

D.F.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N°

04-50947

54. TÍTULO "POLIMORFO CRISTALINO NOVEDOSO DEL CLORHIDRATO DE VENLAFAXINA Y METODOS
PARA LA PREPARACION DEL MISMO"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07C 217/74 **A61K31/135**

71. SOLICITANTE **WYETH**

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

74. REPRESENTANTE LEGAL **JOSE ANTONIO LLOREDA**
T.P. 10.784
Código 231

22. BOGOTÁ, D.C. **1 JUN 2004**

S.S.

PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación : 0450947 0000000 Folios: 69
 Fecha (MM): 2004-05-01 16:47:46
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 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, 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,
 Bogotá- Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número 17.150.681 TP 10.784

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: **ALI, Kadum, Abdul, Nabi; HAN, Jun y LEE, Yong, Jal.**

Dirección: 32 Massachusetts Avenue, Congers, NY 10920; 4232 Green Leaf
 Court, #312, Park City, IL 60085 y 48 Woodcock Road, Monroe, NY 10950.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US02/38401

Fecha: 03/12/02

Publicación Internacional No. WO 03/050075 A1

Fecha: 19/06/03

⑥

**Título (54) " POLIMORFO CRISTALINO NOVEDOSO DEL CLORHIDRATO DE VENLAFAXINA
 Y METODOS PARA LA PREPARACION DEL MISMO "**

⑦

Clasificación Internacional (51) C07C 217/74

A61K31/135

⑧

Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

US

(32) Fecha

05/12/01

(31) Número de Solicitud

60/335,822

⑨

Comprobante de Pago No. 04-41,763

Fecha: Mayo 26 de 2004

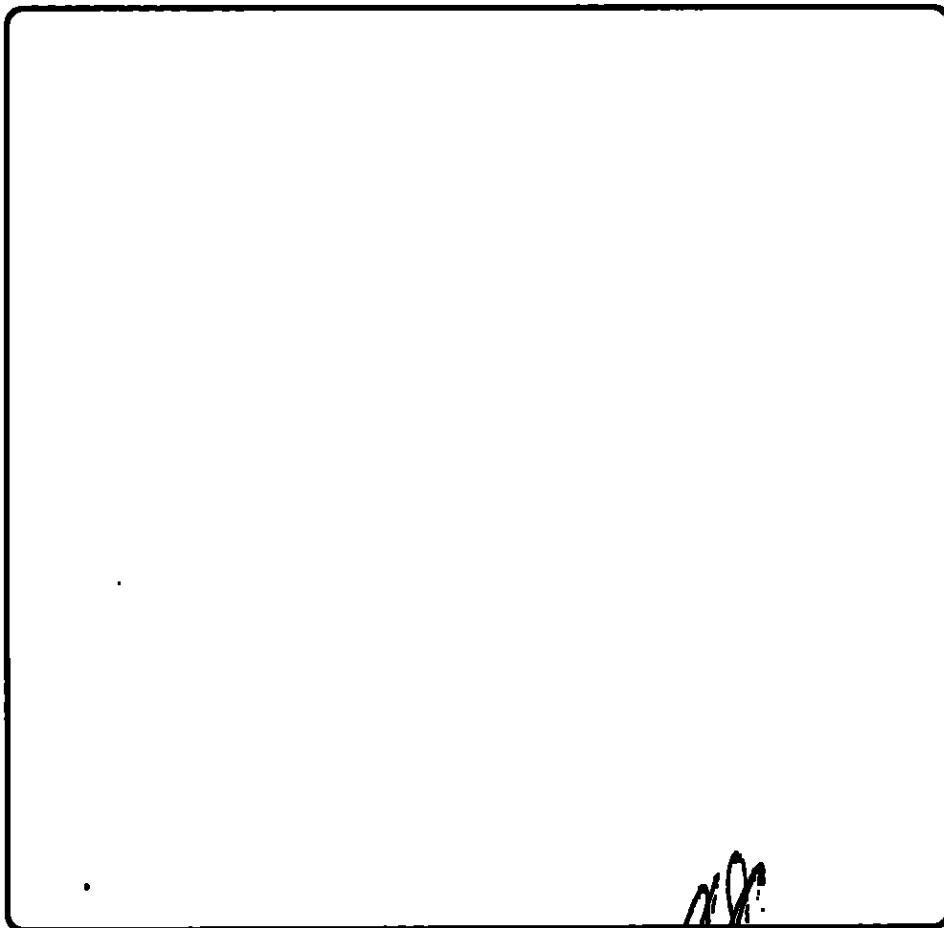
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita 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.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JOSE ANTONIO LOREDA

FIRMA:

C.C. 17.159.681 Btá. T.P. 10.784

2.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04030947 00000000 Folios: 69
Fecha (IMP): 2004-06-01 16:47:46
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2929 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

MIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 41,763
FECHA : MAYO 26 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	20067994	26/05/2004	9,250,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	\$ 422,000.00

BON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE :  _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

X

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 está 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.

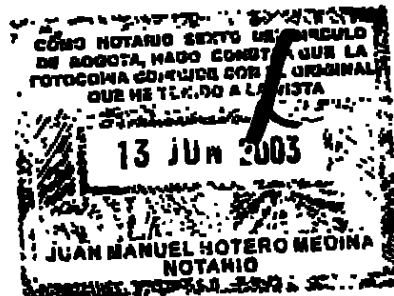
Hay un sello Notarial que dice:

MICHELLE L. KALBFELL

Notario Público, Estado de New Jersey

No. 2108903

La Comisión Expira el 25 de octubre de 2005



5

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: (ilegible)

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
4 18917
Anita Escobar
CITA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESDEPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2002 JUN -4 P 12:01

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA

13 JUN 2003
NOTARIO

Traducido a mi mejor saber y entender, este día 8 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

5

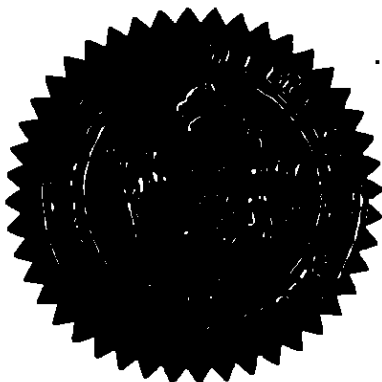
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

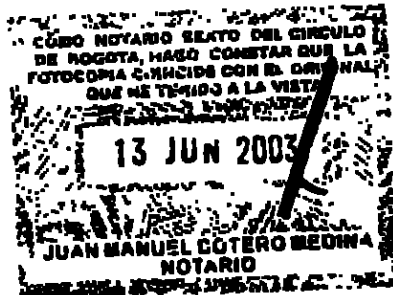
1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MICHELLE L KALBFELL
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MICHELLE L KALBFELL, NOTARY

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



X

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 general powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

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 1972



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

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. Galnan, 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. Galnan, 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, United States
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. Kalbfell
MICHELLE L. KALBFELL
NOTARY PUBLIC, State of New Jersey
No. 2108903
Qualified in Morris County
Commission Expires Oct. 25, 2005

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.:

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:
Aunque las reivindicaciones 11-16 están dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido realizada y basada sobre los efectos alegados del compuesto/composición.

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 Nos.:

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.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US 02/38401

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO

IPC 7 C07C217/74 C07C213/08 A61K31/135 A61P25/24

Según la Clasificación de Patente Internacional (IPC) o según la clasificación nacional y la IPC

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 C07C A61K A61P

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)

EPO-Internacional, WPI Dato, PAJ

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 99 22724 A (AMERICAN HOME PROD) 14 de Mayo de 1999 (1999-05-14) citado en la solicitud página 4, líneas 10-16	1, 4-7, 11-17, 21
A	US 4 761 501 A (HUSBANDS G E MORRIS ET AL) 2 de Agosto de 1988 (1988-08-02) citado en la solicitud columnas 11 y 12, ejemplo 3	1, 4-7, 11-17, 21
P,X	WO 02 36542 A (SCHAAF PAUL ADRIAAN V D; SZELAGIEWICZ MARTIN (CH); CIBA SC HOLDING) 10 de Mayo de 2002 (2002-05-10) página 2, primer párrafo: forma A; figura 2; página 5, ejemplo 2; página 1, líneas 4 y 5 desde la parte inferior	1-23

☐ 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

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'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

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

4 de Marzo de 2003

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

13/03/2003

Nombre y dirección de correo de la 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

Fitz, W

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US 02/38401

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
WO 9922724 A	14-05-1999	AU	747978 B2	30-05-2002
		AU	1300399 A	24-05-1999
		BG	104397 A	28-02-2001
		BR	9813179 A	22-08-2000
		CA	2305242 A1	14-05-1999
		CN	1278165 T	27-12-2000
		CZ	20001659 A3	17-10-2001
		EE	200000212 A	16-04-2001
		EP	1028718 A2	23-08-2000
		HR	20000213 A1	31-12-2000
		HU	0004287 A2	29-04-2002
		JP	2001521892 T	13-11-2001
		NO	20002126 A	04-05-2000
		NZ	504460 A	31-01-2003
		PL	341141 A1	26-03-2001
		SK	6472000 A3	07-11-2000
		TR	200001232 T2	21-12-2000
		WO	9922724 A2	14-05-1999
		US	2002197307 A1	26-12-2002
		US	6274171 B1	14-08-2001
		US	2001055612 A1	27-12-2001
		US	2002025339 A1	28-02-2002
		ZA	9810081 A	04-05-2000
US 4761501 A	02-08-1988	US	4535186 A	13-08-1985
		AT	28628 T	15-08-1987
		AU	567524 B2	26-11-1987
		BG	60659 B2	30-11-1995
		CA	1248540 A1	10-01-1989
		DE	3372753 D1	03-09-1987
		DK	571383 A,B,	14-06-1984
		EG	17630 A	30-06-1992
		EP	0112669 A2	04-07-1984
		ES	8702336 A1	16-03-1987
		ES	8802131 A1	16-06-1988
		FI	834523 A,B,	14-06-1984
		GB	2133788 A,B,	01-08-1984
		GB	2173787 A,B,	22-10-1986
		GR	79750 A1	31-10-1984
		IE	56324 B1	19-06-1991
		IL	70390 A	31-12-1986
		JP	1823303 C	10-02-1994
		JP	3178953 A	02-08-1991
		JP	5030826 B	11-05-1993
		JP	1762120 C	28-05-1993
		JP	3135948 A	10-06-1991
		JP	4040339 B	02-07-1992
		KR	9100436 B1	25-01-1991
		LU	88750 A9	23-08-1996
		MX	155545 A	25-03-1988
		PH	20074 A	18-09-1986
		PT	77771 A,B	01-01-1984
		US	4611078 A	09-09-1986
WO 0236542 A	10-05-2002	AU	1234002 A	15-05-2002
		WO	0236542 A1	10-05-2002

74

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 02/38401

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.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 11-16 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.
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 6.4(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 claim Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

25

INTERNATION SEARCH REPORT

Internat. Application No
I /us 02/38401

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C217/74 C07C213/08 A61K31/135 A61P25/24

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 A61P

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)

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	WO 99 22724 A (AMERICAN HOME PROD) 14 May 1999 (1999-05-14) cited in the application page 4, lines 10-16	1,4-7, 11-17,21
A	US 4 761 501 A (HUSBANDS G E MORRIS ET AL) 2 August 1988 (1988-08-02) cited in the application columns 11 and 12, example 3	1,4-7, 11-17,21
P,X	WO 02 36542 A (SCHAAF PAUL ADRIAAN V D ;SZELAGIEWICZ MARTIN (CH); CIBA SC HOLDING) 10 May 2002 (2002-05-10) page 2, first paragraph: form A; Figure 2; page 5, example 2; page 1, 4th-5th line from the bottom	1-23

☐ 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 claim or other special reason (as specified)

"O" document referring 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

4 March 2003

Date of mailing of the international search report

13/03/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5816 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fitz, W

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
on patent family members

Internal - Application No
.T/US 02/38401

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9922724	A	14-05-1999	AU 747978 B2 30-05-2002
			AU 1300399 A 24-05-1999
			BG 104397 A 28-02-2001
			BR 9813179 A 22-08-2000
			CA 2305242 A1 14-05-1999
			CN 1278165 T 27-12-2000
			CZ 20001659 A3 17-10-2001
			EE 200000212 A 16-04-2001
			EP 1028718 A2 23-08-2000
			HR 20000213 A1 31-12-2000
			HU 0004287 A2 29-04-2002
			JP 2001521892 T 13-11-2001
			NO 20002126 A 04-05-2000
			NZ 504460 A 31-01-2003
			PL 341141 A1 26-03-2001
			SK 6472000 A3 07-11-2000
			TR 200001232 T2 21-12-2000
			WO 9922724 A2 14-05-1999
			US 2002197307 A1 26-12-2002
			US 6274171 B1 14-08-2001
			US 2001055612 A1 27-12-2001
			US 2002025339 A1 28-02-2002
			ZA 9810081 A 04-05-2000
US 4761501	A	02-08-1988	US 4535186 A 13-08-1985
			AT 28628 T 15-08-1987
			AU 567524 B2 26-11-1987
			BG 60659 B2 30-11-1995
			CA 1248540 A1 10-01-1989
			DE 3372753 D1 03-09-1987
			DK 571383 A ,B, 14-06-1984
			EG 17630 A 30-06-1992
			EP 0112669 A2 04-07-1984
			ES 8702336 A1 16-03-1987
			ES 8802131 A1 16-06-1988
			FI 834523 A ,B, 14-06-1984
			GB 2133788 A ,B, 01-08-1984
			GB 2173787 A ,B, 22-10-1986
			GR 79750 A1 31-10-1984
			IE 56324 B1 19-06-1991
			IL 70390 A 31-12-1986
			JP 1823303 C 10-02-1994
			JP 3178953 A 02-08-1991
			JP 5030826 B 11-05-1993
			JP 1762120 C 28-05-1993
			JP 3135948 A 10-06-1991
			JP 4040339 B 02-07-1992
			KR 9100436 B1 25-01-1991
			LU 88750 A9 23-08-1996
			MX 155545 A 25-03-1988
			PH 20074 A 18-09-1986
			PT 77771 A ,B, 01-01-1984
			US 4611078 A 09-09-1986
WO 0236542	A	10-05-2002	AU 1234002 A 15-05-2002
			WO 0236542 A1 10-05-2002

17

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



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

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/050075¹A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes²: C07C 217/74,
213/08, A61K 31/135 A61P 25/24

(81) Estados Designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CQ, 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.

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US02/38401 ✓

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

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(84) Estados Designados (regional): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eurasiática (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).

(30) Información de Prioridad:
60/335,822 Diciembre 5 de 2001 (05.12.2001) US

Publicado:

— con reporte de búsqueda internacional

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

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

(72) Inventores: ALI, Kadum, Abdul, Nabil; 32 Massachusetts Avenue, Congers, NY 10920 (US). HAN, Jun; 4232 Green Leaf Court, #312, Park City, IL 60085 (US). LEE, Yong, Jal; 48 Woodcock Road, Monroe, NY 10950 (US).

(74) Agentes: BARRETT, Rebecca, R.; Wyeth, Patent Law Department, Five Giraldi Farms, Madison, NJ 07940-0874 y col. (US).

(54) Título: POLIMORFO CRISTALINO NOVEDOSO DEL CLORHIDRATO DE VENLAFAXINA Y METODOS PARA LA PREPARACION DEL MISMO

(57) Resumen: Esta invención se relaciona con una forma polimórfica cristalina anhidra novedosa muy estable térmicamente de clorhidrato de venlafaxina, métodos para la preparación de la misma, y su uso.

28

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
19 June 2003 (19.06.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/050075 A1

- (51) International Patent Classification⁷: C07C 217/74, 213/08, A61K 31/135, A61P 25/24
- (21) International Application Number: PCT/US02/38401
- (22) International Filing Date: 3 December 2002 (03.12.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/335,822 5 December 2001 (05.12.2001) US
- (71) Applicant: WYETH [US/US]; Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940-0874 (US).
- (72) Inventors: ALI, Kadam, Abdul, Nabi; 32 Massachusetts Avenue, Congers, NY 10920 (US). HAN, Jun; 4232 Green Leaf Court, #312, Park City, IL 60085 (US). LEE, Yong, Jai; 48 Woodcock Road, Monroe, NY 10950 (US).
- (74) Agents: BARRETT, Rebecca, R.; Wyeth, Patent Law Department, 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.*



WO 03/050075 A1

(54) Title: NOVEL CRYSTALLINE POLYMORPH OF VENLAFAXINE HYDROCHLORIDE AND METHODS FOR THE PREPARATION THEREOF

(57) Abstract: This invention relates to a highly thermally stable novel anhydrous crystalline polymorphic form of venlafaxine hydrochloride, methods for the preparation thereof, and its use.

Handwritten mark

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

REIVINDICACIONES

1. 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.
2. El clorhidrato de venlafaxina de la reivindicación 1, en donde el clorhidrato de venlafaxina es anhidro.
3. El clorhidrato de venlafaxina de la reivindicación 1, en donde el punto de fusión del clorhidrato de venlafaxina es de alrededor de 219 °C.
4. El clorhidrato de venlafaxina sustancialmente puro que tiene un patrón de difracción de rayos X que es sustancialmente el mismo que es mostrado en la Figura 1.
5. Un polimorfo cristalino 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 5.67, 7.28, 9.14, 9.67, 10.77, 11.31, 14.01, 14.54, 14.85, 15.48, 15.81, 16.17, 16.94, 17.68, 18.02, 18.48, 19.29, 19.69, 20.46, 20.74, 21.86, 22.33, 22.67, 22.95, 23.17, 24.06, 24.61, 25.13, 26.62, 26.97, 27.64, 28.25, 29.01, 29.96, 31.01, 31.61, 32.75, 34.54, 35.50, 35.95 y 36.91.
6. Un polimorfo cristalino 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 5.67, 7.28, 9.14, 9.67, 10.77, 14.01, 14.54, 16.17, 19.69, y 20.74.

7. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del clorhidrato de venlafaxina de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

8. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el clorhidrato de venlafaxina está sustancialmente puro.

9. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la composición farmacéutica contiene menos de 1 % por peso de polimorfos cristalinos del clorhidrato de venlafaxina que tienen un patrón de difracción de rayos X en polvo que son sustancialmente los mismos como aquel mostrado en la Figura 1, basado en el 100 % del peso total del clorhidrato de venlafaxina en la composición farmacéutica.

10. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en donde la composición comprende una pluralidad de esferoides que comprenden el clorhidrato de venlafaxina.

11. 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 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

12. 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 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

13. 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 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

14. 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 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

15. Un método para el tratamiento del trastorno de pánico en un mamífero con necesidad del mismo, que comprende administrar al mamífero una cantidad efectiva de clorhidrato de venlafaxina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

16. Un método para prevenir la recaída o la reaparición del trastorno de depresión en un mamífero con necesidad del mismo, que comprende administrar al mamífero una cantidad efectiva del clorhidrato de venlafaxina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

17. Un método para preparar clorhidrato de venlafaxina anhidro que tiene un patrón de difracción de rayos X que es sustancialmente el mismo que aquel mostrado en la Figura 1, método que comprende el calentamiento de la forma I o II del clorhidrato de venlafaxina o una mezcla de las mismas a en al

menos alrededor de 197 °C por un tiempo suficiente para formar el clorhidrato de venlafaxina anhidro.

18. Un método de acuerdo con la reivindicación 16, en donde el clorhidrato de venlafaxina es calentado a al menos alrededor de 200 °C.

19. Un método de acuerdo con la reivindicación 16, en donde el clorhidrato de venlafaxina es calentado por al menos alrededor de 60 minutos.

20. Un método de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el clorhidrato de venlafaxina es calentado por al menos 150 minutos.

21. Un método para la preparación de un polimorfo cristalino del clorhidrato de venlafaxina en forma sustancialmente pura, método que comprende:

(a) obtener 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 en forma sustancialmente pura; y

(b) convertir el clorhidrato de venlafaxina de la etapa (a) en una forma polimórfica cristalina diferente.

22. Un método de acuerdo con la reivindicación 21, en donde el clorhidrato de venlafaxina formado en la etapa (b) es la Forma I del clorhidrato de venlafaxina.

24 22

23. Un método de acuerdo con la reivindicación 21, en donde el clorhidrato de venlafaxina formado en la etapa (b) es la Forma II del clorhidrato de venlafaxina.

X

23

CLAIMS

1. Venlafaxine hydrochloride having an X-ray powder diffraction pattern
5 substantially the same as that shown in Figure 1.
2. The venlafaxine hydrochloride of claim 1, wherein the venlafaxine hydrochloride is anhydrous.
- 10 3. The venlafaxine hydrochloride of claim 1, wherein the melting point of the venlafaxine hydrochloride is about 219°C.
4. Substantially pure venlafaxine hydrochloride having an X-ray powder diffraction pattern substantially the same as that shown in Figure 1.
- 15 5. A crystalline polymorph of venlafaxine hydrochloride exhibiting an X-ray powder diffraction pattern having characteristic peaks expressed in degrees 2 θ at about 5.67, 7.28, 9.14, 9.67, 10.77, 11.31, 14.01, 14.54, 14.85, 15.48, 15.81, 16.17, 16.94, 17.68, 18.02, 18.48, 19.29, 19.69, 20.46, 20.74, 21.86, 22.33, 22.67, 22.95,
20 23.17, 24.06, 24.61, 25.13, 26.82, 26.97, 27.64, 28.25, 29.01, 29.96, 31.01, 31.61, 32.75, 34.54, 35.50, 35.95 and 36.91.
6. A crystalline polymorph of venlafaxine hydrochloride exhibiting an X-ray powder diffraction pattern having characteristic peaks expressed in degrees 2 θ at
25 about 5.67, 7.28, 9.14, 9.67, 10.77, 14.01, 14.54, 16.17, 19.69, and 20.74.
7. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of the venlafaxine hydrochloride of any one of claims 1 to 6 and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.
- 30 8. A pharmaceutical composition according to claim 7, wherein the venlafaxine hydrochloride is substantially pure.

26

24

9. A pharmaceutical composition according to claim 7, wherein the pharmaceutical composition contains less than 1% by weight of crystalline polymorphs of venlafaxine hydrochloride having an X-ray powder diffraction pattern substantially the same as that shown in Figure 1, based upon 100% total weight of venlafaxine hydrochloride in the pharmaceutical composition.
10. A pharmaceutical composition according to any one of claims 7 to 9, wherein the composition comprises a plurality of spheroids comprising the venlafaxine hydrochloride.
11. A method of treating depression in a mammal in need thereof comprising administering to the mammal an anti-depressive effective amount of venlafaxine hydrochloride according to any one of claims 1 to 6.
12. A method of treating generalized anxiety disorder in a mammal in need thereof comprising administering to the mammal an effective amount of venlafaxine hydrochloride according to any one of claims 1 to 6.
13. A method of treating social anxiety disorder in a mammal in need thereof comprising administering to the mammal an effective amount of venlafaxine hydrochloride according to any one of claims 1 to 6.
14. 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 according to any one of claims 1 to 6.
15. A method of treating panic disorder in a mammal in need thereof comprising administering to the mammal an effective amount of venlafaxine hydrochloride according to any one of claims 1 to 6.
16. A method of preventing relapse or recurrence of depression disorder in a mammal in need thereof comprising administering to the mammal an effective amount of venlafaxine hydrochloride according to any one of claims 1 to 6.

27

25

17. A method of preparing anhydrous venlafaxine hydrochloride having an X-ray powder diffraction pattern substantially the same as that shown in Figure 1, the method comprising heating form I or II of venlafaxine hydrochloride or a mixture thereof to at least about 197°C for a time sufficient to form the anhydrous venlafaxine hydrochloride.
18. A method according to claim 16, wherein the venlafaxine hydrochloride is heated to at least about 200°C.
19. A method according to claim 16, wherein the venlafaxine hydrochloride is heated for at least about 60 minutes.
20. A method according to claim 18, wherein the venlafaxine hydrochloride is heated for at least 150 minutes.
21. A method of preparing a crystalline polymorph of venlafaxine hydrochloride in substantially pure form, the method comprising:
- (a) obtaining venlafaxine hydrochloride having an X-ray powder diffraction pattern substantially the same as that shown in Figure 1 in substantially pure form; and
 - (b) converting the venlafaxine hydrochloride of step (a) into a different crystalline polymorphic form.
22. A method according to claim 21, wherein the venlafaxine hydrochloride formed in step (b) is Form I of venlafaxine hydrochloride.
23. A method according to claim 21 wherein the venlafaxine hydrochloride formed in step (b) is Form II of venlafaxine hydrochloride.

28

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente AM100771	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Forma PCT/IPEA416)	
Solicitud Internacional No. PCT/US02/38401	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 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 5 hojas, incluyendo esta carátula.

- ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, hojas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas 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 hojas.

3. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

- I ☒ Bases de la opinión
- 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 la Regla 66.2(a) (ii) 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
10.10.2003

Nombre y dirección de correo de la autoridad de examen preliminar internacional:
Oficina de Patentes Europea - P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3016

Funcionario autorizado

Fitz, W

Teléfono No. +31 70 340-4359

I. Bases del reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional (Hojas de reemplazo las cuales 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

1-12 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-23 como se presentaron originalmente

Dibujos, Hojas

1/5-5/5 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, hojas:

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó (Regla 70.2 (c)):

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

III. No-establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1. Las preguntas como quiera que la invención reivindicada parezca ser novedosa, para comprender un nivel inventivo (para no ser obvio), o para ser aplicable industrialmente no se han examinado en relación con:

☐ toda la solicitud internacional,

☒ las reivindicaciones Nos. 11-16

porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 11-16 se relacionan con el siguiente asunto/materia que no requiere examen preliminar internacional (*especificar*):
 ver hoja separada

☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indican elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos. son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especifique*):

☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.

☐ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.

2. Un examen internacional significativo no puede llevarse a cabo debido a la falla del nucleótido y/o listado de secuencia amino ácida para cumplir con el estándar preparado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

☐ el formulario escrito no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

☐ la forma legible por computador no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

V. Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)

Sí: Reivindicaciones 1-23

No: Reivindicaciones

Nivel inventivo (IS)

Sí: Reivindicaciones 1-23

No: Reivindicaciones

Aplicabilidad industrial (IA)

Sí: Reivindicaciones 1-10, 17-23

No: Reivindicaciones

- 2. Citaciones y explicaciones
ver hoja separada

30

Re Item III

No-establecimiento de opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

Las reivindicaciones 11-16 hacen referencia a la materia-objeto considerada por esta Autoridad a ser cubierta por la Regla 67.1 (iv) PCT. En consecuencia no se formulará ninguna opinión con respecto a la aplicabilidad industrial de la materia-objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4) (a) (i) PCT).

Re Item V

Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

Se hace referencia a los siguientes documentos:

- D1: WO 99 22724 A (AMERICAN HOME PROD) 14 de Mayo 1999 (1999-05-14) citada en la solicitud
- D2: US-A-4 761 501 (HUSBANDS G E MORRIS ET AL) 2 de Agosto 1988 (1988-08-02) citado en la solicitud
- D3: WO 02 36542 A (SCHAAF PAUL ADRIAAN V D; SZELAGIEWICZ MARTIN (CH); CIBA SC HOLDING) 10 de Mayo 2002 (2002-05-10)

- 1). La solicitud hace referencia a un polimorfo de venlafaxina hidrocloreto (reivindicaciones 1-6), su uso farmacéutico (reivindicaciones 7-16), su preparación (reivindicaciones 17-20), y la preparación de un polimorfo diferente de venlafaxina hidrocloreto que se inicia desde esta (reivindicaciones 21-23).
- 2). La materia-objeto de las reivindicaciones 1-23 es considerado como nuevo y supone un nivel inventivo porque los documentos de la prioridad disponible (D1 y D2) no revelan, ni sugieren el polimorfo referido en estas reivindicaciones.
- 3). Los documentos de la prioridad que pertenecen a la presente solicitud no estaban disponibles en el momento de establecer este reporte. Por lo tanto, éste se basa en la suposición que todas las reivindicaciones gozan de los derechos de prioridad a partir de la fecha de presentación del documento de la prioridad. Por lo tanto el D3 (fecha de publicación: 10.5.2002; fecha de presentación: 23-10-2001; fecha de prioridad: 31.10.2000) no supone que sea relevante para evaluar si las reivindicaciones 1-23 cumplen con el criterio establecido en el Artículo 33(1) PCT. Sin embargo, el D3 puede tornarse relevante una vez ingrese a la fase regional.

33

RRB
Docketed
13 OCT 2003

PATENT COOPERATION TREATY

CC: RADNOR
P
31

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:	RECEIVED 13 OCT 2003 RECEIVED PATENTS DEPT. OCT 20 2003	NJ
Wileman, David WYETH PHARMACEUTICALS Huntercombe Lane South Taplow Maidenhead Berkshire SL6 0PH GRANDE BRETAGNE		
By		

PCT

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

Applicant's or agent's file reference AM100771		IMPORTANT NOTIFICATION	
International application No. PCT/US02/8401	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 invention 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 - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tlx 31 651 epo nl Fax +31 70 340 - 3016	Authorized Officer Janzing, M Tel. +31 70 340-4140 
--	---

34

PCT

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

Applicant's or agent's file reference AM100771	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEAA16)	
International application No. PCT/US02/88401	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 C07C217/74		
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 5 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 66.2(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 10.10.2003
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 6818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tlx 31 851 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Authorized Officer Fitz, W Telephone No. +31 70 340-4350 

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/US02/38401**

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

1-12 as originally filed

Claims, Numbers

1-23 as originally filed

Drawings, Sheets

15-55 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/US02/38401**

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. 11-16

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 11-16 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	1-23
	No: Claims	-
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-23
	No: Claims	-
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-10,17-23
	No: Claims	

2. Citations and explanations

JK

35

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/US02/38401**

see separate sheet

35

Re Item III

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

Claims 11-16 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).

Re Item V

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

Reference is made to the following documents:

- D1: WO 99 22724 A (AMERICAN HOME PROD) 14 May 1999 (1999-05-14)
cited in the application
- D2: US-A-4 761 501 (HUSBANDS G E MORRIS ET AL) 2 August 1988 (1988-08-02) cited in the application
- D3: WO 02 36542 A (SCHAAF PAUL ADRIAAN V D ;SZELAGIEWICZ MARTIN (CH); CIBA SC HOLDING) 10 May 2002 (2002-05-10)

- 1.) The application relates to a polymorph of venlafaxine hydrochloride (claims 1-6), its pharmaceutical use (claims 7-16), its preparation (claims 17-20), and the preparation of a different polymorph of venlafaxine hydrochloride starting from it (claims 21-23).
- 2.) The subject-matter of claims 1-23 is considered to be new and to involve an inventive step because the available prior art documents (D1 and D2) do not disclose or suggest the polymorph referred to in these claims.
- 3.) The priority documents pertaining to the present application were not available at the time of establishing this report. Hence, it is based on the assumption that all claims enjoy priority rights from the filing date of the priority document. Thus D3 (publication date: 10.5.2002; filing date: 23.10.2001; priority date: 31.10.2000) is not considered to be relevant to assess whether claims 1-23 satisfy the criteria set forth in Article 33(1) PCT. D3 might however become relevant upon entry in the regional phase.

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.

**POLIMORF CRISTALINO NOVEDOSO DEL CLORHIDRATO DE
VENLAFAXINA Y MÉTODOS PARA LA PREPARACIÓN DEL MISMO**

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Esta invención se relaciona con una forma polimórfica cristalina anhidra novedosa muy estable térmicamente de clorhidrato de venlafaxina, métodos para la preparación de la misma, y su uso.

P LIMORFO CRISTALINO NOVEDOS DEL CLORHIDRAT DE VENLAFAXINA Y MÉTODOS PARA LA PREPARACIÓN DEL MISMO

Campo de la Invención

Esta invención se relaciona con una forma polimórfica cristalina anhidra novedosa muy estable térmicamente de clorhidrato de venlafaxina, 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.

De manera más reciente, como se discutió en la patente estadounidense No. 5,916, 923, se ha encontrado que la venlafaxina trata, previene, y controla la obesidad, el trastorno 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 2 y 3, respectivamente.

Resumen de la Invención

La presente invención proporciona un novedoso polimorfo cristalino anhidro del clorhidrato de venlafaxina. Este polimorfo cristalino es más estable térmicamente que las formas conocidas del clorhidrato de venlafaxina. Mientras que las formas I y II del clorhidrato de venlafaxina tienen puntos de fusión de 209 y 211 °C ($\Delta H = 125.8$ y 130.3 J/g), respectivamente, el punto de fusión del polimorfo cristalino de la presente invención es de alrededor de 219 °C ($\Delta H = 116$ J/g). Debido a esta estabilidad, una mezcla de diversos polimorfos del clorhidrato de venlafaxina puede formarse en una forma pura de este nuevo polimorfo. Además, los solventes residuales empleados en la preparación de este nuevo polimorfo o del clorhidrato de venlafaxina precursor pueden ser fácilmente removidos.

El polimorfo cristalino de la presente invención exhibe picos característicos de DRXP (expresados en grados 2θ) en alrededor de 5.67, 7.28, 9.14, 9.67, 10.77, 11.31, 14.01, 14.54, 14.85, 15.48, 15.81, 16.17, 16.94, 17.68, 18.02, 18.48, 19.29, 19.69, 20.46, 20.74, 21.86, 22.33, 22.67, 22.95, 23.17, 24.06, 24.61, 25.13, 26.62, 26.97, 27.64, 28.25, 29.01, 29.96, 31.01, 31.61, 32.75, 34.54, 35.50, 35.95 y 36.91.

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, el polimorfo cristalino puede ser administrado 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 del polimorfo cristalino de la presente invención, basado en el 100 % del peso total del clorhidrato de venlafaxina en la composición farmacéutica. De acuerdo con 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 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.

El polimorfo cristalino de la presente invención puede ser preparado por medio del calentamiento del clorhidrato de venlafaxina de la forma I o II o de las mezclas de las mismas a una temperatura de al menos alrededor de 197 °C y, de manera más preferible, al menos alrededor de 200 °C. De acuerdo con una realización, el clorhidrato de venlafaxina es calentado a alrededor de 200 °C. Generalmente, el clorhidrato de venlafaxina es calentado por al menos alrededor de 60 minutos y, de manera más preferible, por al menos alrededor de 150 minutos. Los cristales formados pueden ser recuperados por cualquier método conocido en la técnica.

Otra realización es un método para la preparación de una forma polimórfica cristalina sustancialmente pura de clorhidrato de venlafaxina. El método incluye la obtención del polimorfo cristalino del clorhidrato de venlafaxina de la presente invención en forma sustancialmente pura y luego convertir el clorhidrato de venlafaxina sustancialmente puro en otra forma polimórfica, tal como la forma I. El producto sustancialmente puro del clorhidrato de venlafaxina puede ser incorporado en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación como se conoce en la técnica.

Breve Descripción de los Dibujos

La Figura 1 es un patrón característico de Difracción de Rayos X en Polvo (DRXP) del polimorfo cristalino anhidro del clorhidrato de venlafaxina de la presente invención.

La Figura 2 es un patrón característico de DRXP de la Forma I del clorhidrato de venlafaxina.

La Figura 3 es un patrón característico de DRXP de la Forma II del clorhidrato de venlafaxina.

La Figura 4 es un rastreo por calorimetría de rastreo diferencial (DSC) del polimorfo cristalino anhidro del clorhidrato de venlafaxina de la presente invención 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 5 es un análisis termogravimétrico (TGA) del polimorfo cristalino anhidro de la presente invención calentado desde 28 hasta 238 °C a una velocidad de rastreo de 10 °C / minuto bajo una purga de nitrógeno.

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° 2θ y preferiblemente dentro de 0.1°, 0.05°, o 0.01° 2θ 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 polimorfo cristalino tiene un patrón de DRXP sustancialmente idéntico a aquel mostrado en la Figura 1. 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 la Forma Polimórfica del Clorhidrato de Venlafaxina

Grados 2θ	d (Å)	I (Cuentas por Segundo (CPS))
5.67	15.57	309.09
7.28	12.14	828.73
9.14	9.67	766.93
9.67	9.14	262.26
10.77	8.21	303.39
11.31	7.82	728.55
14.01	6.31	224.07
14.54	6.09	807.87
14.85	5.96	887.19
15.48	5.72	830.41
15.81	5.60	617.50
16.17	5.48	357.33
16.94	5.23	728.55
17.68	5.01	338.29
18.02	4.92	312.91
18.48	4.80	753.93

Grados 2θ	d (Å)	I (Cuentas por Segundo (CPS))
19.29	4.60	1069.82
19.69	4.50	963.51
20.46	4.34	866.61
20.74	4.28	1084.34
21.86	4.06	365.61
22.33	3.98	187.75
22.67	3.92	259.14
22.95	3.87	240.39
23.17	3.84	343.83
24.06	3.70	264.69
24.61	3.62	403.19
25.13	3.54	498.24
26.62	3.35	479.23
26.97	3.30	783.01
27.64	3.23	338.01
28.25	3.16	294.56
29.01	3.08	452.07
29.96	2.98	237.53
31.01	2.88	348.88
31.61	2.83	478.42
32.75	2.73	332.38
34.54	2.60	347.78
35.50	2.53	338.55
35.95	2.50	315.92
36.91	2.43	221.30

En particular, los picos (expresados en grados 2 θ) en alrededor de 5.67, 7.28, 9.14, 9.67, 10.77, 14.01, 14.54, 16.17, 19.69, y 20.74 son únicos para este polimorfo cristalino. El polimorfo cristalino también tiene una endoterma de fusión, de acuerdo a la calorimetría de rastreo diferencia, en 219 °C.

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 polimorfo cristalino del clorhidrato de venlafaxina, basado en 100 % del peso total del clorhidrato de venlafaxina en la composición farmacéutica. De acuerdo con otra realización, 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 polimorfo cristalino 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. 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 y excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" incluye, pero no se limita a, aquellos materiales que son aceptables para ser empelados 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 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 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 el polimorfo cristalino 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 polimorfo cristalino de la presente invención puede ser preparado por medio del calentamiento del clorhidrato de venlafaxina de la forma I o II o de mezclas de los mismos a al menos alrededor de 197° C y, de manera más preferible, al menos alrededor de 200 °C. De acuerdo con una realización, el clorhidrato de venlafaxina es calentado a alrededor de 200 °C. Generalmente, el clorhidrato de venlafaxina es calentado por un tiempo suficiente para formar el polimorfo cristalino de la presente invención. Preferiblemente, el precursor de clorhidrato de venlafaxina es calentado por al menos alrededor de 60 minutos y, de manera más preferible, por al menos alrededor de 150 minutos. El polimorfo cristalino puede ser preparado en forma sustancialmente pura por medio del calentamiento del precursor de clorhidrato de venlafaxina por una cantidad suficiente de tiempo.

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 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.

El polimorfo cristalino puede ser convertido en la Forma I al recrystalizarlo en acetato de etilo en etano (por ejemplo, acetato de etilo al 80 % en etanol).

Como se discutió anteriormente, las formas sustancialmente puras del polimorfo cristalino pueden ser preparadas como tal al calentar una o más formas del clorhidrato de venlafaxina a alrededor de 200 °C por un tiempo suficiente. El polimorfo cristalino sustancialmente puro puede ser empleado para preparar otras formas polimórficas cristalinas sustancialmente puras del clorhidrato de venlafaxina, tal como la forma I, por medio de los métodos anteriormente descritos. El producto sustancialmente puro de clorhidrato de venlafaxina puede ser incorporado en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación como se conoce en la técnica.

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 Clorhidrato de Venlafaxina Anhidro

Alrededor de 100 mg del clorhidrato de venlafaxina de la Forma II fue colocado en un vial de vidrio, limpiado con gas nitrógeno y luego sellado por calor. El vial sellado fue colocado en un baño de aceite a alrededor de 200 °C (197 °C a 200 °C) por 1 hora o hasta que la forma de los cristales cambio para formar cristales blanco - crema.

Ejemplo 2

Preparación de Clorhidrato de Venlafaxina Anhidro

El procedimiento en el Ejemplo 1 fue repetido con 500 mg del clorhidrato de venlafaxina de la Forma II, excepto que el vial fue dejado en el baño de aceite por 2.5 horas en lugar de 1 hora.

Ejemplo 3

Preparación de Clorhidrato de Venlafaxina Anhidro

El procedimiento en el Ejemplo 1 fue repetido, excepto que un vial de aluminio fue empleado en lugar de un vial de vidrio.

Ejemplo 4

Difracción de Rayos X en Polvo (DRXP)

La DRXP fue llevada a cabo sobre el polimorfo cristalino del clorhidrato de venlafaxina de la presente invención bajo condiciones 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

Modeo 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 1.

Este procedimiento fue repetido para las Formas I y II del clorhidrato de venlafaxina. Los resultados para las Formas I y II son mostrados en las Figuras 2 y 3, respectivamente.

~~7~~

Ejemplo 5

Velocidad Intrínseca de Disolución

Las velocidades intrínsecas de disolución de la Forma II y el polimorfo cristalino de la presente invención fueron determinadas como sigue. Las pastillas de clorhidrato de venlafaxina fueron preparadas al comprimir 100 mg de cada material en un dado (aparato de Wood) a 1000 psi (6894,76 kPa) por 1 minuto con una prensa Carver. Las pastillas producidas fueron luego colocadas en un aparato de disolución (Vankel 7010 equipado con un Espectrofotometro Cary 300 Ultravioleta / Visible) lo cual resultó en un área de superficie única expuesta de 0.5 cm². La velocidad de disolución en 900 mL de agua fue determinada por medio de la USP 23 (1995), sección 711, página 1791 (Disolución, aparato 2), con una velocidad de rotación de 100 rpm a 37 °C. 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 10 mL / minuto. La absorbancia en el ultravioleta fue registrada a 220 nm.

Tanto la Forma II como el polimorfo cristalino de la presente invención exhibieron velocidades de disolución de 24.7 mg / cm² - minuto.

Ejemplo 6

Calorimetría de Rastreo Diferencial (DSC)

Las medidas de DSC sobre el polimorfo cristalino anhidro del clorhidrato de venlafaxina de la presente invención fueron llevadas a cabo en una bandeja sellada a una velocidad de rastreo de 10 °C / minuto desde 25 °C hasta 240 °C bajo una purga de nitrógeno con un Pyris 1 DSC disponible de Perkin -

Elmer de Shelton, Connecticut. El rastreo de la DSC es mostrado en la Figura 4.

La Figura 4 muestra una endoterma a 221 °C (el calor de fusión es 116 J/g), la cual fue la fusión del clorhidrato de venlafaxina anhidro. La temperatura de fusión inicial para el clorhidrato de venlafaxina fue 219 °C.

Ejemplo 7

Análisis Termogravimétrico (TGA)

Una muestra del polimorfo cristalino del clorhidrato de venlafaxina de la presente invención fue calentada desde 28 hasta 238 °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 5. La muestra perdió poco peso hasta que fue calentada cerca al punto de fusión del clorhidrato de venlafaxina.

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 clorhidrato de venlafaxina que tiene un patrón de difracción de rayos X que es sustancialmente el mismo que es mostrado en la Figura 1.
2. El clorhidrato de venlafaxina de la reivindicación 1, en donde el clorhidrato de venlafaxina es anhidro.
3. El clorhidrato de venlafaxina de la reivindicación 1, en donde el punto de fusión del clorhidrato de venlafaxina es de alrededor de 219 °C.
4. El clorhidrato de venlafaxina sustancialmente puro que tiene un patrón de difracción de rayos X que es sustancialmente el mismo que es mostrado en la Figura 1.
5. Un polimorfo cristalino 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 5.67, 7.28, 9.14, 9.67, 10.77, 11.31, 14.01, 14.54, 14.85, 15.48, 15.81, 16.17, 16.94, 17.68, 18.02, 18.48, 19.29, 19.69, 20.46, 20.74, 21.86, 22.33, 22.67, 22.95, 23.17, 24.06, 24.61, 25.13, 26.62, 26.97, 27.64, 28.25, 29.01, 29.96, 31.01, 31.61, 32.75, 34.54, 35.50, 35.95 y 36.91.
6. Un polimorfo cristalino 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 5.67, 7.28, 9.14, 9.67, 10.77, 14.01, 14.54, 16.17, 19.69, y 20.74.

7. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del clorhidrato de venlafaxina de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.
8. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el clorhidrato de venlafaxina está sustancialmente puro.
9. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la composición farmacéutica contiene menos de 1 % por peso de polimorfos cristalinos del clorhidrato de venlafaxina que tienen un patrón de difracción de rayos X en polvo que son sustancialmente los mismos como aquel mostrado en la Figura 1, basado en el 100 % del peso total del clorhidrato de venlafaxina en la composición farmacéutica.
10. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en donde la composición comprende una pluralidad de esferoides que comprenden el clorhidrato de venlafaxina.
11. Clorhidrato de venlafaxina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 útil en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de la depresión.
12. Clorhidrato de venlafaxina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 útil en la manufactura de un medicamento para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada.

13. Clorhidrato de venlafaxina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 útil en la manufactura de un medicamento para el tratamiento del trastorno por ansiedad social.

14. Clorhidrato de venlafaxina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 útil en la manufactura de un medicamento para el tratamiento del trastorno de estrés post - traumático.

15. Clorhidrato de venlafaxina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 útil en la manufactura de un medicamento para el tratamiento del trastorno de pánico.

16. Clorhidrato de venlafaxina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 útil en la manufactura de un medicamento para prevenir la recaída o la reaparición del trastorno de depresión.

17. Un método para preparar clorhidrato de venlafaxina anhidro que tiene un patrón de difracción de rayos X que es sustancialmente el mismo que aquel mostrado en la Figura 1, método que comprende el calentamiento de la forma I o II del clorhidrato de venlafaxina o una mezcla de las mismas a en al menos alrededor de 197 °C por un tiempo suficiente para formar el clorhidrato de venlafaxina anhidro.

18. Un método de acuerdo con la reivindicación 17, en donde el clorhidrato de venlafaxina es calentado a al menos alrededor de 200 °C.

19. Un método de acuerdo con la reivindicación 17, en donde el clorhidrato de venlafaxina es calentado por al menos alrededor de 60 minutos.

20. Un método de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el clorhidrato de venlafaxina es calentado por al menos 150 minutos.

21. Un método para la preparación de un polimorfo cristalino del clorhidrato de venlafaxina en forma sustancialmente pura, método que comprende:

(a) obtener 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 en forma sustancialmente pura; y

(b) convertir el clorhidrato de venlafaxina de la etapa (a) en una forma polimórfica cristalina diferente.

22. Un método de acuerdo con la reivindicación 21, en donde el clorhidrato de venlafaxina formado en la etapa (b) es la Forma I del clorhidrato de venlafaxina.

23. Un método de acuerdo con la reivindicación 21, en donde el clorhidrato de venlafaxina formado en la etapa (b) es la Forma II del clorhidrato de venlafaxina.

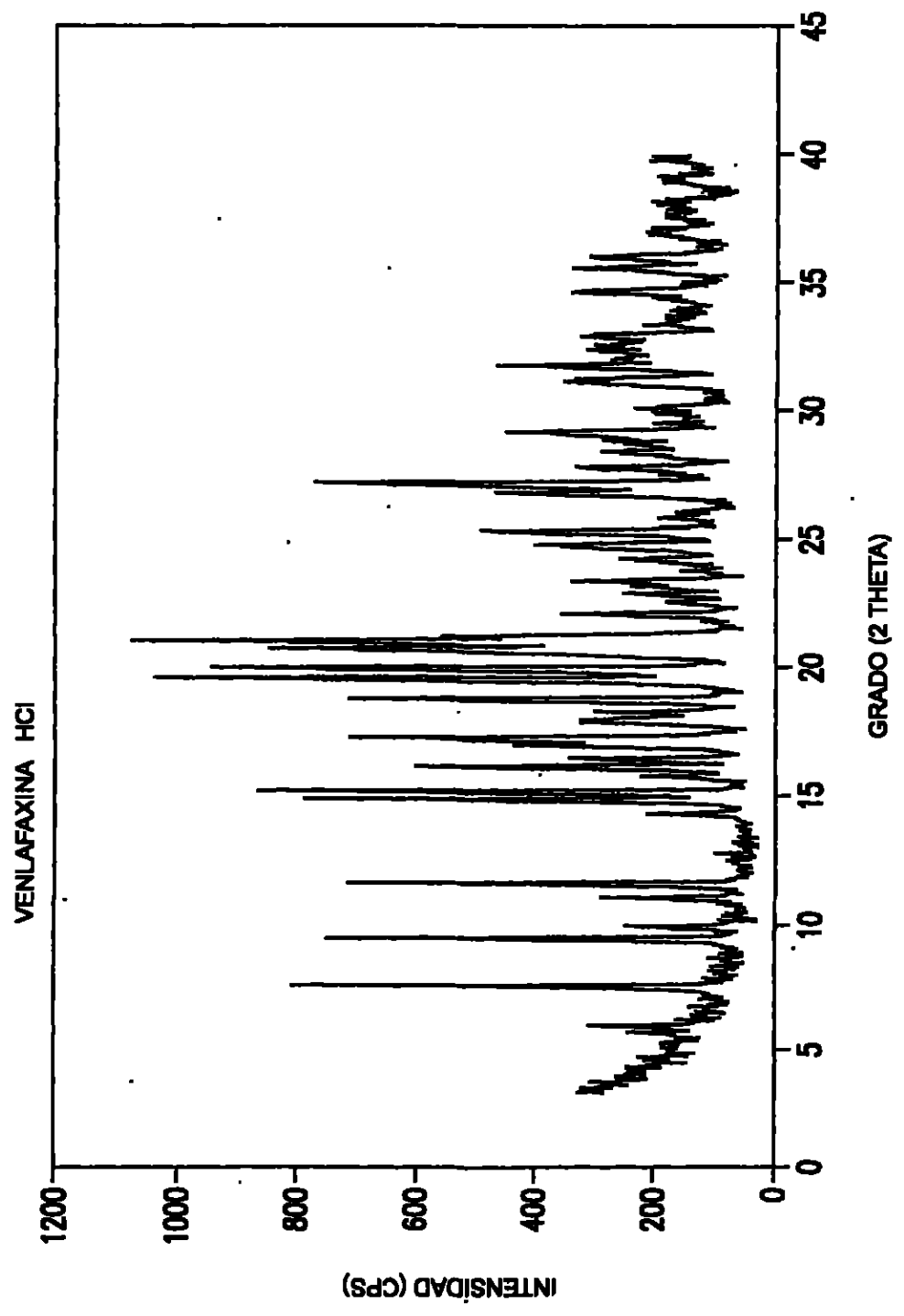


FIG.1

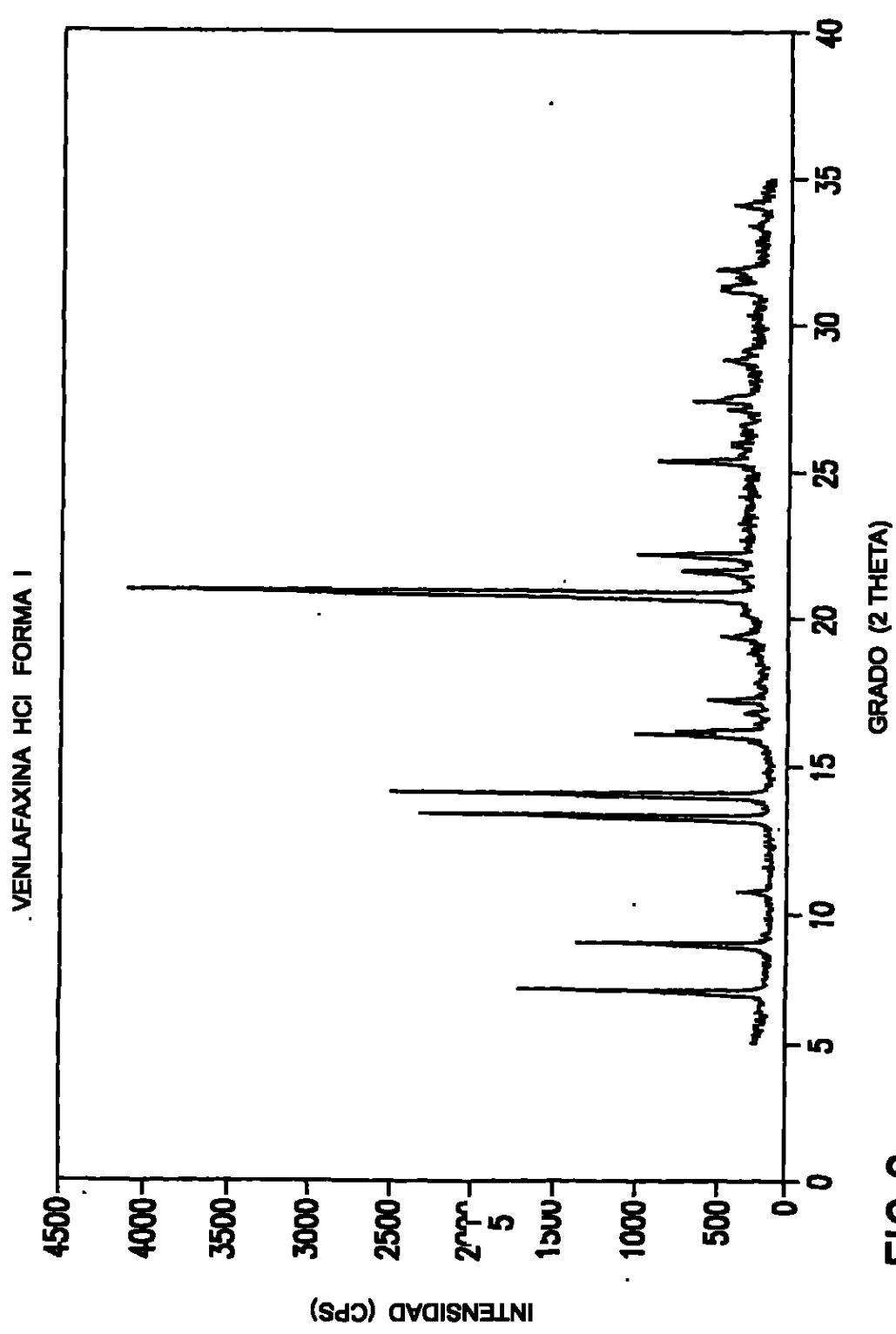


FIG.2

72

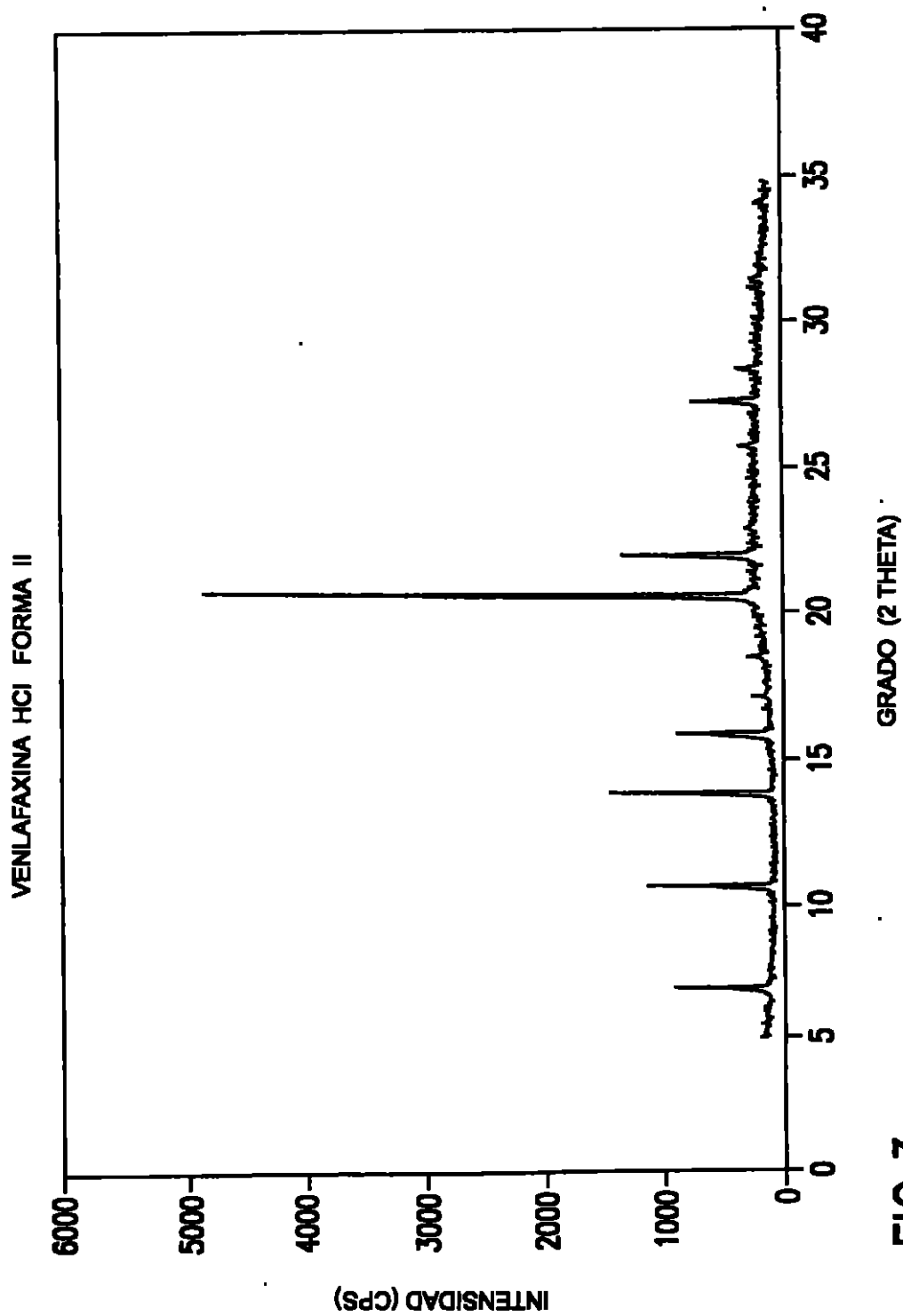


FIG.3

65

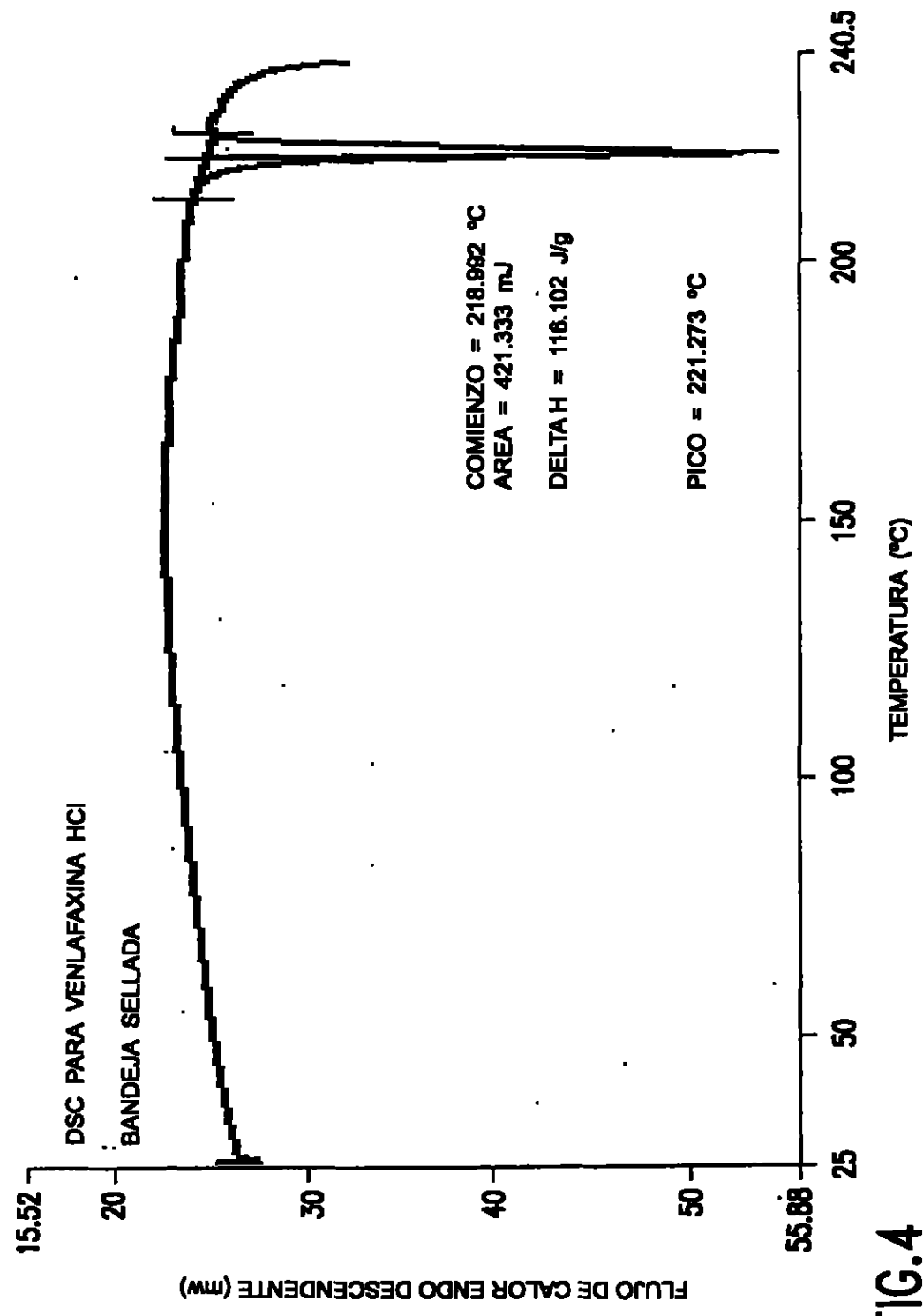


FIG.4

68

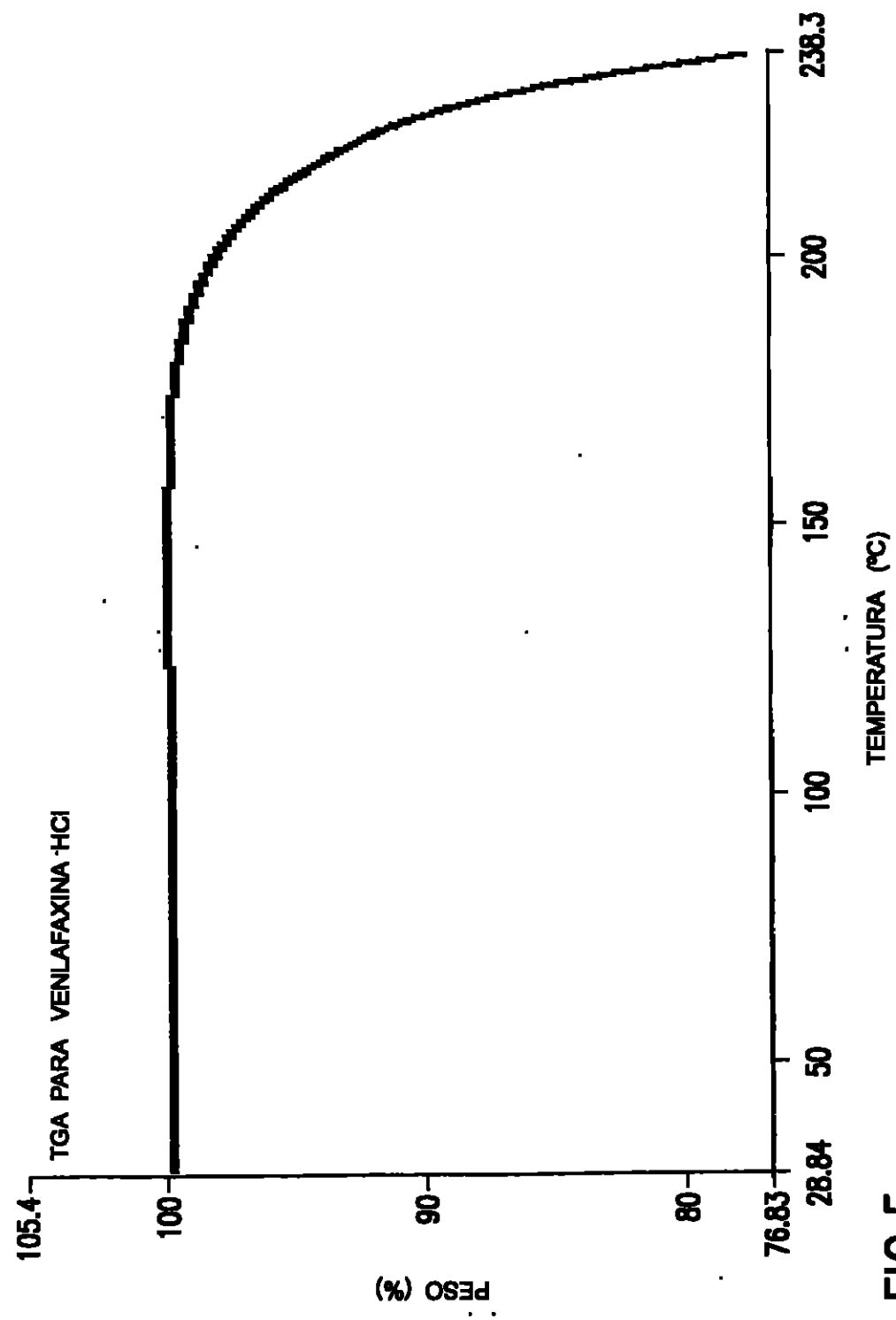


FIG.5

89

75
64

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] 41
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [x] 65
- ◆ 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



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor(a):
JOSE ANTONIO LLOREDA
apoderado
WYETH

Oficio N° 00123 .

ASUNTO:	Radicación N°	04-50947
	Solicitud internacional	PCT/US02/38401
	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 12.07.2004.

202059

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