



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N°

04-122509

54. TÍTULO

"NUEVA SAL FORMIATO DE O-DESMETILVENLAFAXINA"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 31/19

71. SOLICITANTE

WYETH

DOMICILIO

MADISON, ESTADO DE NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. REPRESENTANTE LEGAL

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C.

6 DIC 2004

SS

PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación: 84122509 00000000

Folios: 54

Fecha (AMD): 2004-12-06 16:26:37

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,
Estado de New Jersey 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: 3284270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá- Colombia

Teléfono: 3284270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: HADFIELD, Anthony, Francis y WINKLEY, Michael, William.

Dirección: 85 North Middletown Road, Apt. A8, Nanuet, NY 10954 y 1 Arbor
Road, Campbell Hall, NY 10916.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2003/018195

Fecha: 09/06/03

Publicación Internacional No. WO 2003/103603 A3

Fecha: 18/12/03

⑥

Título (54)

"NUEVA SAL FORMIATO DE O-DESMETILVENLAFAXINA"

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 31/19

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

10/06/02

(31) Número de Solicitud

60/387,321

⑨

Comprobante de Pago No. 04-92,878

Fecha: Diciembre 1 de 2004

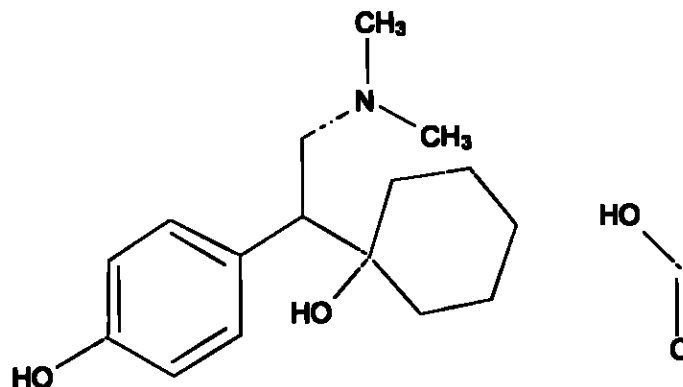
10

ANEXOS

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

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.890.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04122503 00000000 Folios: 54
Fecha (MM): 2004-12-06 16:36:37
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NRCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176009-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 92,378
FECHA : DICIEMBRE 1 DE 2004

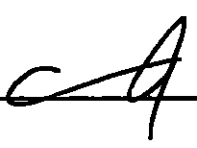
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	28713600	01/12/2004	7,107,500.00

***** 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

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ 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.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

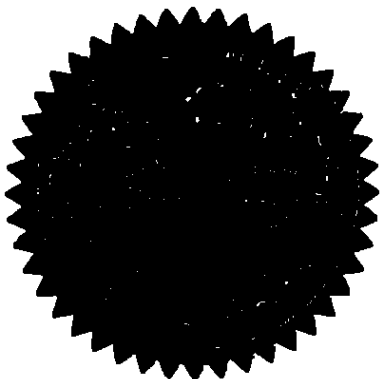
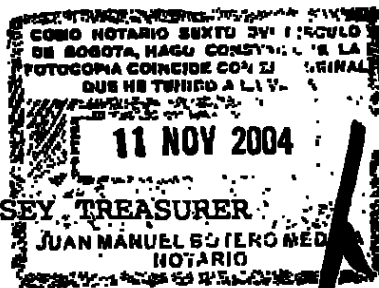
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 7TH DAY OF OCTOBER 2004
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A210247
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



John E McCormac

Los abajo firmados, WYETH, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América.

con domicilio en Five Giralda Farms, Madison,
Estado de New Jersey 07940,
Estados Unidos de América

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 8o., 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 ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, 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, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, 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 hicieran en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, 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

The undersigned, WYETH, a corporation organized and existing under the laws of State of Delaware, United States of America.

domiciled at Five Giralda Farms, Madison,
State of New Jersey 07940,
United States of America

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, 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 ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, 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 and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations; to pay all instalments, to make payments prescribed by law to receive proper receipts, to comply with all other requirements and in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, 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: 6th day of October 2004
Wyeth


William H. Cainan
Assistant Secretary

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

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

Hoy 6 de Octubre de 2004 compareció
William H. Calnan, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es
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, con domicilio
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 su objeto social
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 4 Febrero, 1926, 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 6th day of October 2004, personally
came, William H. Calnan
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the
Assistant Secretary of WYETH the company named
within, a Corporation organized and existing under
the laws of 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 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
Wilmington, Delaware U.S.A. under date of
February 4, 1926, 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.

Marilyn L. Mitchell

MARILYN L. MITCHELL
NOTARY PUBLIC STATE OF NEW JERSEY
My Commission Expires February 6, 2005

6

Certificado Notarial (sociedad), documento también escrito en inglés y en español.

Marilyn L. Mitchell
Notario Público, Estado de New Jersey
Mi Comisión Expira el 6 de febrero de 2005

(Convención de La Haya del 5 de octubre)

- COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CURATAP RUIZ LA
DECLARACION DE LA VENTA DE LA
QUE ME REFIERE A LA V. N.
11 NOV 2004
L
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

5. en Trenton, New Jersey 6. el día 7 de octubre de 2004
7. por John E McCormac, CPA, Tesorero de New Jersey
8. No. A210247
9. Sello/Estampilla 10. Firma: (ilegible)

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 9 de noviembre de 2004, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia. **TRADUCTOR OFICIAL**

Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

283161

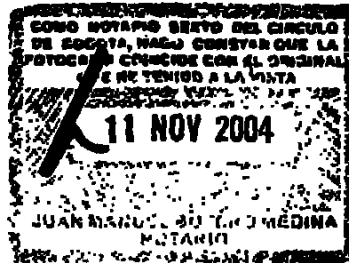
Anita Escobar

QUIA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPERA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 NOV 10 P 10:40

400
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.





Industrias Tecnológicas
S.A. de C.V.

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Proprietario del Registro S.A.

Expediente No

04122569

No de Folios

Item

No de unidades

1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones: Arte final

7

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONALSolicitud Internacional No.
PCT/US 03/18195

2

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

Este reporte 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:
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.: 5-20, 25-38 y 46-55
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 Ítem 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.

11

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US 03/18195

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO
IPC(7) : A61K 31/19; C07C 53/06, 211/00
US CL : 514/557; 562/609; 564/336

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)

U.S. : 514/557; 562/609; 564/336

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)

Por Favor Ver Hoja de Continuación

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	CHERKAOUI y col. Electroforesis Capilar no Acuosa-Espectrometría de Masas para la Separación de Venlafaxina y sus Metabolitos de Fase I. Electroporesis. 2001, Vol. 22, páginas 491-496, ver página 494, columna 2, figura 5 y leyenda.	1, 3, 4, 39, 41, 43, 44
A,P	US 2002/0086904 A1 (JERUSSI y col) 4 de Julio de 2002 (04.07.2002), párrafos [0028], [0074]-[0088].	21-24
A,E	US 2003/0206869 A1 (RABINOWITZ y col) 6 de Noviembre de 2003 (06.11.2003), párrafo [0183].	1-4

☐ 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

'P' 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

14 de Noviembre de 2003 (14.11.2003)

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

5 DICIEMBRE 2003

Nombre y dirección de correo de la ISA/US
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
Fax No. (703)305-3230

Funcionario autorizado

Paul A. Zucker

Teléfono No. 703-308-1235

Continuación de B. CAMPOS BUSCADOS ítem 3:

CAS ONLINE

términos de búsqueda: venlafaxina, O-desmetilvenlafaxina, fórmico, formiato

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US03/18193

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

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

1. ☐ Claim Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claim 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. ☒ Claim Nos.: 5-20, 25-38 and 46-55
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 claims Nos.:

Remark on Protest

☐
☐

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US03/18195

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : A61K 31/19; C07C 53/06, 211/00 US CL : 514/357; 562/609; 564/336 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) U.S. : 514/357; 562/609; 564/336 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 practicable, search terms used) Please See Continuation Sheet		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHERKAOUI et al. Nonaqueous Capillary Electrophoresis-Mass Spectrometry for Separation of Venlafaxine and Its Phase I Metabolites. Electrophoresis. 2001, Vol. 22, pages 491-496, see page 494, column 2, figure 5 and legend.	1, 3, 4, 39, 41, 43, 44
A,P	US 2002/0086904 A1 (JERUSSI et al) 04 July 2002 (04.07.2003), paragraphs [0028], [0074]-[0088].	21-24
A,E	US 2003/0206869 A1 (RABINOWITZ et al) 06 November 2003 (06.11.2003), paragraph [0183].	1-4
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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	
"B" earlier application or patent published on or after the international filing date	"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	
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"A" document member of the same patent family	
"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		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
14 November 2003 (14.11.2003)	05 DEC 2003	
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1430 Alexandria, Virginia 22313-1430 Facsimile No. (703)305-3230	Authorized officer Paul A. Zucker Telephone No. 703-308-1235	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US03/18193

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:
CAS ONLINE
search terms: venlafaxine, O-desmethylvenlafaxine, formic, formate

(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
18 de Diciembre de 2003 (18.12.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2003/103603 A3

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: A61K 31/19,
C07C 53/06, 211/00

(74) Agente: BARRETT, Rebecca, R.; Wyeth, Patent Law
Department, Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2003/018195

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

(22) Fecha de Registro Internacional: 9 de Junio de 2003
(09.06.2003)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
60/387,321 10 de Junio de 2002 (10.06.2002) US

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

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto
Estados Unidos de América): WYETH [US/US]; Five
Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).

Publicado:
— con reporte de búsqueda internacional

(72) Inventores; e
(73) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América
solamente): HADFIELD, Anthony, Francis [US/US];
85 North Middletown Road, Apt. A8, Nanuet, NY
10954 (US). WINKLEY, Michael, William
[US/US]; 1 Arbor Road, Campbell Hall, NY 10916
(US).

(88) Fecha de publicación del reporte de búsqueda internacional:
25 de Marzo de 2004

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

(54) Título: NUEVA SAL FORMIATO DE O-DESMETILVENLAFAXINA

(57) Resumen: Se proporciona una nueva sal de la O-desmetilvenlafaxina, que es el formiato de O-desmetilvenlafaxina. Se proporcionan
también las composiciones farmacéuticas, formas farmacéuticas de dosificación y métodos de uso.

15

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
18 December 2003 (18.12.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2003/103603 A3

- (51) International Patent Classification: A61K 31/19, C07C 53/06, 211/00
- (21) International Application Number: PCT/US2003/018195
- (22) International Filing Date: 9 June 2003 (09.06.2003)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/387,321 10 June 2002 (10.06.2002) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): WYETH [US/US]; Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).
- (72) Inventors; and
- (73) Inventors/Applicants (for US only): HADFIELD, Anthony, Francis [US/US]; 85 North Middletown Road, Apt. A2, Nanuet, NY 10954 (US). WINKLEY, Michael, William [US/US]; 1 Arbor Road, Campbell Hall, NY 10916 (US).
- (74) Agent: BARRETT, Rebecca, R.; Wyeth, Patent Law Department, Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BI, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TO).
- Published:
— with international search report
- (88) Date of publication of the international search report: 25 March 2004
- 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 2003/103603 A3

(54) Title: NOVEL FORMATE SALT OF O-DESMETHYL-VENLAFAXINE

(57) Abstract: A novel salt of O-desmethylvenlafaxine, O-desmethylvenlafaxine formate, is provided. Pharmaceutical compositions, dosage forms and methods of use are also provided.

AB

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/EP

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty.

The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty and hereby elects all eligible States (except where otherwise indicated).

For International Preliminary Examining Authority use only

Identification of IPEA		Date of receipt of DEMAND
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION		Applicant's or agent's file reference AM100891
International application No. PCT/US03/18195	International filing date (day/month/year) 09 June 2003 (09/06/03)	(Earliest) Priority date (day/month/year) 10 June 2002 (10/06/02)
Title of invention NOVEL FORMATE SALT OF O-DESMETHYL-VENLAFAXINE		
Box No. II APPLICANT(S)		
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Wyeth, a corporation of the State of Delaware, Five Giralda Farms Madison, New Jersey, 07940 US		Telephone No. 484-865-8607
		Facsimile No. 973-860-7973
		Teleprinter No.
		Applicant's registration No. with the Office Customer No. 25291
State (that is, country) of nationality: US		State (that is, country) of residence: US
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) HADFIELD, Anthony Francis 85 North Middletown Road, Apartment A8 Nanuet, New York, 10954 US		
State (that is, country) of nationality: US		State (that is, country) of residence: US
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) WINKLEY, Michael William 1 Arbor Road Campbell Hall, New York, 10916 US		
State (that is, country) of nationality: US		State (that is, country) of residence: US
☐ Further applicants are indicated on a continuation sheet.		

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCEThe following person is ☒ agent ☐ common representativeand ☐ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.☒ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation.
The address must include postal code and name of country.)WILEMAN, David Francis; CONNELLY, Michael John; MANNION,
Sally Kim; TALBOTT, Dawn Jacqueline; INGHAM, Stephen Howard and
BRADLEY, Adrian
c/o Wyeth Pharmaceuticals
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead,
Berkshire, SL6 0PH, UK

Telephone No.

(1628) 604377

Facsimile No.

(1628) 799098

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.**Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION****Statement concerning amendments:**

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filedthe description ☒ as originally filed☐ as amended under Article 34the claims ☒ as originally filed☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)☐ as amended under Article 34the drawings ☒ as originally filed☐ as amended under Article 342. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69.1(d)). (This check-box may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: English

☒ which is the language in which the international application was filed.☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.☐ which is the language of publication of the international application.☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.**Box No. V ELECTION OF STATES**

The applicant hereby elects all eligible States (that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)

excluding the following States which the applicant wishes not to elect:

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

			For International Preliminary Examining Authority use only	
			received	not received
1. translation of international application	:	sheets	☐	☐
2. amendments under Article 34	:	sheets	☐	☐
3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19	:	sheets	☐	☐
4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19	:	sheets	☐	☐
5. letter	:	sheets	☐	☐
6. other (specify)	:	sheets	☐	☐

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|--|---|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listings in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☐ tables in computer readable form related to sequence listings |
| 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: | 8. ☐ other (specify): |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).

Wyeth

Rebecca R. Barrett

Rebecca R. Barrett
Agent for Applicant

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):

- | | |
|--|---|
| 3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply. | ☐ The applicant has been informed accordingly. |
| 4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5. | |
| 5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82. | |

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

PCT

CONFIRMATION

THE CALCULATION SHEET

Annex to the Budapest Treaty

International application No. PCT/US03/18195		For International Preliminary Examining Authority use only	
Applicant's or agent's file reference AM-100891		Date stamp of the IPEA	
Applicant Wyeth		CONFIRMATION	
CALCULATION OF PRESCRIBED FEES			
1. Preliminary examination fee EUR 1530 P			
2. Handling fee (<i>Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the handling fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the amount to be entered at H is 25% of the handling fee.</i>) EUR 159 H			
3. Total of prescribed fees Add the amounts entered at P and H and enter total in the TOTAL box		EUR 1689 TOTAL	
MODE OF PAYMENT			
☒ authorization to charge deposit account with the IPEA (see below) ☐ cash			
☐ cheque ☐ by bank transfer			
☐ postal money order ☐ coupons			
☐ bank draft ☐ other (specify):			
AUTHORIZATION TO CHARGE (OR CREDIT) DEPOSIT ACCOUNT (This mode of payment may not be available at all IPEAs)			
☒ Authorization to charge the total fees indicated above.		IPEA/ EPA _____	
☒ (This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit) Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.		Deposit Account No.: 2805.0053	
		Date: 23 December 2003	
		Name: Dr D F Wileman	
		Signature: D F Wileman	

NUEVA SAL FORMIATO DE O-DESMETILVENLAFAXINA**RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION**

Se proporciona una nueva sal de la O-desmetilvenlafaxina, que es el formiato de O-desmetilvenlafaxina. Se proporcionan también las composiciones farmacéuticas, formas farmacéuticas de dosificación y métodos de uso.

NUEVA SAL FORMIATO DE O-DESMETILVENLAFAXINA

21

Esta invención está relacionada con una nueva sal formiato de la O-desmetilvenlafaxina, con sus métodos de preparación, sus composiciones farmacéuticas y los métodos de tratamiento que utilizan dicha sal formiato.

La O-desmetilvenlafaxina es un metabolito principal de la venlafaxina y se ha demostrado que inhibe la captación de la norepinefrina y la serotonina. La O-desmetilvenlafaxina, cuyo nombre químico es 1-[2-(dimetilamino)-1-(4-fenol)etil]ciclohexanol, se presentó como ejemplo de sal fumarato en la Patente de EE.UU. No. 4.535.188. Sin embargo, la sal fumarato de la O-desmetilvenlafaxina tiene características fisicoquímicas y de permeabilidad que no son apropiadas. La O-desmetilvenlafaxina también se presenta como ejemplo en forma de base libre en el documento WO 00/32555 y se enseña que es útil para tratar la depresión y diversos otros trastornos.

La formación de una sal permite alterar las características fisicoquímicas y las características biológicas resultantes de un fármaco, sin modificar su estructura química. Una sal puede alterar las propiedades de un medicamento en forma importante. La selección de una sal apropiada depende en parte del rendimiento, velocidad de disolución y cantidad de la estructura cristalina. Además, es importante considerar el grado de higroscopía, la estabilidad, solubilidad y perfil de procesamiento de la sal.

Resumen de la invención

La presente invención está relacionada con una nueva sal de O-desmetilvenlafaxina, el formiato de O-desmetilvenlafaxina (denominado de aquí en adelante "formiato de ODV"). La nueva sal de la presente invención tiene propiedades que son especialmente apropiadas para su uso como un medicamento. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden el formiato de ODV y vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. De preferencia, las composiciones farmacéuticas comprenden una cantidad de formiato de ODV eficaz para tratar la indicación deseada en un animal tal como un ser humano.

En otras representaciones de la invención se proporcionan métodos para tratar pacientes que sufren de depresión (incluyendo el trastorno depresivo importante, el trastorno bipolar y la distimia, sin limitarse a éstos), ansiedad, trastorno de pánico, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de estrés postraumático, trastorno de disforia premenstrual (que también se denomina síndrome premenstrual), fibromialgia, agorafobia, trastorno de déficit atencional (con o sin hiperactividad), trastorno obsesivo compulsivo (incluyendo la tricotilomanía), trastorno de ansiedad social, autismo, esquizofrenia, obesidad, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, síndrome de Gilles de la Tourette, ruborización vasomotora, adicción a la cocaína o al alcohol, disfunción sexual

22

(incluyendo la eyaculación prematura, sin limitarse a ésta), trastorno de personalidad "borderline", síndrome de fatiga crónica, incontinencia (incluyendo incontinencia fecal, incontinencia de rebosamiento, incontinencia pasiva, incontinencia refleja, incontinencia urinaria por estrés, incontinencia de urgencia, incontinencia urinaria por esfuerzo e incontinencia urinaria), dolor (incluyendo migraña, dolor de espalda crónico, dolor de extremidad fantasma, dolor central, dolor neuropático tal como la neuropatía diabética y neuropatía posherpética, sin limitarse a éstos; trastornos de dolor gastrointestinal que incluyen el síndrome de intestino irritable, trastorno de reflujo gastroesofágico sintomático, esófago hipersensible, dispepsia no ulcerosa, dolor torácico no cardíaco, discinesia biliar, disfunción del esfínter de Oddi, sin limitarse a éstos, trastornos de dolor genitourinario que incluyen sin limitación la cistitis intersticial (vejiga irritable) y dolor pélvico crónico (incluyendo la vulvodinia, prostatodinia y prostaticia, sin limitarse a éstos)), síndrome de Raynaud, enfermedad de Parkinson, epilepsia y otros, que comportan administrar al paciente una cantidad eficaz de formiato de ODV. El formiato de ODV también se puede administrar para prevenir la recaída y recurrencia de la depresión, para inducir un mejoramiento cognitivo, para tratar el déficit cognitivo en pacientes que sufren de demencia senil, enfermedad de Alzheimer, pérdida de memoria, amnesia y síndrome de amnesia, y en regímenes para dejar de fumar o de abandonar otros tipos de tabaquismo.

20

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 es un análisis por calorimetría diferencial de barrido (DSC, o *Differential Scanning Calorimetry*) del formiato de ODV.

25

La Figura 2 es un análisis por termogravimétrico del formiato de ODV.

La Figura 3 es la difracción de rayos X por polvo (XRPD) del formiato de ODV.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

30

Los siguientes términos tienen estos significados, excepto cuando la especificación presenta otra definición:

El término "aproximadamente" generalmente significa dentro de un 10%, de preferencia dentro de un 5% y de máxima preferencia, dentro de 1% de un valor dado o de límites dados. Alternativamente, el término "aproximadamente" significa dentro de un error estándar de la media aceptable, a criterio de las personas versadas en el tema.

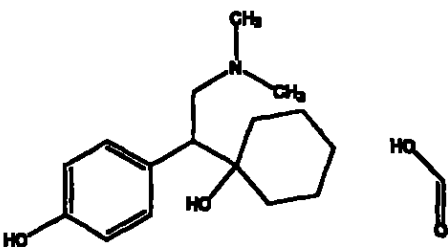
35

El término "tratar" tal como se usa en este documento se refiere a prevenir, mejorar, controlar o curar uno o más síntomas de un trastorno.

40

La presente invención está relacionada con una nueva sal de la O-desmetilvenlafaxina, que es el formiato de O-desmetilvenlafaxina (formiato de ODV). El formiato de O-desmetilvenlafaxina tiene propiedades que son útiles para su formulación, y tiene la siguiente fórmula estructural:

25



Las sales formiato de O-desmetilvenlafaxina (ODV) existen en forma de enantiómeros y esta invención incluye sus mezclas racémicas y sus formas estereoisoméricamente puras.

Estereoisoméricamente puro se refiere a compuestos integrados por una mayor proporción del isómero deseado que del anípodo óptico. Un compuesto estereoisoméricamente puro está generalmente integrado por al menos un 90% del isómero deseado con respecto al 100% del peso total del formiato de ODV.

La base libre de ODV se puede preparar según los procedimientos generales bosquejados en la Patente de EE.UU. No. 4.535.186 o como se describe en el documento Serie EE.UU. No. 10/073.743, cuyas divulgaciones se incorporan por referencia y en su totalidad a este documento.

Como se describe en Reviews in Contemporary Pharmacology, Volumen 9(5), páginas 293-302 (1998), que se incorpora por referencia y en su totalidad, la O-desmetilvenlafaxina tiene el siguiente perfil farmacológico.

Efecto (<i>In vivo</i>)	O-desmetilvenlafaxina
Reversión de la hipotermia inducida por la reserpina (efecto mínimo; mg/kg por vía intraperitoneal)	3
Efecto (<i>In vitro</i>)	
Inhibición de la recaptación de aminas (CI50; µM)	
-Norepinefrina	1,16
-Serotonina	0,18
-Dopamina	13,4
Afinidad para diversos neuroreceptores (% de inhibición, a 1 µM)	
-D2	6
-Colinérgicos	7
-Alfa adrenérgicos	0
-Histamina H1	0
-Opláceos	7

El formiato de ODV es cristalino, según se observa por análisis de RMN y XRPD. La relación molar del formiato con respecto a la ODV es 1:1. La estructura propuesta concuerda con los espectros de protones en RMN.

5 Las sales formiato de ODV se pueden formar al poner en contacto cantidades estequiométricas de un ácido y de la O-desmetilvenlafaxina en forma de base libre. Alternativamente, dicho ácido se puede agregar en exceso, por lo general no más de aproximadamente 1,1 a 2,5 equivalentes. En algunos métodos de la invención, la base y el ácido están ambos en solución. En otras representaciones de la invención, la base se
10 suspende en un disolvente y se disuelve a medida que se agrega el ácido fórmico.

En algunos métodos preferidos de la invención, la base libre está en un disolvente tal como un alcohol, acetona o tetrahidrofurano. Preferentemente, el disolvente tiene poca reactividad con el ácido fórmico. En algunas representaciones preferidas de la invención,
15 el disolvente es tetrahidrofurano o 2-propanol.

Una mezcla del ácido fórmico y la base libre es soluble en disolventes adecuados a temperaturas entre aproximadamente 55 °C y aproximadamente 80 °C. A temperaturas inferiores, se puede obtener cristalización a medida que la solución se enfría. La
20 cristalización se puede facilitar sembrando la solución con cristales de formiato de O-desmetilvenlafaxina. La cristalización se puede optimizar, para lograrse por ejemplo cristales más grandes, si se enfría a una velocidad de aproximadamente 1 grado por 3-5 minutos y hasta 5 a 6 grados por debajo del punto de turbidez, que es aproximadamente 40 °C. Por lo tanto, la cristalización se produce entre aproximadamente 34° y
25 aproximadamente 35 °C en 2-propanol. Después se logra una cristalización completa o casi completa si se incuba durante más de 1 hora y hasta 1 ½ horas.

El tamaño de las partículas del formiato de ODV (evaluado al microscopio) es entre aproximadamente 0,4 µm y aproximadamente 165 µm, y concretamente entre
30 aproximadamente 1,5 µm y aproximadamente 26 µm. El tamaño promedio de las partículas es entre aproximadamente 11 µm y aproximadamente 16 µm. La distribución de tamaño de las partículas, determinada en un aparato de Malvern con lente de 100 nm y dispersante de lecitina/MS, es 10% de partículas de tamaño inferior a aproximadamente 4 µm y 90% de tamaño inferior a aproximadamente 34 µm.

35 La relación de aspectos tiene como límites entre aproximadamente 1 y aproximadamente 44, más específicamente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 21, y más específicamente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 4. El promedio de las relaciones de aspectos es aproximadamente 2.
40 Un 90% de las partículas tienen una relación de aspectos inferior a 4.

Las características de absorción por vía oral del formiato de O-desmetilvenlafaxina se han evaluado en un modelo de perfusión de intestino de rata.

28

Prueba de perfusión de intestino de rata

La técnica de perfusión de intestino de rata es una forma de medir directamente las propiedades de absorción regional de un compuesto de prueba en el tracto gastrointestinal. Se puede usar el coeficiente de permeabilidad de intestino de rata (P_{eff}) para predecir la absorción *in vivo* por vía oral en seres humanos, para compuestos que se absorben pasivamente. En Fagerholm, M. Johansson y H. Lennemäs, "Comparison between permeability coefficients in rat and human jejunum" [Comparación entre los coeficientes de permeabilidad en yeyuno de rata y humano], *Pharm. Res.* 13, 1996, 1336-1342, se demostró que existía una buena correlación entre el P_{eff} de rata y la fracción de la dosis absorbida (F_a) por seres humanos para una serie de compuestos. También se pueden estimar otras características tales como la Máxima Dosis Absorbible (MDA) que se puede formular, la Clasificación Biofarmacéutica de la FDA, etc.

Materiales

La solución amortiguadora de perfusión está compuesta de KCl (5,4 mM), NaCl (48 mM), Na_2HPO_4 (28 mM), NaH_2PO_4 (43 mM), manitol (35 mM), polietilenglicol (PEG)-4000 (al 0,1% p/v), glucosa (10 mM). El pH se ajusta hasta 6,8 con NaOH y la osmolaridad se ajusta hasta 290 + 10 mOsm/l con NaCl 1,0 M. Antes del experimento, se agregan ^{14}C -PEG-4000 (0,02 $\mu Ci/ml$), 3H -manitol (0,025 $\mu Ci/ml$), metoprolol (20 $\mu g/ml$) y formiato de ODV o fumarato de ODV (50 $\mu g/ml$).

En este estudio se usaron ratas macho Charles River CD, con pesos entre aproximadamente 300 y 350 gramos.

Compuestos de estándar interno

Se usa como estándar el metoprolol, que es un compuesto que se absorbe bien por transporte pasivo, y se estudia simultáneamente con los compuestos de ODV. Se usa la glucosa, que es un compuesto que se absorbe bien por transporte activo, para verificar la funcionalidad fisiológica de las barreras intestinales. Se usa PEG-4000 marcado con ^{14}C como trazador no absorbible que sirve para describir el flujo de agua a través de la pared intestinal. Se usa manitol marcado con 3H como trazador de transporte paracelular, que describe la integridad de las juntas estrechas (*zonula occludens*) entre las células intestinales.

Métodos analíticos

Todas las sustancias químicas son de grado analítico. Después de cada experimento, todas las valoraciones analíticas se realizan sin demora. Para las determinaciones de isótopos, se mezcla 0,5 ml de la muestra de perfusión, que contiene ^{14}C -PEG-4000 y 3H -manitol, con 5 ml de solución de centelleo. La radiactividad se cuenta con un contador de centelleo líquido (Wallac 1409). La concentración de glucosa se determina por el método de glucosa oxidasa (Biochemistry Analyzer). El metoprolol y los compuestos de ODV se analizan por HPLC-UV/Vis (HP-1100 con detector de conjunto de diodos), usando una

76

columna YMC AQ de 120 μ , 5 μ ,
150 x 4,6 mm y una fase móvil de gradiente escalonada constituida por agua/ácido
trifluoroacético 0,1% y acetonitrilo. Los compuestos de ODV y el metoprolol se detectan a
226 nm y a 272 nm de longitud de onda en el ultravioleta, respectivamente. Se analiza la
5 solución de perfusión en blanco para evaluar las interferencias en estas condiciones
cromatográficas.

Perfusión yeyunal in situ de rata

Las perfusiones se efectúan en tres segmentos intestinales de ratas anestesiadas:
10 duodeno-yeyuno, ileon y colon. Las longitudes de los segmentos son aproximadamente
10-12 cm para el intestino delgado y 5-6 cm para los segmentos de colon. Se introduce
una cánula de entrada de líquidos en el extremo proximal y una cánula de salida de
líquidos en el extremo distal. El líquido de perfusión se introduce por bombeo en el
segmento a 0,19 ml/min, y se recoge a intervalos de 20, 40, 55, 70, 85 y 100 minutos.

15 El formiato o fumarato de ODV se agrega al amortiguador de perfusión de trabajo, a una
concentración de 50 μ g/ml, que equivale aproximadamente a una dosis humana de 200
mg. Las velocidades de desaparición del compuesto ODV, metoprolol y glucosa se
determinan en cada intervalo de obtención de muestra mediante una comparación con la
20 solución inicial restante en la jeringa al final de los 100 minutos. Así se corrige por las
posibles pérdidas debidas a unión con la jeringa o con las tuberías. Mientras tanto, la
concentración de fármaco en las muestras de líquido de perfusión se corrigen por entrada
y salida de agua, que se calcula de acuerdo con los cambios en la concentración de 14 C-
PEG-4000.

Análisis de datos

a. Recuperación y flujo de agua

Se determina la recuperación de 14 C-PEG-4000 para conocer la integridad del segmento
intestinal perfundido:

30
$$\%PEG_{rec} = (\Sigma PEG_{salida} / \Sigma PEG_{entrada}) * 100$$

Se calcula la recuperación general del 14 C-PEG-4000, y todos los datos que indican una
recuperación individual fuera de los límites de 98%-103% se excluyen del conjunto de
35 datos. Los valores por debajo del límite inferior indicarían daño al tejido que permite al
 14 C-PEG-4000 escapar fuera del segmento perfundido, y los valores por encima del valor
límite superior indicarían una salida significativa de agua desde el segmento. El
movimiento de agua a través de la pared intestinal se determina a partir del flujo neto de
agua:

40
$$\text{Flujo neto de agua (FNA)} = [(1 - PEG_{salida} / PEG_{entrada}) * Q] / L$$

en donde PEG_{salida} y $PEG_{entrada}$ son la cantidad de radiactividad (dpm) de ^{14}C -PEG-4000 en el lado de entrada y en el lado de salida del segmento perfundido del intestino, respectivamente; Q es la velocidad de flujo del líquido de perfusión; y L es la longitud del segmento perfundido (cm).

5

b. Cálculo de Peff

La presencia del compuesto de ODV en el líquido de perfusión se determina por CLAR. La cantidad de medicamento presente en cada intervalo de tiempo se corrige por el desplazamiento de agua a través de la pared intestinal:

10

$$C_{salida,corr} = C_{salida} * (PEG_{entrada}/PEG_{salida})$$

en donde C_{salida} es la concentración del medicamento en el líquido de perfusión de salida; $C_{salida,corr}$ es la concentración del medicamento en el líquido de perfusión de salida corregido por el agua que entra o que sale del segmento, determinada mediante la recuperación de ^{14}C -PEG-4000.

15

La permeabilidad intestinal real, Peff (cm/seg), se determina por la siguiente ecuación:

20

$$Peff = [Q * (C_{entrada} - C_{salida,corr}) / C_{entrada}] 2\pi rL$$

En donde Q es la velocidad de flujo; $C_{entrada}$ es la concentración del medicamento en el líquido de perfusión de entrada; $2\pi rL$ es la superficie interna del segmento perfundido, en donde se supone que r es igual a 0,18 cm para la rata (ver G. Amidon, H. Lennemäs, V. Shah, J. Crison, "A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and *in vivo* bioavailability" [Base teórica para la clasificación biofarmacéutica de medicamentos: la correlación entre la disolución de medicamentos *in vitro* y la biodisponibilidad *in vivo*]. *Pharm. Res.* 12, 1995, 413-420) y L es la longitud del segmento perfundido (cm).

30

c. Fracción absorbida (Fa)

La fracción de dosis absorbida, Fa, en los seres humanos se pronostica actualmente a partir de (Fagerholm, M., *ibid*):

$$Fa = 100 * (1 - e^{-2 * (* Peff, rata + \beta) * tres/r})$$

35

En donde * y * son factores de corrección, tres es el tiempo de permanencia en el intestino delgado humano, y r es el radio del intestino delgado humano.

Resultados

40

Resultados de la perfusión yeyunal en rata

Absorción de formiato de ODV específica para el sitio

Los valores de Peff para el formiato de ODV en el intestino delgado ($1,34 \times 10^{-5}$ cm/seg en el duodeno-yeyuno; $2,18 \pm 0,33 \times 10^{-5}$ cm/seg en el ileon) son inferiores que los valores Peff del metoprolol. El valor Peff del formiato de ODV en el colon es $0,0727 \times 10^{-5}$ cm/seg, que es aproximadamente un 12% del valor Peff del metoprolol en el colon. El segmento del ileon parece ser el sitio de mejor absorción para el formiato de ODV. La razón entre el Peff en el duodeno-yeyuno vs. en el ileon vs. en el colon es 1,34 : 2,18 : 0,07, lo cual indica que en el intestino delgado en los sitios de duodeno, yeyuno e ileon predomina la absorción de este compuesto administrado por vía oral, cuando se usa una forma farmacéutica de liberación inmediata. (Dongzhou Liu, S. Ng, R. Saunders, "Effect of Polysorbate 80 on transport of mannitol, glucose and water flux in rat small intestine" [Efecto del polisorbato 80 sobre el transporte de manitol y glucosa y el flujo de agua en el intestino delgado de rata], *Pharm. Sci.*, 2, 2000; Dongzhou Liu, S. Ng, R. Saunders. "Investigating intestinal uptake of zaleplon in situ and simulating/predicting oral absorption in vivo" [Investigación de la absorción intestinal del zaleplon in situ y la simulación/predicción de la absorción oral *in vivo*], presentado a *Pharm. Sci.* 3(4), 2001).

De acuerdo a este Peff experimental, la Fa humana *in vivo* para el formiato de ODV se estima en aproximadamente un 80% para el intestino delgado (yeyuno e ileon). El vehículo de entrega es amortiguador de perfusión (pH=6,8). La prueba en cada sitio de absorción se repite con 3 ratas y se calcula el promedio de los valores de Peff.

Datos de perfusión en ratas con formiato de ODV (50 µg/ml)

Sitio de absorción	Peff _{Formiato de ODV} (10^{-5} cm/seg)	Peff _{Metoprolol} (10^{-5} cm/seg)	Peff _{Formiato de ODV} / Peff _{Metoprolol}
Yeyuno	1,34	$2,50 \pm 0,11$	0,54
Ileon	$2,18 \pm 0,33$	$3,22 \pm 0,07$	$0,68 \pm 0,08$
Colon	0,07	$0,583 \pm 0,087$	0,13

Absorción de fumarato de ODV específica para el sitio
La absorción específica para el sitio se estudia para el fumarato de ODV en las mismas condiciones de ensayo que para el formiato de ODV (50 µg/ml en amortiguador de perfusión de pH 6,8). La prueba en cada sitio de absorción se repite con 3 ratas (excepto para el yeyuno, en donde se estudiaron solamente 2 ratas) y se promedian los valores de Peff.

Datos de perfusión en ratas con fumarato de ODV (50 µg/ml)

Sitio de absorción	$P_{eff_{Fumarato\ de\ ODV}}$ (10^{-5} cm/seg)	$P_{eff_{Metoprolol}}$ (10^{-5} cm/seg)	$P_{eff_{Fumarato\ de\ ODV}} / P_{eff_{Metoprolol}}$
Yeyuno	0,245	$1,78 \pm 0,93$	0,09
Ileon	$0,678 \pm 0,295$	5,3	$0,19 \pm 0,06$
Colon	0	11	0

Por lo general, los resultados muestran que el fumarato de ODV se absorbe menos que el formiato de ODV en el tracto gastrointestinal de rata. En el intestino delgado, los valores P_{eff} de la sal fumarato ($0,24 - 0,68 \times 10^{-5}$ cm/seg) son comparables a los valores P_{eff} de la sal formiato ($1,34 - 2,18 \times 10^{-5}$ cm/seg). En el colon no se encuentra absorción mensurable del fumarato de ODV. La F_a *in vivo* del fumarato de ODV se estima entre 33% y 45% en el intestino delgado y 0 en el colon, lo cual indica una absorción baja en general para este compuesto en todo el tracto gastrointestinal.

Los resultados de la absorción intestinal en sitios específicos para el formiato de ODV y el fumarato de ODV indican que el formiato de ODV se absorbe mejor en el intestino delgado y el colon que el fumarato de ODV. Varias publicaciones han demostrado que hay una elevada correlación entre el modelo de perfusión en rata y la absorción *in vivo* en seres humanos (ver, por ejemplo, Doungzhou Liu, S. Ng, R. Saunders. "Investigating intestinal uptake of zaleplon *in situ* and simulating/predicting oral absorption. *in vivo*" [Investigación de la absorción intestinal del zaleplón *in situ* y simulación y predicción de la absorción oral *in vivo*], presentado para la publicación a *Pharm. Sci.* 3(4), 2001).

La solubilidad del formiato de ODV en agua es mayor que 425 mg/ml a temperatura ambiente (entre 25° y 27 °C aproximadamente). Una elevada solubilidad y una elevada absorción por vía oral son características deseables en un medicamento, de manera que esta sal de O-desmetilvenlafaxina es una forma especialmente útil del fármaco.

Por lo tanto, los compuestos, composiciones y métodos de la presente invención se pueden usar para tratar o para prevenir trastornos del sistema nervioso central, incluyendo los siguientes pero sin limitarse a éstos: depresión (incluyendo, sin limitación, el trastorno depresivo importante, el trastorno bipolar y la distimia), fibromialgia, ansiedad, trastorno de pánico, agorafobia, trastorno de estrés postraumático, trastorno de disforia premenstrual (que también se denomina síndrome premenstrual), trastorno de déficit atencional (con o sin hiperactividad), trastorno obsesivo compulsivo (incluyendo la tricotilomanía), trastorno de ansiedad social, trastorno de ansiedad generalizada, autismo, esquizofrenia, obesidad, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, síndrome de Gilles de la Tourette, ruborización vasomotora, adicción a la cocaína o al alcohol, disfunción sexual (incluyendo la eyaculación prematura, sin limitarse a ésta), trastorno de personalidad "borderline", síndrome de fatiga crónica, incontinencia (incluyendo incontinencia fecal, incontinencia de rebosamiento, incontinencia pasiva, incontinencia refleja, incontinencia urinaria por estrés, incontinencia de urgencia, incontinencia urinaria por esfuerzo e

incontinencia urinaria), dolor (Incluyendo, entre otros, migraña, dolor de espalda crónico, dolor de extremidad fantasma, dolor central, dolor neuropático tal como la neuropatía diabética y neuropatía posherpética); trastornos de dolor gastrointestinal que incluyen el síndrome de intestino irritable, trastorno de reflujo gastroesofágico sintomático, esófago
 5 hipersensible, dispepsia no ulcerosa, dolor torácico no cardíaco, discinesia biliar, disfunción del esfínter de Oddi, sin limitarse a éstos, trastornos por dolor genitourinario que incluyen, entre otros, la cistitis intersticial (vejiga irritable) y el dolor pélvico crónico (Incluyendo la vulvodinia, prostatodinia y prostaigia, sin limitarse a éstos)), síndrome de Raynaud, enfermedad de Parkinson, epilepsia, y otros. Los compuestos y las
 10 composiciones de la presente invención también pueden ser útiles para inducir un mejoramiento de la cognición en pacientes que sufren de demencia senil, enfermedad de Alzheimer, pérdida de la memoria, amnesia y síndrome de amnesia, y en regímenes para dejar de fumar o abandonar otros tipos de tabaquismo.

15 En algunas representaciones preferidas de la invención, el formiato de ODV es útil para tratar la depresión, ansiedad, trastorno de pánico, trastorno de ansiedad generalizada, estrés postraumático, trastorno de disforia premenstrual, ruborización vasomotora, síndrome de intestino irritable y trastorno de déficit atencional.

20 Esta invención proporciona métodos para tratar, prevenir, inhibir o aliviar cada una de las patologías indicadas anteriormente en un mamífero, de preferencia en un ser humano, en donde los métodos comprenden la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención al mamífero que necesita dicho tratamiento. Una cantidad eficaz es una cantidad suficiente para prevenir, inhibir o aliviar uno o más síntomas de las
 25 afecciones mencionadas anteriormente.

Las dosis útiles para tratar, prevenir, inhibir o aliviar cada una de las afecciones antedichas varían según la gravedad de la afección a tratar y con la vía de administración. La dosis y la frecuencia de la dosis también varían con la edad, el peso corporal, la respuesta y los antecedentes clínicos de cada paciente. Por lo general, la
 30 dosis diaria recomendada para las afecciones descritas en este documento están dentro de los límites de 10 mg hasta aproximadamente 1000 mg de O-desmetilvenlafaxina por día, y de mayor preferencia dentro de aproximadamente 15 mg/día hasta aproximadamente 350 mg/día, y de máxima preferencia entre aproximadamente 15 mg
 35 hasta aproximadamente 140 mg/día. En otras representaciones de la invención, la dosis varía entre aproximadamente 30 mg/día hasta aproximadamente 90 mg/día. La dosis se describe con referencia a la base libre y se ajusta en forma correspondiente para la sal formiato. En el manejo del paciente, por lo general se prefiere iniciar la terapia con una dosis más baja y luego aumentarla si resulta necesario.

40

Para una terapia combinada, la dosis de O-desmetilvenlafaxina puede combinarse con la venlafaxina. La dosis de venlafaxina es preferentemente entre aproximadamente 75 mg/día y aproximadamente 350 mg/día, y de mayor preferencia entre aproximadamente 75 mg/día y aproximadamente 225 mg/día. De aún mayor preferencia es una dosis entre aproximadamente 75 mg/día y aproximadamente 150 mg/día. La razón entre O-desmetilvenlafaxina y venlafaxina varía de un paciente a otro, según la velocidad de respuesta del paciente, pero por lo general es al menos 6:1.

Se puede usar cualquier vía de administración adecuada para administrar al paciente una cantidad eficaz de formiato de ODV. Por ejemplo: se pueden usar la vía oral, mucosal (por ej., nasal, sublingual, bucal, rectal o vaginal), parenteral (por ej., por vía intravenosa o intramuscular), transdérmica y subcutánea. Las vías de administración preferidas son la vía oral, la transdérmica y la mucosal.

La sal formiato de la O-desmetilvenlafaxina se puede combinar con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable según técnicas compendiales convencionales, para formar una composición farmacéutica o forma farmacéutica. Los vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otros, los que se describen en la obra de Remington *The Science and Practice of Pharmacy* (Gennaro, A.R., 19ª edición, 1995, Mack Pub. Co.) que se incorpora por referencia a este documento. La frase farmacéuticamente aceptable se refiere a los aditivos o composiciones que son fisiológicamente tolerados y que no producen típicamente una reacción alérgica ni ninguna otra reacción adversa tal como malestar gástrico, mareo y otros, cuando se administran a un animal como un mamífero (por ej., a un ser humano). Para las composiciones farmacéuticas líquidas administradas por vía oral, los vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen los siguientes, sin limitarse a éstos: agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes, colorantes, y otros. Los excipientes farmacéuticamente aceptables para sólidos por vía oral incluyen los siguientes, sin limitarse a éstos: almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes y agentes de desintegración. La composición farmacéutica o forma farmacéutica puede incluir también venlafaxina o una de sus sales, como se ha descrito anteriormente.

Las formas farmacéuticas incluyen las siguientes, sin limitarse a éstas: tabletas, cápsulas, trociscos, pastillas, dispersiones, suspensiones, supositorios, ungüentos, cataplasmas, pastas, polvos, cremas, soluciones, cápsulas (incluyendo esferoides encapsulados) y parches. Las formas farmacéuticas de mayor preferencia son las tabletas y las cápsulas. Las tabletas y esferoides pueden recubrirse mediante técnicas acuosas y no acuosas estándar, según sea necesario.

40

Cada forma farmacéutica contiene generalmente entre aproximadamente 15 mg y aproximadamente 350 mg de formiato de ODV (determinado por el equivalente de la base libre). De mayor preferencia, cada forma farmacéutica contiene entre aproximadamente 30 mg y aproximadamente 200 mg de formiato de ODV (determinado por el equivalente de la base libre). De aún mayor preferencia, cada forma farmacéutica contiene entre aproximadamente 75 mg y aproximadamente 150 mg de formiato de ODV (determinado por el equivalente de la base libre).

Según una de las representaciones preferidas, la composición farmacéutica es una formulación de liberación prolongada, tal como se describe en la Patente de EE.UU. No. 6.274.171, que se incorpora a este documento por referencia.

Según otra representación preferida, la composición farmacéutica es una formulación de liberación prolongada o controlada que puede comprender el formiato de ODV, un polímero que controla la velocidad de liberación (es decir, un material que controla la velocidad con la cual se libera el formiato de ODV de la forma farmacéutica) y opcionalmente otros adyuvantes. Los ejemplos de los polímeros que controlan la velocidad de liberación incluyen los siguientes, sin limitarse a éstos: hidroxialquilcelulosa, hidroxipropilalquilcelulosa en donde el alquilo tiene 1 a 7 carbonos y se selecciona entre el metilo, etilo, isopropilo, butilo, pentilo y hexilo, y en donde el componente de celulosa tiene un peso molecular entre 9000 y 1.250.000, tal como la hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropiletilcelulosa, hidroxipropilisopropilcelulosa, hidroxipropilbutilcelulosa y la hidroxipropilhexilcelulosa; óxido de polietileno, alquilcelulosa tal como la etilcelulosa y la metilcelulosa; carboximetilcelulosa; derivados hidrofílicos de la celulosa, y polietilenglicol. En algunas representaciones preferidas, el polímero que controla la velocidad de liberación es hidroxipropilalquilcelulosa y de mayor preferencia es hidroxipropilmetilcelulosa.

Una formulación de liberación sostenida puede contener entre aproximadamente un 30% y aproximadamente un 50% de formiato de ODV y entre aproximadamente 25% y aproximadamente 70% de un polímero que controla la velocidad de liberación.

En otras representaciones de la presente invención, la composición farmacéutica es una formulación de liberación prolongada que puede comprender formiato de ODV, un polímero que controla la velocidad de liberación tal como se ha descrito anteriormente, y un polímero capaz de hincharse con el agua, tal como un derivado de acrílico. Los derivados de acrílico incluyen los siguientes, sin limitarse a éstos: poliacrilatos, polietilacrilatos, etilacrilatos, metilmetacrilatos, metilmetacrilatos, cloruros de trimetilamonio etilmetacrilato polimetilacrilato, cloruros de trimetilamonio etilmetacrilato polietilacrilato; copolímeros de dimetilaminoetilmetacrilato metacrilato, Carbopol 971P, Carbopol 974P y Carbopol 71G. En algunas representaciones preferidas de la presente invención, el polímero hinchable es Carbopol, y de mayor preferencia, Carbopol 71G.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden comprender entre aproximadamente un 30% y aproximadamente un 50% en peso de formiato de ODV y entre aproximadamente un 25% y aproximadamente un 70% en peso de un polímero que controla la velocidad de liberación. En otras representaciones de la invención, las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden entre aproximadamente un 20% y aproximadamente un 50% en peso de formiato de ODV, entre aproximadamente un 25% y aproximadamente un 45% en peso de un polímero que controla la velocidad de liberación y entre aproximadamente un 25% y aproximadamente un 45% de un polímero capaz de hincharse con el agua. De aún mayor preferencia, la composición puede comprender entre aproximadamente un 20% y aproximadamente un 30% en peso de formiato de ODV, entre aproximadamente un 25% y aproximadamente un 35% en peso de un polímero que controla la velocidad de liberación y entre aproximadamente un 25% y aproximadamente un 35% de un polímero capaz de hincharse con el agua. En aún otras representaciones preferidas de la invención, la composición puede comprender aproximadamente un 23% en peso de formiato de ODV, aproximadamente un 30% en peso de un polímero que controla la velocidad de liberación, y aproximadamente un 30% de un polímero capaz de hincharse con el agua.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos de la presente invención, sin la intención de que sean limitantes.

Ejemplo A

Preparación de la base libre de O-desmetilvenlafaxina

Se calientan dodecanotiol (122 g), venlafaxina (111 g) y una solución metanólica de metanolato sódico (al 30%, 90 g) y PEG 400, a 190 °C. El metanol se elimina por destilación y la solución se revuelve durante 2 horas a 190 °C. Luego se reduce la temperatura, se agrega 2-propanol (450 g) y se ajusta el pH a 9,5 con una solución acuosa de HCl. El precipitado se separa por filtración con aspiración, y la torta de filtración se lava con 2-propanol, tolueno, 2-propanol y agua. La O-desmetilvenlafaxina húmeda se seca al vacío.

Rendimiento: 87 g.

¹H-NMR: (Gemini 200, Varian, 200 MHz) (DMSO-d₆) δ = 9,11 (s, br, 1H; OH); 6,98 (d, br, J = 8,4, 2H; arom.); 6,65 (d, br, J = 8,4, 2H; arom.), 5,32 (s, br, 1H; OH); 3,00 (dd, J = 12,3 y 8,5, 1H); 2,73 (dd, J = 8,5 y 6,3, 1H); 2,36 (dd, J = 12,3 y 6,3, 1H); 2,15 (s, 6H, 2 × Me); 1,7-0,8 (m, 1OH, c-hex).

Ejemplo B

Preparación de la base libre de O-desmetilvenlafaxina

Se colocan venlafaxina (5,6 g) y sal sódica de bencenotiol (6,9 g) en PEG 400 (25 g). La mezcla de reacción se calienta a 160 °C durante 5 horas. Luego se reduce la temperatura y se agrega agua (60 g). El pH se ajusta a 3,5 con H₃PO₄. Los subproductos orgánicos se eliminan por extracción con heptanos (25 g). Luego se ajusta el pH de la

capa acuosa a 9,5 con amoníaco acuoso. El precipitado se separa por filtración con aspiración, se vuelve a formar una lechada con agua (100 g), se aísla por filtración con aspiración y se seca al vacío.

Rendimiento: 1 g.

- 5 ¹H-NMR: (Gemini 200, Varian, 200 MHz) (DMSO-d₆) δ = 9,11 (s, br, 1H; OH); 6,98 (d, br, J = 8,4, 2H; arom.); 6,65 (d, br, J = 8,4, 2H; arom.), 5,32 (s, br, 1H; OH); 3,00 (dd, J = 12,3 y 8,5, 1H); 2,73 (dd, J = 8,5 y 6,3, 1H); 2,36 (dd, J = 12,3 y 6,3, 1H); 2,15 (s, 6H, 2 × Me); 1,7-0,8 (m, 1OH, c-hex).

10

Ejemplo C

Preparación de la base libre de O-desmetilvenlafaxina

- Se colocan dodecanotiol (69 g), venlafaxina (55 g), y una solución etanólica de etanolato de sodio (al 21%, 82 g) en un recipiente a presión. La temperatura se aumenta hasta 150 °C y la mezcla de reacción se revuelve durante 2 días. Luego se reduce la temperatura y se filtra la solución. El pH del filtrado se ajusta a 9,5 con solución acuosa de ácido clorhídrico. Los cristales se separan por filtración con aspiración. La torta de filtración se lava con etanol y se seca al vacío.

Rendimiento: 42 g.

- 20 ¹H-NMR: (Gemini 200, Varian, 200 MHz) (DMSO-d₆) δ = 9,11 (s, br, 1H; OH); 6,98 (d, br, J = 8,4, 2H; arom.); 6,65 (d, br, J = 8,4, 2H; arom.), 5,32 (s, br, 1H; OH); 3,00 (dd, J = 12,3 y 8,5, 1H); 2,73 (dd, J = 8,5 y 6,3, 1H); 2,36 (dd, J = 12,3 y 6,3, 1H); 2,15 (s, 6H, 2 × Me); 1,7-0,8 (m, 1OH, c-hex).

Ejemplo D

Preparación de la base libre de O-desmetilvenlafaxina

- 25 Un matraz de 12 litros con cuellos múltiples, equipado con un agitador mecánico, un termómetro, un embudo de goteo de 1 litro con igualador de presión, y un cabezal de destilación Claisen equipado con un condensador orientado hacia abajo se conecta con un recipiente de 5 litros con una oliva de vacío y se coloca en un manto calefactor. El sistema se purga con nitrógeno y se mantiene el ambiente de nitrógeno. Al matraz de destilación se agregan 4,00 l (4,00 mol, con un exceso de 5,55 mol) de L-selectride 1 M.
- 30 Al embudo de goteo se agrega una solución de 200,00 g (0,720 mol) de base de venlafaxina en 0,6936 kg (800 ml) de 1,2-dimetoxietano anhidro, manteniendo el ambiente de nitrógeno. La solución de base de venlafaxina se agrega a la solución revuelta de L-selectride a lo largo de 15 minutos, lavando con 1,2-dimetoxietano (2 × 400
- 35 ml, 2 × 0,3468 kg). El hidrógeno se elimina, haciéndolo pasar por un tubo de dispersión para que burbujee en agua. No se produce ningún cambio significativo en la temperatura durante el agregado.

- El embudo de goteo se reemplaza por un embudo semejante de 4 l que contiene
- 40 2,4276 kg (2800 ml) de 1,2-dimetoxietano anhidro. Se vuelve a purgar el sistema con nitrógeno, manteniéndose el ambiente de nitrógeno. Se calienta la solución y se destila a presión ambiental hasta que el nivel del líquido alcanza el aforo de 4 l y la temperatura

5

del matraz de reacción es 84-85 °C. Durante la destilación, se agregan gota a gota 2,4276 kg (2800 ml) de 1,2-dimetoxietano a una velocidad que permite mantener el nivel del líquido en 4,00 l hasta que la temperatura en el matraz alcanza 93-94 °C. Se observa un precipitado cristalino. Se desecha el destilado.

5

Se revuelve la suspensión espesa de cristales y se enfría a 90 °C. Se deja de revolver, y se quitan el embudo de goteo y el equipo de destilación. El matraz se conecta con un condensador de reflujo equipado con una entrada de nitrógeno. El sistema se purga con nitrógeno y se mantiene el ambiente de nitrógeno. La suspensión se revuelve y se calienta a reflujo en un ambiente de nitrógeno durante unas 19 horas. La temperatura inicial de la suspensión a reflujo es 94-96 °C y la temperatura final es 97 °C. Se producen abundantes cristales. La suspensión se enfría hasta temperatura ambiente.

10

Se purgan con nitrógeno 12 l de agua destilada en un matraz Duran de 20 l, para eliminar el oxígeno y dióxido de carbono. Se repite la purga según sea necesario. De aquí en adelante, esta agua se denomina "agua destilada purgada con nitrógeno".

15

Se quita el manto calefactor y se reemplaza por un baño de agua con hielo, para acercar la temperatura de la mezcla de reacción a temperatura ambiente. El matraz se conecta con un embudo de goteo de 1000 ml con igualador de presión. La mezcla de reacción revuelta se enfría con un baño de hielo en alcohol para lograr una temperatura de 15-20 °C. Mientras se mantiene el ambiente de nitrógeno, se detiene la reacción en la mezcla mediante el agregado gota a gota de 0,296 kg (296 ml) de agua destilada purgada con nitrógeno. El agregado del agua se controla para mantener la temperatura por debajo de 25 °C. La reacción exotérmica hace aumentar la temperatura hasta 15-24 °C. La mezcla se revuelve a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora. Durante este período, el precipitado gelatinoso espeso formado inicialmente se convierte en un precipitado cristalino. Mientras se mantiene la mezcla de reacción en un ambiente de nitrógeno, se conecta el matraz con un cabezal de destilación Claisen, un condensador orientado hacia abajo con una oliva de vacío y un matraz colector de 5 l, colocado en un baño de agua con hielo. La mezcla de reacción revuelta se destila a un vacío de 109-134 mm Hg generado por una bomba, hasta la capacidad de 2,80 l, a una temperatura de 25-38 °C en el matraz de destilación. El destilado se desecha. Se agregan 3,00 kg (3000 ml) de agua destilada purgada con nitrógeno.

20

25

30

35

La mezcla de reacción revuelta se destila a un vacío de 113-187 mm Hg generado por una bomba, hasta la capacidad de 2,80 l, a una temperatura de 35-50 °C en el matraz de destilación, formándose una mezcla bifásica. El destilado (Destilado A) se desecha mediante el procedimiento de Tratamiento de Desechos que se describe más adelante. La mezcla bifásica tibia (35-40 °C) se coloca en un embudo de separación de 4 l, lavando con 600 ml de agua destilada purgada con nitrógeno y 0,5296 kg (600 ml) de tolueno. Se mezclan las dos fases y luego se permite su separación. Se desecha la pequeña cantidad

40

38

de material sólido en la interfase. Se extrae la capa acuosa consecutivamente con tolueno (2 × 0,5196 kg, 2 × 600 ml) y heptano (0,5472 kg, 800 ml). Se desechan las fases orgánicas (Extracto A) mediante el procedimiento de Tratamiento de Desechos que se describe más adelante. Se agrega una cantidad suficiente de agua destilada purgada con nitrógeno a la capa acuosa para llegar a un volumen de 3,60 l.

A un matraz de 12 l y cuellos múltiples se conecta un agitador mecánico, un termómetro y un condensador con entrada de nitrógeno. El matraz se purga con nitrógeno y se mantiene el ambiente de nitrógeno en el matraz.

Se transfiere la capa acuosa de 3,60 l al matraz de 12 l vacío. La solución revuelta se enfría bajo nitrógeno hasta 10-15 °C con un baño de agua con hielo. Mediante un embudo de goteo de 1000 ml con igualador de presión, se agregan 410 ml de ácido clorhídrico 12 N, gota a gota, a la solución revuelta, manteniendo la temperatura a 10-15 °C con el baño de agua con hielo, hasta lograr un pH de $3,5 \pm 0,2$. Se forma un pequeño precipitado.

La suspensión resultante se filtra a través de una almohadilla de Celite sobre un paño de polipropileno en un embudo de Buchner de 19 cm, con recolección del filtrado en un matraz de 5 l y cuellos múltiples equipado con un agitador mecánico, un termómetro, un condensador con entrada de nitrógeno, y un embudo de goteo de 1000 ml con igualador de presión. La almohadilla de filtración se lava con 300 ml de agua destilada purgada con nitrógeno.

Se quita el embudo de filtración. El sistema se purga con nitrógeno y se vuelve a mantener en un ambiente de nitrógeno. A la solución revuelta, se agregan 76 ml de hidróxido de sodio 10 N mediante el embudo de goteo, hasta alcanzar un pH de $9,6 \pm 0,2$. La suspensión espesa de cristales resultante se enfría a 5-10 °C y se mantiene a 0-5 °C durante aproximadamente 1 hora.

El sólido se separa mediante filtración a través de un paño de polipropileno en un embudo de Buchner. La torta de filtración se lava con 3 × 200 ml de agua destilada purgada con nitrógeno. El filtrado se desecha.

Un matraz de 12 l de cuellos múltiples se conecta con un agitador mecánico, un termómetro y un condensador con una entrada de nitrógeno. El matraz se purga con nitrógeno, manteniéndose el ambiente de nitrógeno en el matraz. Se colocan en el matraz 3000 ml de agua destilada purgada con nitrógeno, y se enfrían a 15-20 °C en un baño de agua con hielo. Los sólidos aislados sobre el paño de polipropileno se agregan al agua revuelta en el matraz y se revuelve la mezcla a 15-20 °C hasta conseguirse una suspensión homogénea (aproximadamente 30 minutos).

El sólido se aísla por filtración a través de un paño de polipropileno en un embudo de Buchner de 19 cm, usando 600 ml de agua destilada purgada con nitrógeno para completar la transferencia. La torta de filtración se lava con agua (3 × 300 ml) y se filtra. Se forma un dique encima del filtro con una lámina de látex y se aplica aspiración al
 5 matraz de filtración durante aproximadamente 5 horas. El sólido blanco se seca en un horno a un vacío generado por una bomba de aceite, a 80°C, durante aproximadamente 18 horas. El sólido se tritura y se vuelve a secar si fuera necesario, para obtener un peso constante. El rendimiento es del 90,7% (172,3 g). Análisis por CLAR: concentración o pureza (p/p): 98,8%, impurezas (no orgánicas) (p/p): 0,046%. Cenizas (material
 10 inorgánico) (p/p): 0,14%.

Tratamiento de desechos

Los desechos a eliminar contienen subproductos tales como tris(1-metilpropil)borano y tris(1-metilpropil)boroxina. Se conecta un matraz de 22 l o de 50 l, de cuellos múltiples,
 15 con un agitador mecánico, un termómetro y un condensador con una entrada de nitrógeno. Se purga el matraz con nitrógeno a través de una válvula Firestone y se mantiene un ambiente de nitrógeno en el matraz.

Se combinan el Destilado A y el Extracto A en el matraz, obteniéndose una mezcla
 20 bifásica (4,00 l con 400 ml de fase acuosa inferior) en un ambiente de nitrógeno. Se activa el agitador y se agregan 600 ml de hidróxido de sodio 10 N y 600 ml de agua. Se agrega una suspensión de perborato de sodio tetrahidrato (1,848 kg, 12,01 mol, ~3 equivalentes por mol de tris(1-metilpropil)borano) en 12 l de agua, en porciones, enfriando en un baño de agua con hielo, durante unos 20 minutos para mantener la
 25 temperatura a 28-38 °C. Una vez completada la exotermia, la mezcla se revuelve a 22-23 °C en un ambiente de nitrógeno durante aproximadamente 18 horas. El sólido se disuelve y quedan dos fases líquidas.

Se detiene el agitador y se deja que se separen las dos fases. La fase superior se
 30 analiza por cromatografía gaseosa/espectrometría de masa para determinar si quedan cantidades detectables de tris(1-metilpropil)borano o tris(1-metilpropil)boroxina. Si se detecta alguna cantidad, se agrega una suspensión de 80 g (0,52 mol) de perborato de sodio en 400 ml de agua, y la solución se revuelve a 22-23 °C durante aproximadamente 18 horas. Cuando ya no se detectan el tris(1-metilpropil)borano ni tris(1-
 35 metilpropil)boroxina en la fase superior, se determina la capacidad oxidante (por ejemplo, debida a peróxidos y al exceso de perborato de sodio) de la fase acuosa, usando papel de almidón-yoduro.

Luego se separan las fases. La fase orgánica superior se combina con los demás
 40 desechos orgánicos provenientes de la síntesis y que deben desecharse. La fase acuosa se combina con los demás desechos acuosos provenientes de la síntesis y que deben desecharse.

Ejemplo 1

Preparación de formiato de O-desmetilvenlafaxina

Una mezcla de O-desmetilvenlafaxina (23,9 g), ácido fórmico al 96% en peso (4,79 g) y etanol 2 B (100 ml) se evapora hasta obtener un residuo con consistencia de jarabe.
 5 Este material se vuelve a disolver en etanol 2 B (100 ml) y se evapora hasta obtener un sólido, que se tritura con éter (200 ml), se filtra y se evapora al vacío (18 horas; 50°C; 50 mm Hg), obteniéndose 27 g de producto. Este material se recrystaliza con una solución caliente de metanol (30 ml) y acetona (400 ml); se enfría hasta temperatura ambiente, se filtra, y se seca al vacío (18 horas; 50 °C; 50 mm Hg), obteniéndose 20 g de producto
 10 (rendimiento: 71,2%), p.f. 151 °C.

Análisis de $C_{16}H_{25}NO_2 \cdot CH_2O_2$: calculado: C 65,99; H 8,80; N 4,53. Hallado: C 65,34; H 8,69; N 4,46.

1H NMR (Bruker DRX, 400 MHz): 1H (d_6 -DMSO) multiplete 0,92 δ (1H); multiplete 1,10 δ (2H); multiplete 1,34 δ (3H); multiplete 1,42-1,61 δ (4H); singlete 2,38 δ (6H); doble
 15 doblete 2,83 δ (1H); doble doblete 2,89 δ (1H); doble doblete 3,31 δ (1H); doblete 6,69 δ (2H); doblete 7,04 δ (2H); singlete 8,34 δ (1H); singlete ancho 8,40-8,80 δ (3H).

Ejemplo 2

Preparación de formiato de O-desmetilvenlafaxina

20 A una solución revuelta de O-desmetilvenlafaxina (13,17 g, 0,050 mol) en tetrahidrofurano (300 ml) a 62-65 °C, en un ambiente de nitrógeno, se agrega ácido fórmico al 96% en peso (2,20 ml, $d=1,22$, 0,056 mol, exceso molar de 1,2) en tetrahidrofurano (30 ml), gota a gota a lo largo de 2 minutos, manteniéndose la temperatura entre 62 °C y 64 °C. La solución se filtra a través de una almohadilla de
 25 Celite previamente lavada con tetrahidrofurano, y la almohadilla se lava con tetrahidrofurano caliente (2 $\times$ 20 ml, a 60-65 °C). El filtrado y los líquidos de lavado a temperatura ~35 °C se entibian hasta 50 °C en un ambiente de nitrógeno y se dejan enfriar. A 48°C, la solución revuelta se siembra con cristales de formiato de O-desmetilvenlafaxina. Se produce una cristalización inmediata. Cuando la temperatura de
 30 la suspensión alcanza 22 °C, se enfría hasta entre -5 °C y -10 °C. Los cristales se aíslan por filtración y se lavan con tetrahidrofurano enfriado (2 $\times$ 30 ml, entre -5 °C y -10 °C). Se seca en un horno a un vacío generado por una bomba de aceite, a temperatura ambiente, durante 23 horas, obteniéndose 13,79 g del producto formiato de O-desmetilvenlafaxina (rendimiento: 89%), con un punto de fusión de 149°C-150 °C. Se
 35 caracteriza por calorimetría diferencial de barrido (DSC) (endotermia repentina a 151,5 °C).

Ejemplo 3

Preparación de formiato de O-desmetilvenlafaxina

A una suspensión revuelta de O-desmetilvenlafaxina (39,51 g, 0,150 mol) en acetona (1500 ml) a 55-60 °C, en un ambiente de nitrógeno, se agrega una solución de ácido fórmico al 96% (13,5 ml; d=1,22; exceso molar de 2,29) en acetona (150 ml) a lo largo de un período de 10 minutos. La mezcla revuelta se mantiene a 55-60 °C durante 5 minutos adicionales para completar la disolución. La solución tibia se filtra a través de una almohadilla de Celite (previamente lavada con acetona tibia) y la almohadilla se lava con acetona tibia (150 ml). El filtrado y los líquidos de lavado (temperatura ~35 °C) se entibian a 45 °C en un ambiente de nitrógeno y se siembran con cristales de formiato de O-desmetilvenlafaxina. Se deja enfriar la solución revuelta. Se produce una cristalización copiosa después de 1 hora (una vez que la temperatura disminuye hasta 30 °C). La suspensión espesa de cristales a 27 °C se enfría a -10 °C a lo largo de un período de media hora y se mantiene a entre -5 °C y -10 °C durante 15 minutos. Luego se aíslan los cristales en un filtro y se lavan con acetona enfriada (2 × 100 ml, entre -5 °C y -10 °C). Se seca en un horno a un vacío generado por una bomba de aceite, a temperatura ambiente, durante 24 horas, obteniéndose 38,5 g del producto formiato de O-desmetilvenlafaxina (rendimiento: 83%), con un punto de fusión de 148-149,5 °C. Se caracteriza por calorimetría diferencial de barrido (endotermia repentina a 152,4 °C).

20

Ejemplo 4

Preparación de formiato de O-desmetilvenlafaxina

A una suspensión agitada por medios mecánicos de O-desmetilvenlafaxina (100,0 g, 0,380 mol) en 2-propanol (500 ml) a 70-75°C en un ambiente de nitrógeno se agrega gota a gota una solución de ácido fórmico al 96% (20 ml; d=1,22; 23,42 g; 0,509 mol; exceso molar de 1,34 mol) a lo largo de un período de 45 minutos. La solución turbia resultante se mantiene a 70-75 °C durante 10 minutos más, y luego se filtra a través de una almohadilla de Celite (20 g, prelavada con 2-propanol caliente). La almohadilla se lava con 2-propanol caliente (2 × 81 ml, a 70-75 °C). El filtrado y los líquidos de lavado a 44-45 °C se entibian hasta 50 °C en un ambiente de nitrógeno con agitación mecánica lenta. La solución se siembra con cristales de formiato de O-desmetilvenlafaxina y se deja enfriar. Después de volver a sembrarla a 45°C, se deja enfriar hasta 40-41 °C, y a esa temperatura la solución se pone turbia. La solución turbia se revuelve a 40-42 °C durante 25 minutos, y luego se enfría rápidamente con agua fría hasta 35 °C. Luego se mantiene a 34-35 °C durante 1,5 horas, y en esta etapa se produce una cristalización abundante. La suspensión espesa de cristales se revuelve y se deja enfriar hasta 25 °C a lo largo de 50 minutos. Luego se enfría a 7 °C con hielo, a lo largo de 1 hora 40 minutos. La suspensión se enfría a -10 °C en 10 minutos y se mantiene a esa temperatura durante 30 minutos. Los cristales se aíslan por filtración y se lavan con acetona fría (3 × 200 ml, entre -5 °C y -10 °C). Después de secar en un horno al vacío a 46-47 °C, durante 47 minutos a 80 mm Hg, en una corriente de nitrógeno, se producen 101,59 g del producto formiato de O-desmetilvenlafaxina (rendimiento: 86%), con un punto de fusión de 148,5-

40

148 °C. Se caracteriza por calorimetría diferencial de barrido (endotermia repentina a 152,4 °C).

Ejemplo 5

Preparación de formiato de O-desmetilvenlafaxina

A una suspensión agitada por medios mecánicos de O-desmetilvenlafaxina (200,0 g, 0,759 mol) en 2-propanol (1000 ml) a 70-75 °C en un ambiente de nitrógeno se agrega gota a gota una solución de ácido fórmico al 96% (40 ml; d=1,22; 46,85 g; 1,018 mol; exceso molar de 1,34) a lo largo de un período de 1 hora. La solución turbia resultante se mantiene a 70-75 °C durante 10 minutos más y luego se filtra a través de una almohadilla de Celite (40 g, previamente lavada con 2-propanol caliente). La almohadilla se lava con 2-propanol caliente (2 × 162 ml a 70-80 °C). El filtrado y los líquidos de lavado a 48-49 °C se revuelven lentamente en un ambiente de nitrógeno y se dejan enfriar a 45 °C. La solución se siembra con cristales de formiato de O-desmetilvenlafaxina y se deja enfriar a una velocidad de aproximadamente 1 °C por cada 4 minutos. La solución se enturbia a 40,5 °C. La solución turbia se revuelve y se deja enfriar hasta 34-35 °C, luego se mantiene a esa temperatura durante un período de 1,5 horas. La mayor parte del producto cristaliza durante este período. La suspensión de cristales se revuelve y se deja enfriar hasta 25 °C durante un período de 1 hora y luego se enfría en un baño de hielo a lo largo de 1 hora, hasta 5-10 °C. La suspensión se enfría a -10 °C en 40 minutos y se mantiene a esa temperatura durante 30 minutos. Los cristales se alisan sobre un filtro y se lavan con acetona fría (3 × 400 ml, entre 0 y -10 °C). Se seca en un horno al vacío a 47-48 °C durante 36 horas a 80 mm Hg, en una corriente de nitrógeno, triturando el producto después de 13 horas. Se obtienen 203,1 g (86%) del producto formiato de O-desmetilvenlafaxina, con un punto de fusión de 145-147 °C. Su residuo de incineración es 0,1% en forma de cenizas sulfatadas. El producto se caracteriza por calorimetría diferencial de barrido (endotermia repentina a 151,8 °C).

Se usaron los siguientes procedimientos para analizar el producto obtenido de los Ejemplos 1-5.

Calorimetría Diferencial de Barrido (Differential Scanning Calorimetry, o DSC)

El análisis por DSC se lleva a cabo en un calorímetro diferencial de barrido TA Instrument 2920. Se colocan aproximadamente 10 mg de muestra en una bandeja para DSC, y el peso se determina con exactitud. La bandeja se sella herméticamente. Cada muestra se calienta bajo nitrógeno a una velocidad de 10 °C por minuto, desde 30 °C hasta la temperatura final de 250 °C. Se usan estándares de calibración de indio y plomo metálicos. Los resultados de DSC para el Ejemplo 1 se muestran en la Figura 1. El barrido muestra dos endotermias relativamente nítidas a 152 °C y a 232 °C, una pequeña endotermia a 224 °C y una pequeña endotermia ancha a 186 °C. El formiato de O-desmetilvenlafaxina tiene una endotermia abrupta a aproximadamente 152 °C.

Análisis por termogravimetría (Thermogravimetric Analysis, o TGA)

Se hace un análisis por termogravimetría en un analizador termogravimétrico TA Instruments 2950. La verificación diaria se realiza con un estándar de oxalato de calcio. Se colocan en la bandeja aproximadamente 8-20 mg de muestra, pesados con exactitud, y se colocan en el horno TG. Las muestras se calientan bajo helio a una velocidad de 10 °C por minuto, hasta una temperatura final de 250 °C. La pérdida de peso se calcula entre 30 °C y 150 °C. El material se calienta desde temperatura ambiente hasta 250 °C y se determinan los cambios de masa. Se observa una pérdida bien definida de 15,2% entre 75 °C y 130 °C, probablemente debida a la pérdida de ácido fórmico (14,9% en peso, teórico). Se observa una pérdida casi completa de la masa restante empezando a 175 °C y terminando a aproximadamente 250 °C, que corresponde a la descomposición o a la ebullición o sublimación. Los resultados se muestran en la Figura 2.

Difracción de Rayos X en polvo (XRPD)

Los análisis XRPD se realizan con un difractómetro Phillips PW3040-MPD usando radiación α de Cu K. El instrumento está equipado con un largo tubo de enfoque de rayos X. El voltaje del tubo y la corriente anódica se fijan en 40 kV y 40 mA respectivamente. Las ranuras de divergencia y dispersión se fijan en automático y la ranura de recepción se fija en 0,30 mm. La radiación difractada se detecta con un detector proporcional relleno con Xe. Se usa un barrido continuo de θ -2 θ a 1,2 grados/min (etapas de 1 s/0,02 grados) de 4,0 a 40 grados 2 θ . Se analiza cada día un estándar de polvo de silicio para verificar el alineamiento del instrumento. El difractograma de rayos X de la Figura 3 muestra la naturaleza cristalina del producto.

Ejemplo 6

Forma farmacéutica de cápsula de gelatina dura

Ingrediente	mg/cápsula	% p/p
Formiato de ODV	88,11 (75 como base libre)	33
Lactosa Fast-Flow	177,3	66,4
Estearato de magnesio	1,5	0,6
Total	266,9	100,0

El principio activo se pasa por un tamiz y se mezcla con los excipientes indicados. Se llenan cápsulas de gelatina dura, de tamaño adecuado, con la maquinaria apropiada y los métodos que conocen las personas versadas en la materia. Se pueden preparar otras dosis mediante una alteración del peso de llenado y, si fuera necesario, cambiando el tamaño de la cápsula a un tamaño adecuado.

Ejemplo 7

Forma Farmacéutica de Tabletas A

Ingrediente	mg/cápsula	% p/p
Formiato de ODV	88,11 (75 como base libre)	29,37
HPMC	170,43	56,81
Celulosa microcristalina	33,21	11,07
Talco USP	6,75	2,25
Estearato de magnesio	1,50	0,50
Total	300,00	100,00

Los ingredientes se pasan por un tamiz y se mezclan. Las tabletas se comprimen con la maquinaria apropiada y mediante métodos que conocen las personas versadas en la materia. Se pueden preparar otras dosis cambiando la concentración y el peso de la tableta.

Ejemplo 8

Forma farmacéutica de Tabletas B

Ingrediente	mg/cápsula	% p/p
Formiato de ODV	88,11 (75 como base libre)	23,50
HPMC	112,50	30,00
Carbopol 71G	112,50	30,00
Celulosa microcristalina	50,64	13,50
Talco USP	7,50	2,00
Estearato de magnesio	3,75	1,00
Total	375,00	100,00

Los ingredientes se pasan por un tamiz y se mezclan. Las tabletas se comprimen con la maquinaria apropiada y mediante métodos que conocen las personas versadas en la materia. Se pueden preparar otras dosis cambiando la concentración y el peso de la tableta.

El alcance de la presente invención no está limitado por las representaciones específicas que se describen en este documento. De hecho, las personas versadas en la técnica notarán que se pueden hacer diversas modificaciones además de lo que aquí se ha descrito, de acuerdo con la descripción anterior y las figuras adjuntas. La intención es que dichas modificaciones estén dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

En toda esta solicitud se citan patentes, solicitudes de patente, publicaciones, procedimientos y otros, cuya divulgación queda incorporada por referencia y en su totalidad a este documento. Si llegara existir algún conflicto entre la especificación y una referencia, rige la redacción de la divulgación presentada en este documento.

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto que es formiato de O-desmetilvenlafaxina.
- 5 2. Un compuesto según la Reivindicación 1 en donde el formiato de O-desmetilvenlafaxina es cristalino.
3. Un compuesto según la Reivindicación 1 o la Reivindicación 2 que tiene una endotermia a aproximadamente 152 °C.
- 10 4. Un compuesto según la Reivindicación 3 que tiene endotermias a aproximadamente 152 °C y a aproximadamente 232 °C.
5. Un compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4 que tiene un tamaño de partícula entre aproximadamente 1,5 µm y aproximadamente 26 µm.
- 15 6. Un compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5 que tiene una relación de aspectos de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 44.
7. Un compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5 que tiene una relación de aspectos de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 4.
- 20 8. Un compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5 cuya solubilidad en agua a temperatura ambiente es por lo menos aproximadamente 425 mg/ml.
- 25 9. Una composición farmacéutica que comprende formiato de O-desmetilvenlafaxina según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 30 10. Una composición farmacéutica según la Reivindicación 9 que comprende un polímero que controla la velocidad de liberación.
11. Una composición según la Reivindicación 10 que comprende entre aproximadamente 30 por ciento y aproximadamente 50 por ciento en peso de formiato de ODV y entre
- 35 aproximadamente 25 por ciento y aproximadamente 70 por ciento en peso de un polímero que controla la velocidad de liberación.
12. Una composición según la Reivindicación 10 o la Reivindicación 11 en donde el polímero que controla la velocidad de liberación es hidroxialquilcelulosa,
- 40 hidroxipropilalquilcelulosa, óxido de polietileno, alquilcelulosa, carboximetilcelulosa; derivados hidrofílicos de la celulosa, o polietilenglicol.

44

13. Una composición según cualquiera de las Reivindicaciones 10 a 12 que además comprende un polímero que se hincha con el agua.
14. Una composición según la Reivindicación 13 que comprende entre aproximadamente un 20 por ciento y aproximadamente un 50 por ciento en peso de formiato de ODV, entre aproximadamente un 25 por ciento y aproximadamente un 45 por ciento de un polímero que controla la velocidad de liberación, y entre aproximadamente un 25 por ciento y aproximadamente un 45 por ciento de un polímero que se hincha con el agua.
15. Una composición según la Reivindicación 13 que comprende entre aproximadamente un 20 por ciento y aproximadamente un 35 por ciento en peso de formiato de ODV, entre aproximadamente un 25 por ciento y aproximadamente un 35 por ciento de un polímero que controla la velocidad de liberación, y entre aproximadamente un 25 por ciento y aproximadamente un 35 por ciento de un polímero que se hincha con el agua.
16. Una composición según la Reivindicación 13 que comprende aproximadamente un 23 por ciento en peso de formiato de ODV, aproximadamente 30 por ciento en peso de un polímero que controla la velocidad de liberación, y aproximadamente un 30 por ciento en peso de un polímero que se hincha con el agua.
17. Una composición según cualquiera de las Reivindicaciones 13 a 16 en donde el polímero que se hincha con el agua es un poliacrilato, polietilacrilato, etilacrilato, metilmetacrilato, cloruro de trimetilamonio etilmetacrilato polimetilacrilato, cloruro de trimetilamonio etilmetacrilato polietilacrilato, copolímero de dimetilaminoetilmetacrilato metacrilato, Carbopol 971P, Carbopol 974P o Carbopol 71G.
18. Una composición según cualquiera de las Reivindicaciones 13 a 16 en donde el polímero que controla la velocidad de liberación es hidroxipropilmetilcelulosa.
19. Una composición según cualquiera de las Reivindicaciones 13 a 16 en donde el polímero que se hincha con el agua es Carbopol 71G.
20. Una composición farmacéutica según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9 que además comporta la venlafaxina.
21. Una forma de dosificación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de formiato de O-desmetilvenlafaxina y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
22. Una forma de dosificación farmacéutica según la Reivindicación 21 en donde la forma farmacéutica es una formulación de liberación prolongada.

47

45

23. Una forma de dosificación farmacéutica según la Reivindicación 21 en donde la forma farmacéutica es una formulación de liberación controlada.
24. Una forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las Reivindicaciones 21 a 23 en donde la forma farmacéutica es una tableta o una cápsula.
25. Un método para tratar a un paciente que sufre de depresión, que comprende administrar, al paciente que lo necesite, una cantidad eficaz de formiato de O-desmetilvenlafaxina según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
26. Un método para tratar a un paciente que sufre de ansiedad, que comprende administrar, al paciente que lo necesite, una cantidad eficaz de formiato de O-desmetilvenlafaxina según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
27. Un método para tratar a un paciente que sufre de trastorno de pánico, que comprende administrar, al paciente que lo necesite, una cantidad eficaz de formiato de O-desmetilvenlafaxina según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
28. Un método para tratar a un paciente que sufre de trastorno de ansiedad generalizada, que comprende administrar, al paciente que lo necesite, una cantidad eficaz de formiato de O-desmetilvenlafaxina según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
29. Un método para tratar a un paciente que sufre de trastorno de estrés postraumático, que comprende administrar, al paciente que lo necesite, una cantidad eficaz de formiato de O-desmetilvenlafaxina según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
30. Un método para tratar a una paciente que sufre de trastorno disfórico premenstrual, que comprende administrar, a la paciente que lo necesite, una cantidad eficaz de formiato de O-desmetilvenlafaxina según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
31. Un método para tratar a un paciente que sufre de una afección determinada entre la fibromialgia, agorafobia, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno por déficit atencional, trastorno de ansiedad social, autismo, esquizofrenia, obesidad, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, síndrome de Gilles de la Tourette, ruborización vasomotora, adicción a la cocaína o al alcohol, disfunción sexual, trastorno de personalidad "borderline", síndrome de fatiga crónica, Incontinencia, dolor, síndrome de Raynaud, enfermedad de Parkinson, y epilepsia, que comprende administrar, al paciente que lo necesite, una cantidad eficaz de formiato de O-desmetilvenlafaxina según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

48

32. Un método para mejorar la cognición en un paciente, que comprende administrar, al paciente que lo necesite, una cantidad eficaz de formiato de O-desmetilvenlafaxina según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
- 5 33. Un método para tratar a un paciente que sufre de un trastorno por dolor, que comprende administrar, al paciente que lo necesite, una cantidad eficaz de formiato de O-desmetilvenlafaxina según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
34. El método de la Reivindicación 33 en donde el trastorno por dolor es un trastorno por dolor gastrointestinal.
- 10 35. El método de la Reivindicación 34 en donde el trastorno por dolor gastrointestinal es síndrome de intestino irritable.
- 15 36. El método de la Reivindicación 33 en donde el trastorno por dolor es dolor neuropático.
37. Un método para promover el abandono del hábito de fumar, o para reducir o prevenir la reincidencia del hábito de fumar, que comprende administrar, a un paciente que lo necesite, una cantidad eficaz de O-desmetilvenlafaxina según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
- 20 38. Un método para tratar a un paciente que sufre de una afección determinada entre el grupo integrado por la depresión, fibromialgia, ansiedad, trastorno de pánico, agorafobia, trastorno de estrés postraumático, trastorno disfórico premenstrual, trastorno de déficit atencional, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de ansiedad social, trastorno de ansiedad generalizada, autismo, esquizofrenia, obesidad, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, síndrome de Gilles de la Tourette, ruborización vasomotora, adicción a la cocaína o al alcohol, disfunción sexual, trastorno de personalidad "borderline", síndrome de fatiga crónica, incontinencia, dolor, síndrome de Raynaud, enfermedad de Parkinson y
- 30 epilepsia, que comprende administrar, al paciente que lo necesite, una cantidad eficaz de la sal formiato de O-desmetilvenlafaxina según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y combinada con una cantidad eficaz de venlafaxina.
- 35 39. Un método para preparar el formiato de O-desmetilvenlafaxina que comprende hacer reaccionar la O-desmetilvenlafaxina con ácido fórmico.
40. Un método según la Reivindicación 39 en el cual los reactantes están en cantidades estequiométricas.
- 40 41. Un método según la Reivindicación 39 en donde se usa un exceso de ácido fórmico.

47

42. Un método según la Reivindicación 41 en donde el exceso es entre aproximadamente 1,1 y aproximadamente 2,5 equivalentes.
- 5 43. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 39 a 42 en donde la O-desmetilvenlafaxina está en un disolvente.
44. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 39 a 42 en donde la O-desmetilvenlafaxina está disuelta en un disolvente.
- 10 45. Un método según la Reivindicación 44 en donde se disuelve una mezcla de O-desmetilvenlafaxina y ácido fórmico en un disolvente a una temperatura entre aproximadamente 55 °C y aproximadamente 80 °C.
- 15 46. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 43 a 45 que comprende enfriar la mezcla de reacción hasta aproximadamente 5 °C y aproximadamente 6 °C por debajo del punto de turbidez a una velocidad de aproximadamente 1 grado por cada 3-5 minutos.
- 20 47. Un método según la Reivindicación 46 que comprende incubar la mezcla durante más de 1 hora a una temperatura aproximadamente 5 °C a 6 °C por debajo del punto de turbidez.
48. Un método según cualquiera de las Reivindicaciones 45 a 47 que además comprende enfriar la mezcla hasta entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 25 °C.
- 25 49. Un método según cualquiera de las Reivindicaciones 43 a 48 en donde el disolvente es etanol.
50. Un método según cualquiera de las Reivindicaciones 43 a 48 en donde el disolvente es tetrahidrofurano.
- 30 51. Un método según cualquiera de las Reivindicaciones 43 a 48 en donde el disolvente es acetona.
52. Un método según cualquiera de las Reivindicaciones 43 a 48 en donde el disolvente es 2-propanol.
- 35 53. Un método según cualquiera de las Reivindicaciones 46 a 48 en donde el punto de turbidez es aproximadamente 40 °C.
- 40 54. El formiato de O-desmetilvenlafaxina producido de acuerdo con un método según cualquiera de las Reivindicaciones 39 a 53.

50

40

55. El formiato de O-desmetilvenlafaxina producido de acuerdo con el método de la Reivindicación 52, con una relación de aspectos entre aproximadamente 1 y aproximadamente 4.

5

10

15

20

25

51

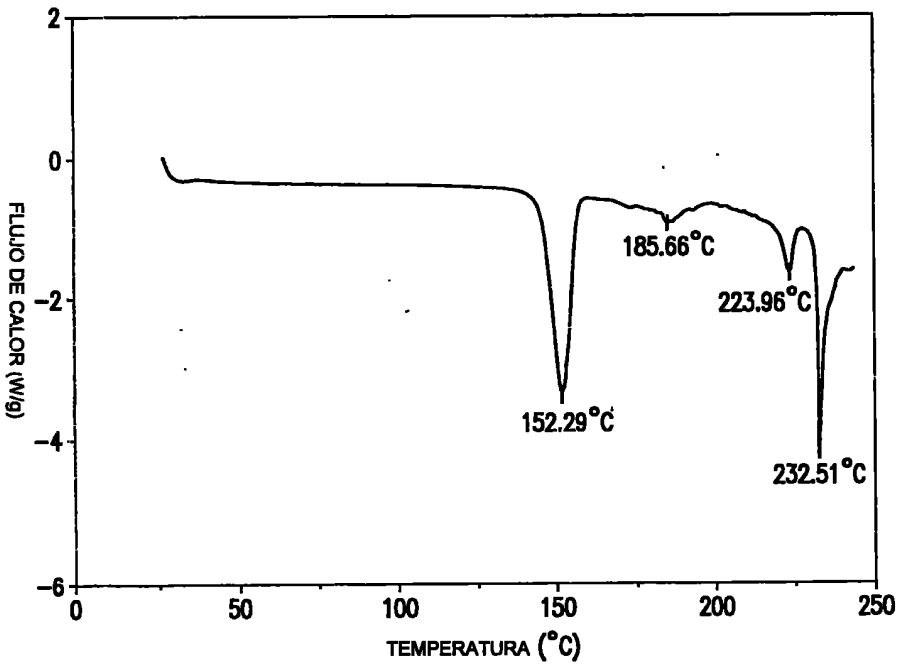


FIG.1

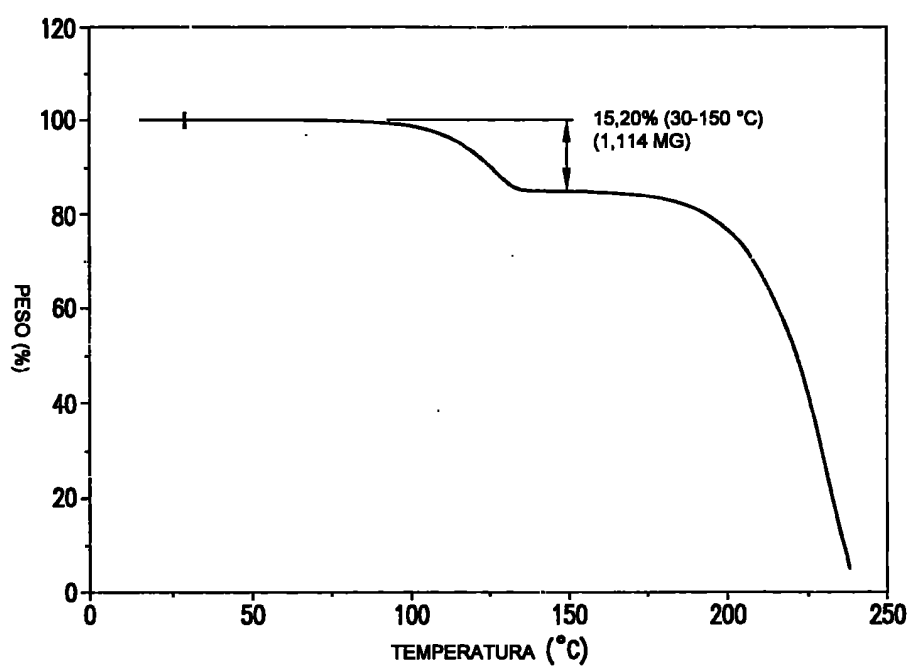


FIG.2

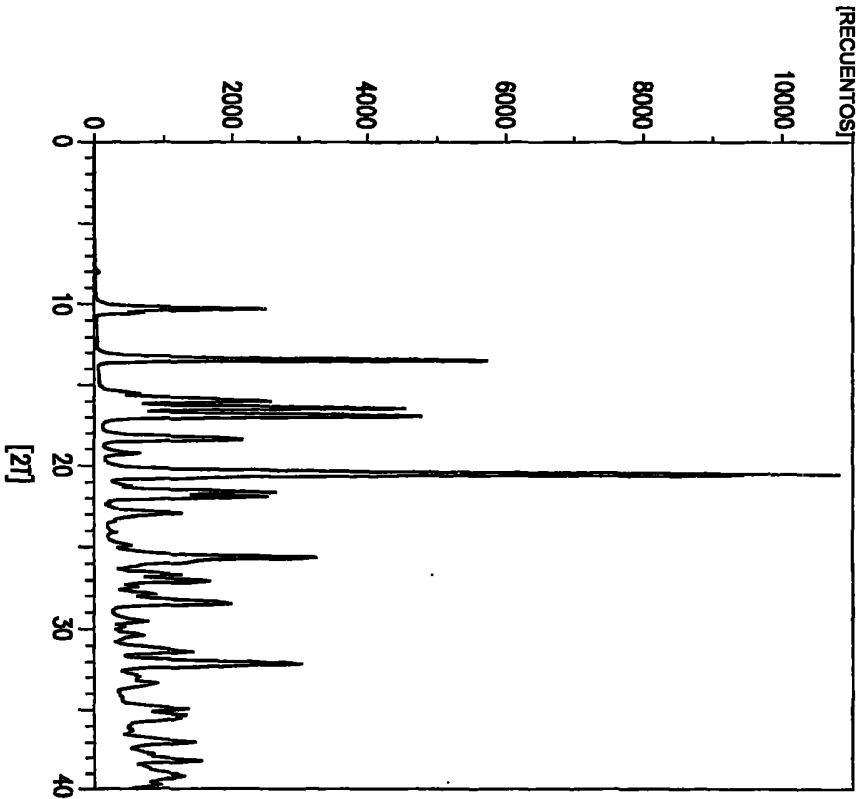


FIG.3

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] 23
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [x] 52
- ◆ 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 []

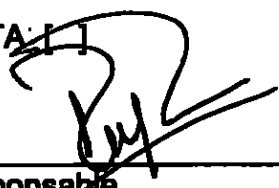
INCOMPLETA []

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@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

53

2020

Bogotá D C

Doctor(a) A
ALICIA LLOREDA RICAURTE
Apoderado(a)
WYETH

11578

REFERENCIA:	Radicación N°	04-122509
	Solicitud internacional	PCT/US03/018195
	Fecha inicio fase nacional	2005-01-10
	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 copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k Decisión 486).
- Si el examen preliminar Internacional contiene anexos estos deben ser anexados junto con su traducción. (Art. 36.2.b) del tratado PCT).

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,

24 DIC. 2004
202063