafaxina fue calentada desde 25 hasta 230 °C a una velocidad de rastreo de 10 °C / minuto en un Pyris 1 TGA, disponible de Perkin - Elmer de Shelton, Connecticut, bajo una purga de nitrógeno. Los resultados son mostrados en la Figura 4.

A 125 °C, la muestra perdió 5.37 % de su peso. La cantidad teórica de agua en el monohidrato del clorhidrato de venlafaxina es de alrededor de 5.4 % por peso. Por lo tanto, este resultado del TGA está de acuerdo con aquel de un monohidrato del clorhidrato de venlafaxina.

Sorción / Desorción de Vapor de Agua

un estudio de sorción / desorción de vapor de agua del monohidrato del clorhidrato de venlafaxina fue llevado a cabo en un instrumento de sorción de vapor dinámico, disponible como DVS-2 proveniente de Surface Measurement Systems de Londres, Inglaterra. Alrededor de 30 mg del monohidrato del clorhidrato de venlafaxina fue sometido a un programa de humedad relativa - tiempo a 25 °C. Los cambios del peso de la muestra fueron monitoreados como función del tiempo y de la humedad relativa. Dos ciclos idénticos de experimentos de humedad relativa - tiempo (0 a 90 % de humedad relativa) fueron llevados a cabo para detectar cualesquiera cambios en las propiedades del estado sólido. Los resultados son mostrados en la Figura 5.

Como se muestra en la Figura 5, el monohidrato del clorhidrato de venlafaxina fue estable entre el 10 y el 90 % de humedad relativa y solo

64

perdió su agua de hidratación por debajo del 10 % de humedad relativa. El compuesto se rehidrató a la forma monohidrato cuando la humedad relativa está por encima del 10 %.

En los ciclos, el compuesto mostró dos ciclos de sorción /desorción de agua casi idénticos. Esto es un indicio de que la transición de estado sólido del monohidrato del clorhidrato de venlafaxina era reversible durante el proceso de deshidratación / hidratación, esto es, no hubo recristalización de la fase anhidrato / hidrato.

Difracción de Rayos X en Polvo (DRXP)

La DRXP fue llevada a cabo sobre el monohidrato del clorhidrato de venlafaxina bajo condiciones tanto de ambiente como secas con un Sistema de Difracción de Rayos X Scintag X2 Modelo 00-A02, disponible de Thermo ARL de Ecublens, Suiza. El instrumento de DRXP tenía los siguientes parámetros:

Tipo de Rastreo: Normal

Angulo de Inicio: 3 grados

Angulo de Parada: 40 grados

Número de Puntos: 1851 puntos

Tamaño de Etapa: 0.02 grados

Resolución del archivo de datos: 1600

Velocidad de Rastreo: 0.04

Modo de Rastreo: Etapa

Longitud de onda: 1.540562

Óptica de Difracción:

Detector:

Tipo: Ranuras Fijas

Configuración X2: No

Tubo:

Tipo: Ranuras Fijas

Configuración X2: No

Los resultados son mostrados en la Figura 6. En condiciones ambientales, el perfil del DRXP del monohidrato del clorhidrato de venlafaxina exhibió una fase altamente cristalina (designada "monohidrato de venlafaxina" en la Figura 6)

La muestra del monohidrato del clorhidrato de venlafaxina fue luego sometida a una purga de nitrógeno (0 % de humedad relativa) por alrededor de 6 horas a temperatura ambiente. La DRXP para la muestra sometida a la purga de nitrógeno fue diferente de la muestra original de monohidrato del clorhidrato de venlafaxina, indicando la formación de la forma deshidratada (anhidra) del clorhidrato de venlafaxina. Ver, por ejemplo, el nuevo pico a $4.367^\circ 2\theta$ y pequeños cambios de los otros picos mayores.

Velocidad Intrínseca de Disolución

Se investigaron las velocidades intrínsecas de disolución de la materia prima, el clorhidrato de venlafaxina, y del monohidrato del clorhidrato de venlafaxina. Las pastillas de clorhidrato de venlafaxina fueron preparadas al comprimir 150 mg de cada material en un dado a 2000 psi (13789,52 kPa)

por 1 minuto con una prensa Carver. Las pastillas producidas fueron colocadas en anillos de acero inoxidable y un lado del anillo fue recubierto con cera de parafina, lo cual resultó en una superficie expuesta única de la pastilla con un área de superficie de 1.327 cm^2 . La velocidad de disolución en 900 mL de agua fue determinada por medio del método USP (USP 23 (1995), sección 711, página 1791) en un aparato de disolución (Vankel 7000) equipado con un Espectrofotómetro de Ultravioleta / Visible Cary 300, con una velocidad de rotación de 100 rpm a 37°C . La distancia entre el extremo inferior del elemento de agitación y la base del recipiente de disolución fue ajustada a 2.5 cm. La pastilla fue centrada en la base del frasco y el medio de disolución fue circulado a través de una celda de microflujo con vía de 1.0 cm a una velocidad de flujo de $\sim 10 \text{ mL / minuto}$. La absorbancia fue registrada a 226 nm en un espectrofotómetro Cary 300. Los resultados son mostrados en la Figura 7.

A partir de la pendiente del perfil de absorbancia versus tiempo en la Figura 7, se determinaron las velocidades aparentes de disolución intrínseca para cada muestra. Debido a la alta solubilidad del clorhidrato de la venlafaxina en agua, solo dos datos de puntos están disponibles para el cálculo. Todas las muestras tenían una velocidad de disolución de $3.4 \times 10^{-4} \text{ g/cm}^2 \cdot \text{segundo}$ a pH 7.

La presente invención no está para ser limitada en alcance por las realizaciones específicas aquí descritas. Efectivamente, diversas modificaciones de la invención, además de aquellas aquí descritas, llegarán a ser evidentes para aquellas personas versadas en la materia a partir de la descripción precedente y las figuras que la acompañan. Se pretende que

tales modificaciones caigan dentro del alcance de las reivindicaciones anexas.

Se entiende además que los valores son aproximados, y son proporcionados para la descripción.

Patentes, solicitudes de patentes, publicaciones, procedimientos, y similares son citados en toda esta solicitud, cuyas revelaciones son incorporadas aquí a manera de referencia en su totalidad. El lenguaje de la revelación aquí realizada prevalece, al grado en el que un conflicto pueda existir entre la descripción y una referencia.

REIVINDICACIONES

1. El monohidrato del clorhidrato de venlafaxina.
2. El monohidrato del clorhidrato de venlafaxina sustancialmente puro.
3. El clorhidrato de venlafaxina que tiene un patrón de difracción de rayos X que es sustancialmente el mismo que es mostrado en la Figura 1.
4. El monohidrato del clorhidrato de venlafaxina que exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos expresados en grados 2θ en alrededor de 7.45, 8.60, 12.93, 14.95, 15.54, 15.84, 16.43, 17.53, 18.02, 18.58, 18.80, 19.54, 20.05, 20.51, 21.41, 22.46, 23.07, 23.52, 24.08, 24.70, 25.44, 26.54, 27.07, 28.29, 30.60, 31.37, 32.25, 32.74, 34.04, y 34.60.
5. El monohidrato del clorhidrato de venlafaxina que exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos expresados en grados 2θ en alrededor de 7.45, 8.60, 14.95, 18.02, 21.41, 27.07, 32.74, y 34.60.
6. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un monohidrato del clorhidrato de venlafaxina y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.
7. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, en donde el monohidrato del clorhidrato de venlafaxina está sustancialmente puro.

8. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, en donde la composición farmacéutica contiene menos de 1 % por peso de polimorfos cristalinos del clorhidrato de venlafaxina diferentes al monohidrato del clorhidrato de venlafaxina, basado en el 100 % del peso total del clorhidrato de venlafaxina en la composición farmacéutica.

9. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en donde la composición comprende una pluralidad de esferoides que comprenden el monohidrato del clorhidrato de venlafaxina.

10. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un clorhidrato de venlafaxina que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que es sustancialmente el mismo que aquel mostrado en la Figura 1 y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, en donde el clorhidrato de venlafaxina está sustancialmente puro.

12. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, en donde la composición farmacéutica contiene menos de 1 % por peso de polimorfos cristalinos del clorhidrato de venlafaxina diferentes al clorhidrato de venlafaxina, basado en el 100 % del peso total del clorhidrato de venlafaxina en la composición farmacéutica.

13. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en donde la composición comprende una pluralidad de esferoides que comprenden el clorhidrato de venlafaxina.

14. El monohidrato del clorhidrato de venlafaxina de acuerdo con la reivindicación 1, útil en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de la depresión.

15. El clorhidrato de venlafaxina que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que es sustancialmente el mismo que aquel mostrado en la Figura 1, útil en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de la depresión.

16. El monohidrato del clorhidrato de venlafaxina útil en la manufactura de un medicamento para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada.

17. El clorhidrato de venlafaxina que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que es sustancialmente el mismo que aquel mostrado en la Figura 1, útil en la manufactura de un medicamento para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada.

18. El monohidrato del clorhidrato de venlafaxina útil en la manufactura de un medicamento para el tratamiento del trastorno por ansiedad social.

19. El clorhidrato de venlafaxina que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que es sustancialmente el mismo que aquel mostrado en la Figura

1, útil en la manufactura de un medicamento para el tratamiento del trastorno por ansiedad social.

20. El monohidrato del clorhidrato de venlafaxina útil en la manufactura de un medicamento para el tratamiento del trastorno de estrés post – traumático.

21. El clorhidrato de venlafaxina que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que es sustancialmente el mismo que aquel mostrado en la Figura 1, útil en la manufactura de un medicamento para el tratamiento del trastorno de estrés post – traumático.

22. El monohidrato del clorhidrato de venlafaxina útil en la manufactura de un medicamento para el tratamiento del trastorno de pánico.

23. El clorhidrato de venlafaxina que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que es sustancialmente el mismo que aquel mostrado en la Figura 1, útil en la manufactura de un medicamento para el tratamiento del trastorno de pánico.

24. El monohidrato del clorhidrato de venlafaxina útil en la manufactura de un medicamento para prevenir la recaída o la reaparición de la depresión.

25. El clorhidrato de venlafaxina que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que es sustancialmente el mismo que aquel mostrado en la Figura 1, útil en la manufactura de un medicamento para prevenir la recaída o la reaparición de la depresión.

26. Un método para preparar el monohidrato del clorhidrato de venlafaxina que comprende recrystalizar la forma I o II del clorhidrato de venlafaxina o una mezcla de las mismas en agua o en una mezcla de agua y uno o más solventes orgánicos.

27. Un método para preparar el monohidrato del clorhidrato de venlafaxina que comprende la granulación húmeda de la forma I o II del clorhidrato de venlafaxina o una mezcla de las mismas.

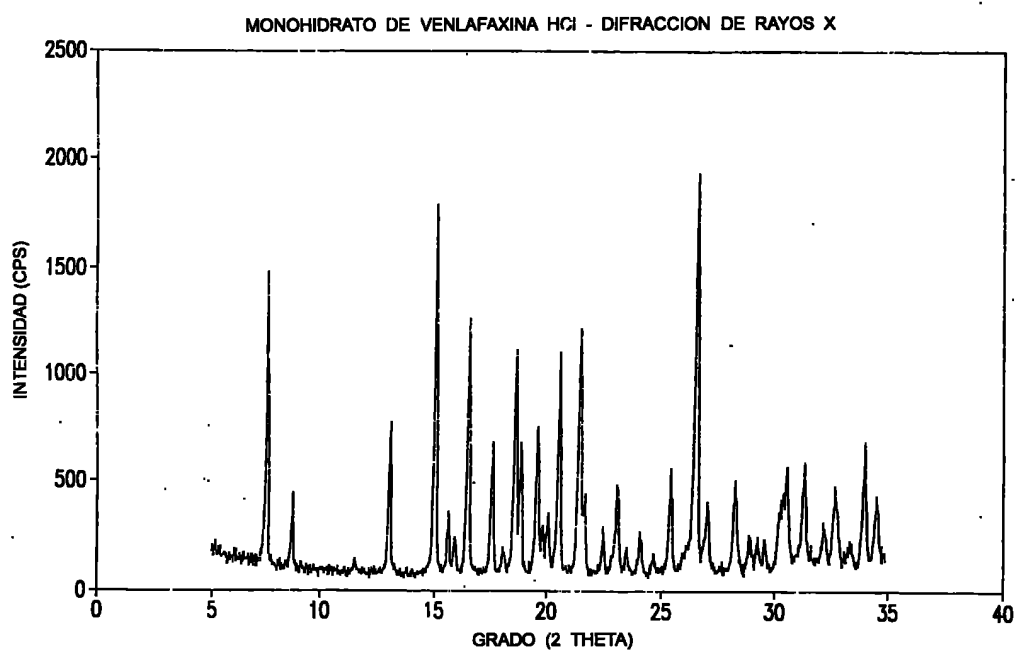


FIG.1

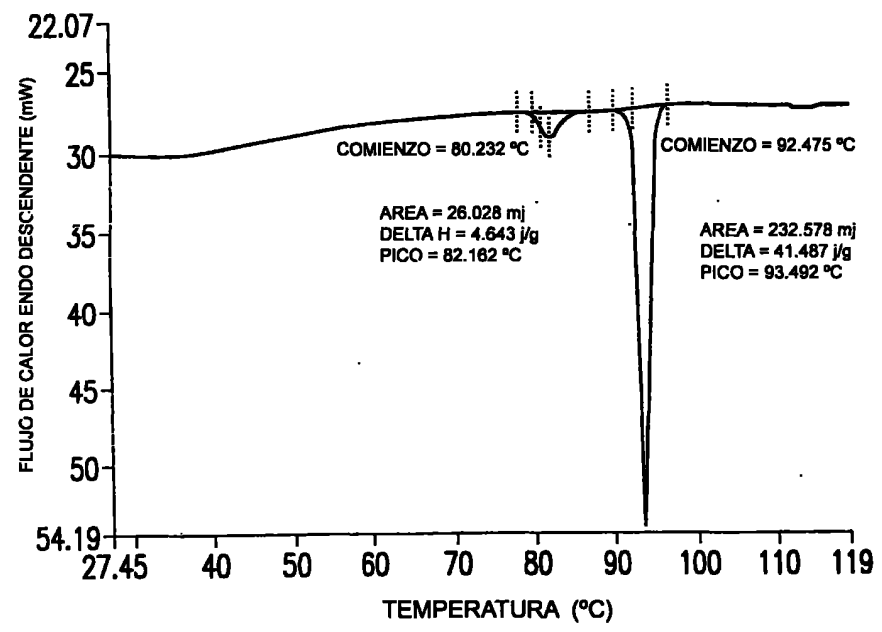


FIG.2

197

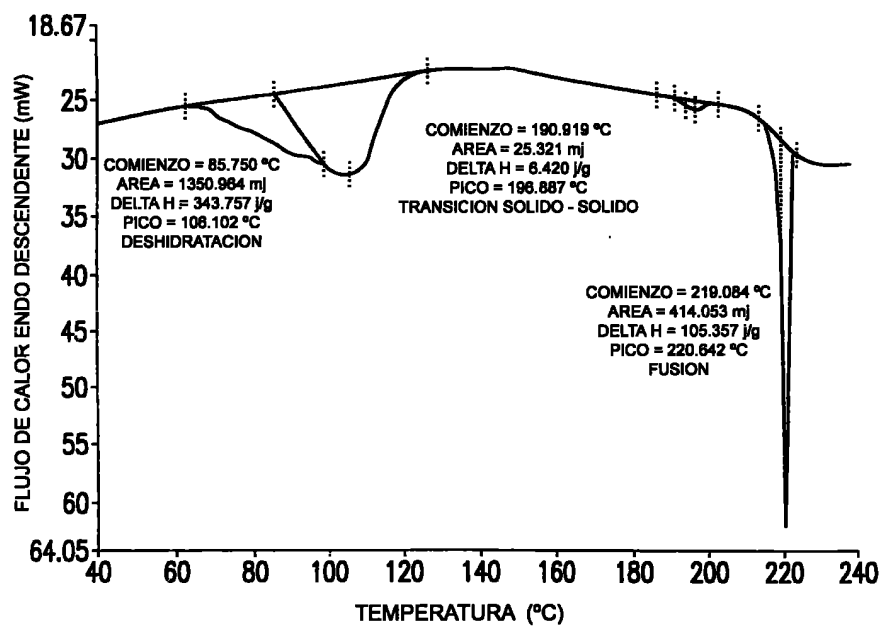


FIG.3

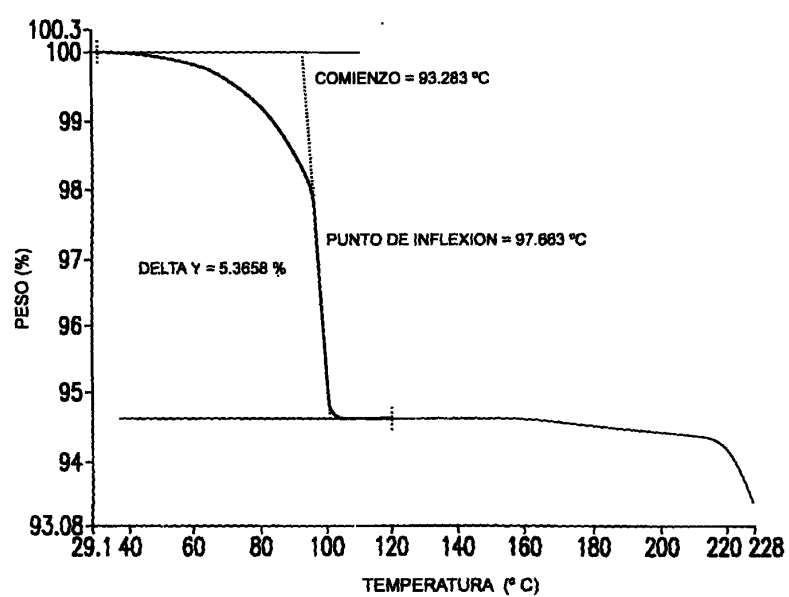


FIG.4

ISOTERMAS DE MONOHIDRATO DE VENLAFAXINA HCl RECRISTALIZADO A PARTIR DE AGUA

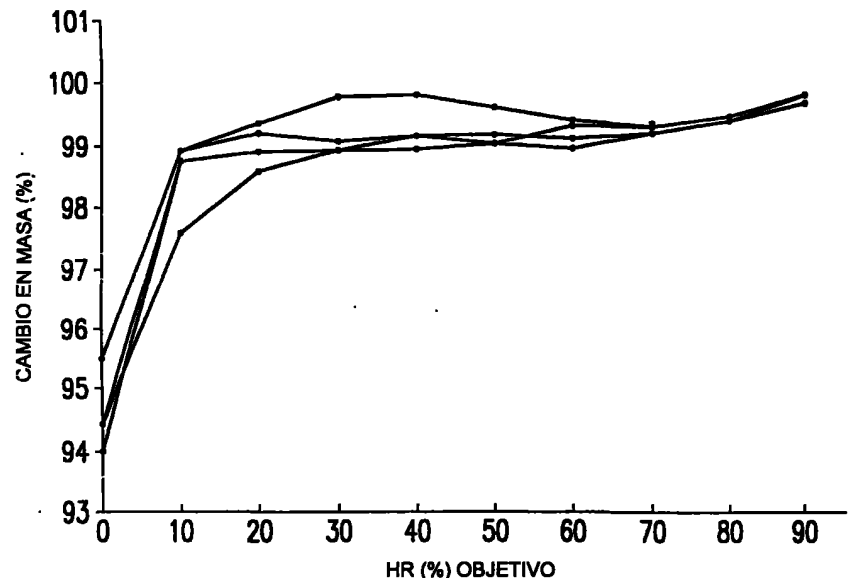
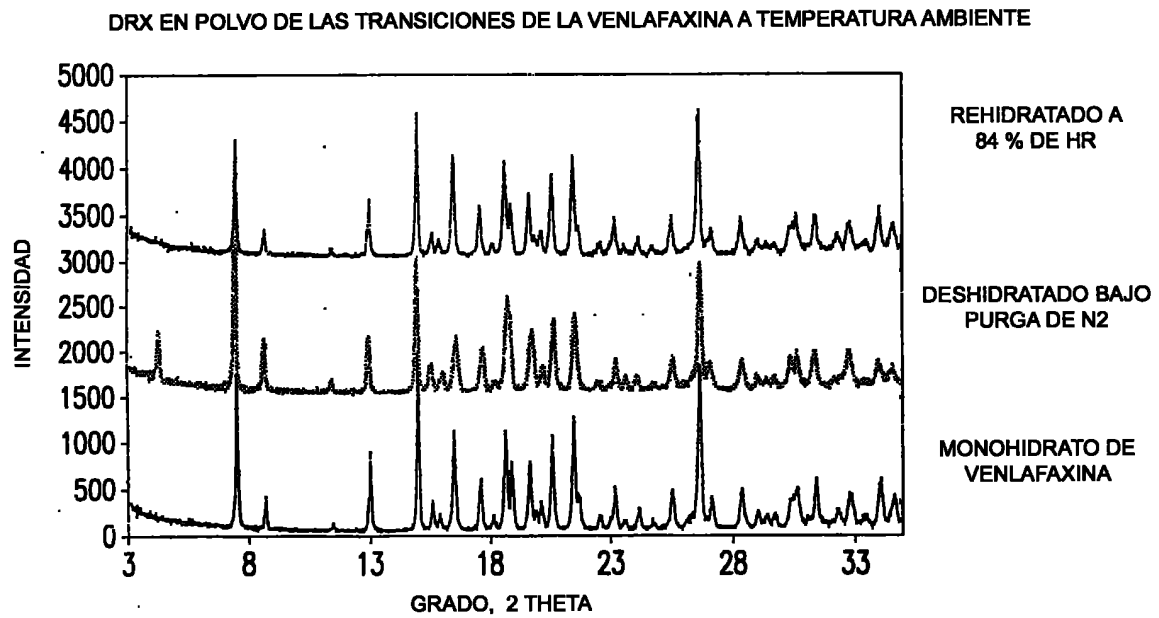


FIG.5



6 / 9

FIG.6

28

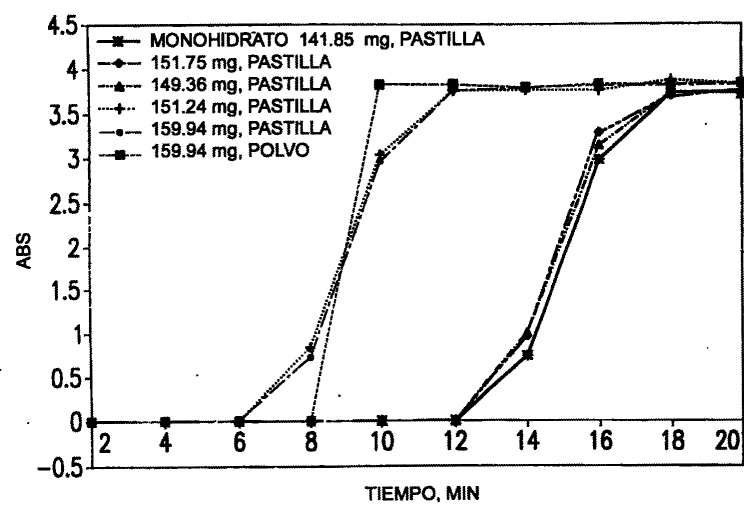


FIG.7

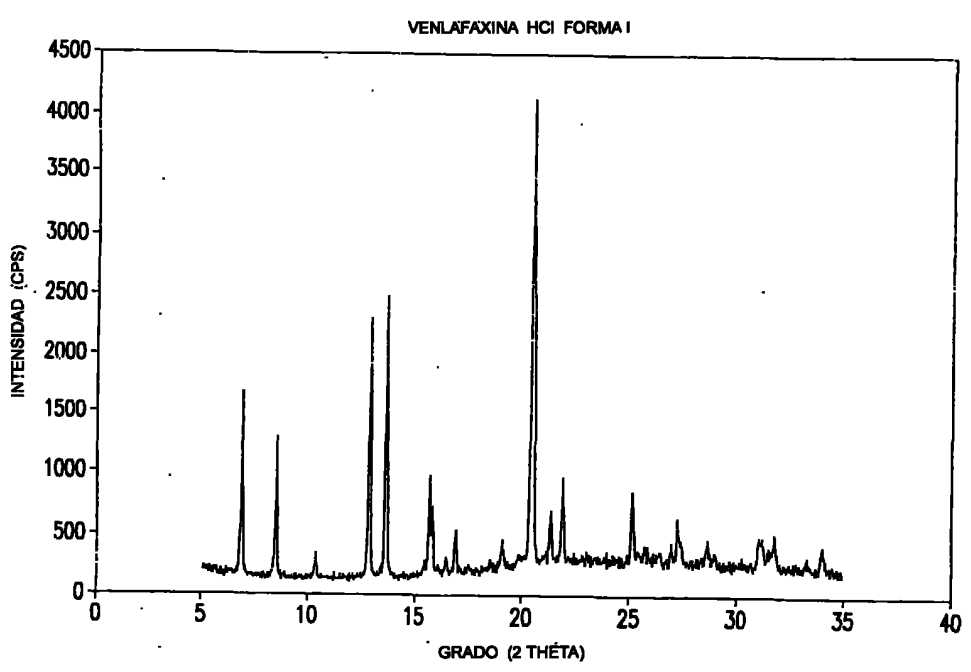


FIG.8

6 / 8

68

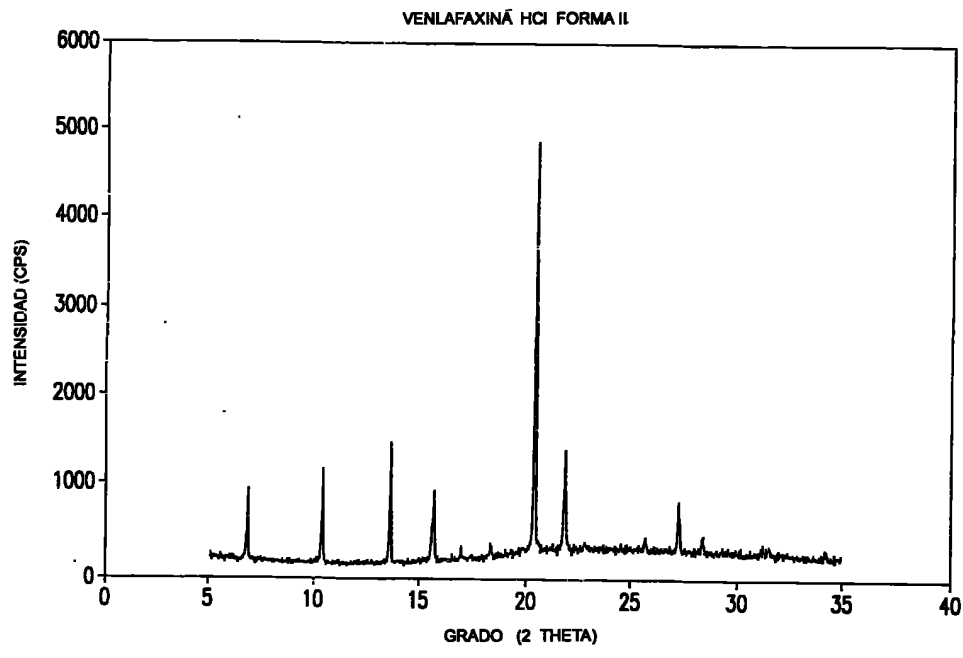


FIG.9

6/8

82

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION [x] MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- ◆ Descripción de la invención [x] 48
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [x] 74
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x] INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA [] INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA [] INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia



84
81

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor(a):
JOSE ANTONIO LLOREDA
apoderado
WYETH

Oficio N°

00122

ASUNTO:

Radicación N°	04-50940
Solicitud Internacional	PCT/US02/38581
Fecha Inicio fase nacional	05/07/2004
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 02. III. 2004

202059

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: Info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia