

ok



**Industria y Comercio**  
**SUPERINTENDENCIA**

**DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL**  
**División de Nuevas Creaciones**

**PCT**  
SOLICITUD

**PATENTE DE INVENCION**

21. EXPEDIENTE No.

**06-88625**

54. TITULO "SALES O-DESMETILVENLAFAXINA MULTIPARTICULADAS

Y SUS USOS"

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K 9/16; 9/22; 9/52; 31/35; 31/37

71. SOLICITANTE W/VETH

DOMICILIO NUEVA JERSEY, ESTADOS UNIDOS

74. APODERADO ALVINO CORREA OROPEZ.  
T.P. 20281

22. BOGOTA, D.C. SEPTIEMBRE 5, 2006.

CS.

## PETITORIO

00001

Industria y Comercio  
SUPERINTENDENCIASUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
Rad: 06-088625-00000-0000  
Fec: 2006-09-05 15:53:50 Dep. 2020 NUECREACIONE radicación  
Tra. 11 PATENTEMVI  
Evo: 378 FASENACIONALI  
Act 411 PRESENTACION Fecha: 85FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE  
PCT  
ENTRADA EN FASE NACIONAL

06/09/06

①

## SOLICITUD DE :

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

②

## SOLICITANTE

(71)

Nombre: WYETH

Dirección: Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940, Estados Unidos

Nacionalidad o Domicilio: Nueva Jersey, Estados Unidos

Lugar de Constitución:

Teléfono:

Fax:

E-Mail

## IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE  
O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No.10-62 Piso 6

Teléfono: 634 1500

Fax: 376 2211

E-Mail: office.bogota@bakernet.com

## IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

79.143.366 de

Usaquén

TP 20.281

④

## INVENTOR (ES)

(72)

Nombre: DIORIO, Christopher Richard; SHAH, Syed M.; FAWZI, Mahdi B.

Dirección: 16 Booth Drive, Campbell, NY 10916, Estados Unidos; 1 Ora Court Drive, East Hanover, NJ 07936, Estados Unidos y 1 Dukas Court, Morristown, NJ 07960, Estados Unidos, respectivamente.

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense

⑤ PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/002215

Fecha 25-ENE-05

Publicación Internacional No. WO 2005/077340

Fecha 25-AGO-05

⑥ Título (54)

SALES DE O-DESMETILVENLAFAXINA MULTIPARTICULADAS Y SUS USOS

⑦

Clasificación Internacional (51)

A61K 9/16; 9/22; 9/52; 31/135; 31/137; A61P 25/24; 1/00

⑧

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

06-FEB-04

(31) Número de Solicitud

60/542.384

⑨

Comprobante de pago No. 06-54448

Fecha 18-JUL-06

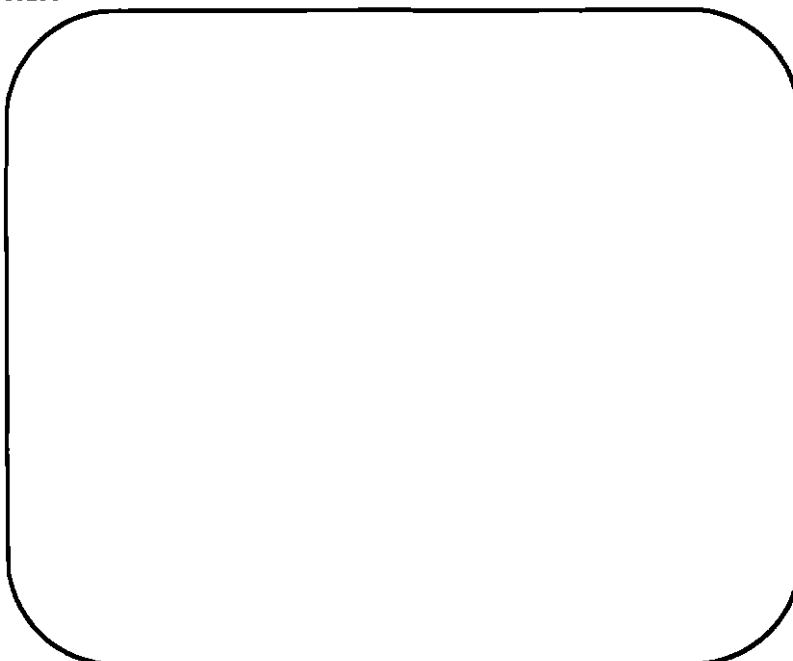
10

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
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ 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
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.
- ☒ Otros: Extractos, Reporte de Búsqueda Internacional y Opinión escrita

11

FIGURA CARACTERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

FIRMA:

C.C. 79.143.366 de Umuquén T.P. 20.281

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

0017

00003

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 000176009-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 54,449  
FECHA : JULIO 10 DE 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
Rad: 06-088625-00000-0000  
Fec: 2006-09-05 15:53:50 Dep. 2020 NUECREACIONE  
Tm. 11 PATENTENY  
Evo. 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Fechs: 25

##### CONSIGNACION #####

| DEPOSITANTE             | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO      |
|-------------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|---------------|
| RAISBECK LARA RODRIGUEZ | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 54932311 | 18/07/2006 | 52,480,000.00 |

##### C O N C E P T O #####

| CANT. CONTABILITICO     | CONCEPTO                            | TOTAL CONCEPTO |
|-------------------------|-------------------------------------|----------------|
| 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 463,000.00     |
|                         | TOTAL :                             | \$ 463,000.00  |

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 2508061 de un documento escrito en inglés efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor Oficial según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

---

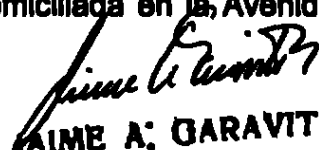
**Poder otorgado por WYETH**

---

Texto en inglés y en español mediante el cual, WYETH, domiciliada en Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940, Estados Unidos de América, por el presente otorga poder a **ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o OLGA GEORGETTE OTERO y/o RICARDO METKE y/o JUAN PABLO CONCHA** de la firma Raisbeck, Lara, Rodríguez & Rueda, miembros de Baker & McKenzie, domiciliada en la Avenida 82 N° 10-62, piso 6, Bogotá, Colombia.

Dado y suscrito el 10 de agosto de 2006

(Firma ilegible) William H. Calnan, Subsecretario

  
**JAIME A. GARAVITO B.**  
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL  
Dec 034 de Enero 11 de 1983  
MINISTERIO DE JUSTICIA

**CERTIFICACIÓN NOTARIAL.** Texto en inglés y en español mediante el cual el suscrito Notario certifica la existencia legal de la sociedad WYETH, así como las funciones y firma de su representante autorizado William H. Calnan, Subsecretario, para efectos de lo cual se ha basado en:

**Acta de Reunión de la Junta Directiva celebrada el 27 de abril de 2006.**

(Firmado) Michelle L. McGowan, Notario Público

(Sello en tinta que dice: "Michelle L. McGowan, Notario Público, Estado de Nueva Jersey, No. 2108903. Calificado en el Condado de Morris. Comisión vence el 09 de febrero de 2011")

(Aparece sello realzado que dice: "Michelle L. McGowan, Notario Público, Nueva Jersey")

---

## APOSTILLA

1. País: Estados Unidos de América  
Este documento público
2. Ha sido firmado por Michelle L. McGowan
3. Quien actúa en calidad de Notario Público de Nueva Jersey
4. Lleva el sello de Michelle L. McGowan, Notario

## Certificado

5. En Trenton, Nueva Jersey
6. El 11 de agosto de 2006
7. Por Bradley I. Abelow, Tesorero de Nueva Jersey
8. N° A267890
9. Sello (Aparece adherido sello dorado)
10. Firma (firmado) Bradley Abelow

---

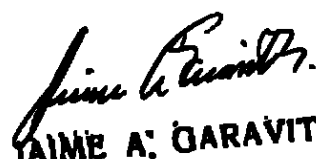
La anterior es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.



Jaime Armando Garavito Burgos  
c.c. N° 19.130.702 de Bogotá

Traductor e Intérprete Oficial según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983  
expedida por el Ministerio de Justicia

BOGDM5 # 57531



JAIME A. GARAVITO B  
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL  
Res 034 de Enero 11 de 1983  
MINISTERIO DE JUSTICIA

## APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

## CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 11TH DAY OF AUGUST 2006
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A267890
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE

*Bradley Abelow*

AM101556 Colombia

Raisbeck, Lara, Rodriguez & Rueda  
Av. 82 No. 10 - 62 6th Floor  
Bogotá, Colombia

NIT: 880.088.840-3  
Tel: +57 1 834 1800  
Fax: +57 1 376 2211  
www.bakernet.com

**POWER OF ATTORNEY**

The undersigned.

**WYETH**

with offices at

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,  
United States of America

declares that it hereby grants to

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ and/or  
OLGA GEORGETTE OTERO and/or  
RICARDO METKE and/or  
JUAN PABLO CONCHA**

All members of the law firm Raisbeck, Lara, Rodriguez & Rueda, with domicile at Av. 82 No. 10 - 62, 6th floor, of Bogotá D. C., Colombia, and for so long as they remain members of the law firm, a full and sufficient power of attorney with respect to Colombian patent application(s) based on PCT/US2005/002215 and entitled "Multiparticulate O-Desmethylenlafaxine Salts and Uses Thereof" and to obtain patent protection therefor, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of a patent(s) based upon said patent application(s) in Colombia, including filing of assignments, change of name or address, voluntary cancellation; and defending oppositions, cancellations, nullity, writ mandamus, and in general the civil and administrative processes relating to those rights.

I hereby ratify all lawful actions previously taken on behalf of this company by the aforementioned attorneys with respect to the mentioned matters.

Done and subscribed in

On the 10th day of August of 2006**WYETH**
  
William H. Calahan; Assistant Secretary
**PODER DE ABOGADO**

La abajo firmada,

**WYETH**

con oficinas en

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,  
Estados Unidos de América

declara por el presente que otorga a

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ y/o  
OLGA GEORGETTE OTERO y/o  
RICARDO METKE y/o  
JUAN PABLO CONCHA**

Todos miembros de la firma de abogados Raisbeck, Lara, Rodriguez & Rueda, con domicilio en la Av. 82 No. 10 - 62 Piso 6 en Bogotá D. C., Colombia, para tan largo como ellos se quedan miembros de dicho el bufete de abogados, poder especial amplio y suficiente con respecto a la solicitud(es) de patente en Colombia basada(s) en PCT/US2005/002215 y titulada "Multiparticulate O-Desmethylenlafaxine Salts and Uses Thereof", y para obtener la protección de patente de la misma, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera autoridades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de la(s) patente(s) de invención en Colombia basada(s) en la mencionada solicitud de patente, incluyendo presentación de traspasos, cambio de nombre o dirección, cancelación voluntaria; y defensa en oposiciones, cancelaciones, nulidades, la tutela, y en general procesos civiles y administrativos relacionados con estos derechos.

Igualmente, ratifico todo lo actuado en derecho hasta el momento en nombre de esta compañía por cualquiera de los mencionados apoderados en los casos mencionados.

Dado y firmado en

A los \_\_\_\_\_ días del mes de \_\_\_\_\_ de 2006

Firma de la persona que firma el Poder

**NOTARIAL CERTIFICATION**

On this 10th day of August  
2006, the undersigned Notary

**CERTIFIES**

1. That William H. Calnan  
of legal age and located at  
Five Giralda Farms, Madison, New Jersey 07940 U.S.A.  
set his hand on the foregoing document.
2. That the grantor is to me personally known and that he/she has  
legal capacity to execute the instrument.
3. That the grantor has executed the foregoing document as  
*Assistant Secretary*  
of the judicial person WYETH
4. That the judicial person WYETH  
having its home office in  
Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,  
United States of America  
is duly organized, has present legal existence and that the  
purposes for which the power of attorney is granted are within  
the scope of its corporate purposes.
5. That the grantor has in fact the referred to authority and that  
his/her representation is legal.
6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the  
following authentic documents for such purpose exhibited to me  
and which I mention specifically, giving their dates and their  
origin or source:  
Minutes from the Board of Director's Meeting held on  
April 27, 2006.

**CERTIFICACION NOTARIAL**

A los \_\_\_\_\_ días del mes de  
de 2006, el suscrito Notario

**DA FE**

1. Que  
mayor y domiciliado en  
suscribió de su puño y letra el documento que antecede.
2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal  
para el otorgamiento.
3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su  
carácter de  
de la persona jurídica WYETH
4. Que la persona jurídica WYETH  
con sede en  
Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,  
Estados Unidos de América  
está legalmente constituida, que tiene existencia legal  
actual y que el acto para el cual se otorga el poder está  
comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que  
ostenta y que ésta es legítima.
6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los  
siguientes documentos auténticos que al efecto se me  
exhibieron y que menciono específicamente con expresión  
de sus fechas y de su origen o procedencia:

Notary Public

*Michelle L. McGowan*

MICHELLE L. MCGOWAN

Notary Public, State of New Jersey

No. 216238

Qualified in Mercantile Law

Commission Expires Feb. 9, 2011

El Notario Público

MICHAEL J. MCGOWAN  
State Public Defender  
No. 210310  
Qualified in Mendocino County  
Commission Expires 12/2/2011

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 250806 de un documento escrito en Inglés efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor Oficial según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

---

APOSTILLA

1. País: Estados Unidos de América  
Este documento público
2. Ha sido firmado por MELODY L. MARSDEN
3. Quien actúa en calidad de NOTARIO PÚBLICO
4. Lleva el sello de MELODY L. MARSDEN, NOTARIO PÚBLICO, CONDADO DE MONTGOMERY, ESTADO DE PENNSILVANIA

Certificado

*Jaime A. Garavito B.*  
JAIME A. GARAVITO B.  
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL  
Por 034 de Enero 11 de 1983  
MINISTERIO DE JUSTICIA

5. En Harrisburg, Pensilvania
6. El 27 de julio de 2006
7. Por Pedro A. Cortés, Secretario del Estado de Pensilvania
8. N°: 200629522
9. Sello (Aparece adherido sello dorado de la Secretaría de Estado de Pensilvania)
10. Firma (firmado) Pedro A. Cortés

---

Estado de Pensilvania

Condado de Montgomery

Hoy 12 de julio de 2006, certifico que el documento anterior/anexo es una fotocopia auténtica, exacta, completa e inalterada hecha por Sandra Weiss, de un documento de traspaso suscrito por los mencionados cedentes, Christopher

---

Richard Diorio, el 24 de febrero de 2004, Syed M. Shah, el 24 de febrero de 2004 y Mahdi B. Fawzi el 27 de febrero de 2004.

(Firma ilegible), Notario Público

(Aparece sello que dice: "Estado de Pensilvania. Sello Notarial. Melody L. Marsden, Notario Público. Lower Gwyned Twp., Condado de Montgomery. Mi comisión vence el 26 de julio de 2008")

(Sello realzado que dice: "Melody L. Marsden, Notario Público. Estado de Pensilvania")

Cilente No. 38199

AM-101556L1USA

### TRASPASO

CONSIDERANDO QUE, Christopher Richard Diorio, Syed M. Sha y Mandi B. Fawzi, en adelante los CEDENTES, han inventado y son los propietarios de una invención titulada SALES DE O-DESMETILVENLAFAXINA MULTIPARTICULADAS Y USO DE ÉSTAS, invención completamente expuesta y descrita en la solicitud de Patente de Invención de los Estados Unidos la cual se preparó con relación a la mencionada invención y se presentó el 6 de febrero de 2004.

CONSIDERANDO QUE, Wyeth, una sociedad organizada y existente bajo las leyes del estado de Delaware y en virtud de las mismas, dedicada a sus negocios en Five Giralda Farms, Madison, New Jersey 07940, en adelante la CESIONARIA, desea adquirir la mencionada invención así como todas y cada una de las solicitudes de Patentes de Invención lo mismo que todas y cada una de las Patentes de Invención de los Estados Unidos y de países extranjeros que se puedan por tanto utilizarse;

  
JAIME A. GARAVITO B  
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL  
Del 034 de Enero 11 de 1983  
MINISTERIO DE JUSTICIA

2

EN CONSECUENCIA, POR EL PRESENTE SE HACE CONSTAR que por una contraprestación de un (\$1.00) Dólar pagado a los CEDENTES por la CESIONARIA, cuyo recibo se acusa por medio del presente y por otra contraprestación válida y suficiente, los CEDENTES han vendido, cedido y transferido y por medio del presente venden, ceden y transfieren a la CESIONARIA, sus sucesores y cesionarios, la totalidad del derecho, título e intereses dentro de los Estados Unidos y de todos los países extranjeros, sobre la invención susodicha y sobre cualquier solicitud de Patente de Invención de cuya presentación en los Estados Unidos o en cualquier país extranjero pueda encargarse la CESIONARIA a expensas suyas, bajo un tratado internacional y sobre cualquier patente de los Estados Unidos o extranjera que pueda ser otorgada sobre la mencionada invención, incluyendo cualesquier prórrogas, divisiones, re-expediciones, continuaciones o continuaciones parciales.

Y los CEDENTES por medio del presente autorizan y solicitan que el Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos expida todas y cada una de las Patentes de Invención de los Estados Unidos a la CESIONARIA, sus sucesores y cesionarios, como propietaria de la totalidad del derecho, título e intereses sobre la misma;

Y por la mencionada contraprestación, por el presente se acuerda que a solicitud y expensas de la CESIONARIA, sus sucesores y cesionarios, los CEDENTES suscribirán cualesquier documentos adicionales y realizarán todos los demás actos y cosas que pueden ser necesarios y apropiados para obtener la Patente de dicha Invención en los Estados Unidos y en los mencionados países extranjeros según la CESIONARIA, sus sucesores y cesionarios puedan elegir e invertirán el título completo a la misma en la CESIONARIA, sus sucesores y cesionarios.

*Julio A. Garavito*  
**JULIO A. GARAVITO**  
 TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL.  
 Dec 034 de Enero 11 de 1963  
 MINISTERIO DE JUSTICIA

Y los CEDENTES por el presente autorizan e imparten instrucciones a sus abogados para que incluyan en el espacio provisto abajo, el número de serie y la fecha de presentación de la mencionada solicitud de Patente de Invención de los Estados Unidos cuando la misma haya sido dada a conocer a ellos por la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos.

---

EN FE DE LO CUAL, este traspaso ha sido suscrito en las fechas abajo indicadas.

Fecha 24 de febrero de 2004 (Firmado) Christopher Richard Diorio (SELLO)

#### CERTIFICACION NOTARIAL

El estado de Nueva York )  
 ) Declaración juramentada  
 Condado de Rockland )

Ante mí el suscrito, un notario público, en y para el mencionado condado, hoy 24 de febrero de 2004, compareció Christopher Richard Diorio a quien conozco como la persona descrita en el anterior instrumento, quien lo suscribió y reconoció haberlo suscrito en forma libre y espontánea y solicitó que el mismo fuese registrado como tal.

(Firmado)  
 Notario Público

*Jaime A. Garavito B.*  
**JAIME A. GARAVITO B.**  
 TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL  
 Del 034 de Enero 11 de 1983  
 MINISTERIO DE JUSTICIA

(Sello que dice: "Janice A. White, Notario Público, Estado de Nueva York. No. 01-WH6052604. Calificado en el Condado de Rockland. Mi comisión vence el 26 de diciembre de 2006")

---

EN FE DE LO CUAL, este traspaso ha sido suscrito en las fechas abajo indicadas.

Fecha 24 de febrero de 2004 (Firmado) Syed M. Shah (SELLO)

#### CERTIFICACION NOTARIAL

El estado de Nueva York )  
 ) Declaración Juramentada

Condado de Rockland )

Ante mí el suscrito, un notario público, en y para el mencionado condado, hoy 24 de febrero de 2004, compareció **Syed M. Shah** a quien conozco como la persona descrita en el anterior instrumento, quien lo suscribió y reconoció haberlo suscrito en forma libre y espontánea y solicitó que el mismo fuese registrado como tal.

(Firmado)  
Notario Público

(Sello que dice: "Janice A. White, Notario Público, Estado de Nueva York. No. 01-WH6052604. Calificado en el Condado de Rockland. Mi comisión vence el 26 de diciembre de 2006")

---

EN FE DE LO CUAL, este traspaso ha sido suscrito en las fechas abajo indicadas.

Fecha 27 de febrero de 2004

(Firmado) Mahdi B. Fawzi (SELLO)

#### CERTIFICACION NOTARIAL

El estado de Nueva York )  
Condado de Rockland ) Declaración juramentada

Ante mí el suscrito, un notario público, en y para el mencionado condado, hoy 27 de febrero de 2004, compareció **Mahdi B. Fawzi** a quien conozco como la persona descrita en el anterior instrumento, quien lo suscribió y reconoció haberlo suscrito en forma libre y espontánea y solicitó que el mismo fuese registrado como tal.

(Firmado)  
Notario Público

(Sello que dice: "Janice A. White, Notario Público, Estado de Nueva York. No. 01-WH6052604. Calificado en el Condado de Rockland. Mi comisión vence el 26 de diciembre de 2006")

*Jaime A. Garavito B.*  
**JAIME A. GARAVITO B**  
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL  
En 034 de Enero 11 de 1983  
MINISTERIO DE JUSTICIA

Solicitud de Patente de Invención de los Estados Unidos, Número de Serie  
60/542.384, presentada el 6 de febrero de 2004.

(Firmado) Cathy A. Kodroff  
Howson and Howson

(Aparece impreso  
escudo del  
Departamento de  
Comercio de los  
Estados Unidos)

Departamento de Comercio de los  
Estados Unidos  
Oficina de Patentes y Marcas  
Subsecretario y Comisionado de Patentes y  
Marcas  
Washington, D.C. 20231

(Código de barras)

(Sello de recibido con fecha marzo 08, 2004)  
700069718A

(sic) "PTAS"

Marzo 08, 2004

HOWSON AND HOWSON  
Cathy A. Kodroff  
Spring House Corporate Center  
Box 457  
Spring House, PA 19477

  
JAIME A. GARAVITO B  
TRADUCTOR E INTERPRETE D.O.C. A.  
Del 034 de Enero 11 de 1983  
MINISTERIO DE JUSTICIA

**OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS  
NOTIFICACIÓN DE REGISTRO DEL DOCUMENTO DE TRASPASO**

El documento anexo ha sido registrado por la División de Traspasos de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos. Una copia completa en microfilmación se encuentra disponible en la Sala de Búsqueda de Traspasos en el carretel y marca cuyo número de referencia aparece más adelante.

Sírvase revisar toda la información contenida en esta notificación. La información contenida en esta notificación de registro refleja los datos almacenados en el Sistema de Traspasos de Patentes y Marcas. Si encuentra errores o tiene preguntas concernientes a esta notificación, puede contactar al empleado cuyo nombre aparece en esta notificación, marcando el 703-308-9723. Sírvase enviar la solicitud de corrección a: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, ASSIGNMENT DIVISION, BOX ASSIGNMENTS, CG-4, 1213 JEFFERSON DAVIS HWY, SUITE 320, WASHINGTON, D.C. 20231.

Fecha de registro: Marzo 03, 2004

Carretel/Marco: 014393/0741  
Número de páginas: 5

Memorial: Traspaso de los intereses del Cedente (ver documento para detalles)

Cedente:  
Diorio, Christopher Richard Fecha del documento: Febrero 24, 2004

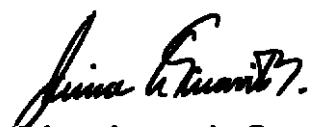
Cedente:  
Fawzi, Mahdi B. Fecha del documento: Febrero 24, 2004

Cesionaria:  
Wyeth  
Five Giralda Farms  
Madison, New Jersey 07940

Número de serie: 60542384 Fecha de presentación:  
Número de patente: Fecha de expedición:

---

La anterior es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.



Jaime Armando Garavito Burgos  
c.c. N° 19.130.702 de Bogotá  
Traductor e Intérprete Oficial según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983  
expedida por el Ministerio de Justicia

BOGDM5 # 57589



JAIME A. GARAVITO B.  
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL  
Res 034 de Enero 11 de 1983  
MINISTERIO DE JUSTICIA

**APOSTILLE****(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)**

1. Country : United States Of America
2. This public document has been signed by **MELODY L MARSDEN**
3. acting in the capacity of **NOTARY PUBLIC**
4. bears the seal/stamp **MELODY L MARSDEN, NOTARY PUBLIC, MONTGOMERY COUNTY, COMMONWEALTH OF PENNSYLVANIA**

**Certified**

5. at Harrisburg, Pennsylvania
6. The 27th day of July, 2006
7. by Pedro A. Cortés, Secretary of the Commonwealth of Pennsylvania
8. No : 200629522
9. Seal/Stamp
10. Signature

*Pedro A. Cortés*

\_\_\_\_\_  
Pedro A. Cortés

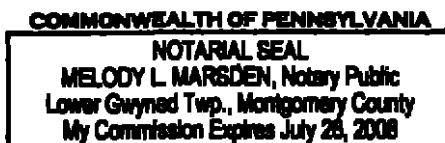


State of Pennsylvania

County of Montgomery

On July 12, 2006, I certify that the preceding/attached document is a true,  
exact, complete and unaltered photocopy made by Sandra Weiss of an Assignment document  
executed by the named Assignors, Christopher Richard Diorio on February 24, 2004, Syed M.  
Shah on February 24, 2004, and Mahdi B. Fawzi on February 27, 2004.

  
Notary Public



Customer No. 38199

AM-101556L1USA

**ASSIGNMENT**

WHEREAS, Christopher Richard Diorio, Syed M. Shah and Mahdi B. Farwzi, hereinafter referred to as ASSIGNORS, have invented and are the owners of an invention entitled MULTIPARTICULATE O-DESMETHYLVENLAFAXINE SALTS AND USES THEREOF, said invention being fully set forth and described in the application for Letters Patent of the United States which has been prepared in connection with said invention, and filed on February 6, 2004.

WHEREAS, Wyeth, a corporation organized and existing under and by virtue of the laws of the state of Delaware and engaged in business at Five Giralda Farms, Madison, New Jersey 07940, hereinafter referred to as ASSIGNEE, is desirous of acquiring the said invention and any and all applications for Letters Patent and any and all Letters Patent of the United States and foreign countries which may be issued therefore;

NOW, THEREFORE, THIS IS TO WITNESS that in consideration of the sum of One Dollar (\$1.00) paid to ASSIGNORS by ASSIGNEE, the receipt of which is hereby acknowledged, and for other good and valuable consideration, ASSIGNORS have sold, assigned and set over, and hereby do sell, assign and set over, unto ASSIGNEE, its successors and assigns, the entire right, title and interest for, to and within the United States and all foreign countries, in and to the aforesaid invention and in and to any application for Letters Patent which ASSIGNEE at its expense may cause to be filed in the United States, under an international treaty, or in any foreign country, and in any United States or foreign patent which may be granted on said invention, including any extensions, divisions, reissues, continuations, or continuations-in-part.

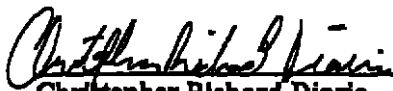
And ASSIGNORS hereby authorize and request the Director of the USPTO to issue any and all Letters Patent of the United States to ASSIGNEE, its successors and assigns, as owner of all right, title and interest therein;

And for said consideration, it is hereby covenanted and agreed that at the request and expense of ASSIGNEE, its successors and assigns, ASSIGNORS will execute any further papers and do such other acts and things as may be necessary and proper to procure Letters Patent of said invention in the United States and in such foreign countries as ASSIGNEE, its successors and assigns may elect, and vest the full title thereto in ASSIGNEE, its successors and assigns;

And ASSIGNORS hereby authorize and direct its attorneys to insert, in the space provided below, the serial number and filing date of the aforesaid application for Letters Patent of the United States when the same shall have been made known to them by the United States Patent and Trademark Office.

IN WITNESS WHEREOF, this assignment has been executed on the dates indicated below.

Date 24-Feb-2004

 (SEAL)  
Christopher Richard Diorio

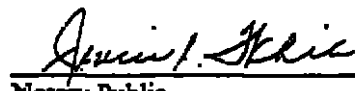
# NOTARIAL CERTIFICATE

State of New York :

: ss.

Country of Rockland :

Before me, the undersigned, a notary public, in and for the county aforesaid, on this 24 day of FEB., 2004, personally appeared Christopher Richard Diorio to me known to be the person described in and who executed the foregoing instrument and who acknowledged the execution of the same as a free act and deed and desired the same to be recorded as such.

  
Notary Public

JANICE A. WHITE  
NOTARY PUBLIC - STATE OF NEW YORK  
NO. 01-WH8052804  
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY  
MY COMMISSION EXPIRES 12-28-20 06

Date Feb. 24, 2004Syed M. Shah (SEAL)  
Syed M. Shah

## NOTARIAL CERTIFICATE

State of NEW YORK :  
County of ROCKLAND : ss.

Before me, the undersigned, a notary public, in and for the county aforesaid, on this 24 day of FEB., 2004, personally appeared Syed M. Shah to me known to be the person described in and who executed the foregoing instrument and who acknowledged the execution of the same as a free act and deed and desired the same to be recorded as such.

Janice A. White  
Notary Public

JANICE A. WHITE  
NOTARY PUBLIC - STATE OF NEW YORK  
NO. 01-WH8052804  
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY  
MY COMMISSION EXPIRES 12-28-2006

Date Feb 27, 2004

Mahdi B. Fawzi (SEAL)  
 Mahdi B. Fawzi

## NOTARIAL CERTIFICATE

State of NEW YORK :  
 : ss.  
 County of ROCKLAND :

Before me, the undersigned, a notary public, in and for the county aforesaid, on this 27 day of FEBRUARY, 2004, personally appeared Mahdi B. Fawzi to me known to be the person described in and who executed the foregoing instrument and who acknowledged the execution of the same as a free act and deed and desired the same to be recorded as such.

Janice A. White  
 Notary Public

JANICE A. WHITE  
 NOTARY PUBLIC - STATE OF NEW YORK  
 NO. 01-WH8062804  
 QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY  
 MY COMMISSION EXPIRES 12-28-20 06

Application for United States Letters Patent Serial Number 60/542,384, filed  
February 6, 2004

Charles Howson  
 Howson and Howson



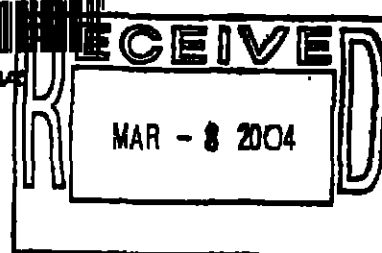
UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE  
Patent and Trademark Office  
ASSISTANT SECRETARY AND COMMISSIONER  
OF PATENTS AND TRADEMARKS  
Washington, D.C. 20231

MARCH 08, 2004

PTAS

\*7000897184\*

HOWSON AND HOWSON  
CATHY A. KODROFF  
SPRING HOUSE CORPORATE CENTER  
BOX 457  
SPRING HOUSE, PA 19477



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE  
NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT DIVISION OF THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE MICROFILM COPY IS AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER REFERENCED BELOW.

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE EMPLOYEE WHOSE NAME APPEARS ON THIS NOTICE AT 703-308-9723. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, ASSIGNMENT DIVISION, BOX ASSIGNMENTS, CG-4, 1213 JEFFERSON DAVIS HWY, SUITE 320, WASHINGTON, D.C. 20231.

RECORDATION DATE: 03/03/2004

REEL/FRAME: 014393/0741  
NUMBER OF PAGES: 5

BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNOR'S INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).

## ASSIGNOR:

DIORIO, CHRISTOPHER RICHARD

DOC DATE: 02/24/2004

## ASSIGNOR:

SHAH, SYED M.

DOC DATE: 02/24/2004

## ASSIGNOR:

FAWZI, MAHDI B.

DOC DATE: 02/27/2004

## ASSIGNEE:

WYETH

FIVE GIRALDA FARMS

MADISON, NEW JERSEY 07940

SERIAL NUMBER: 60542384

PATENT NUMBER:

FILING DATE:

ISSUE DATE:

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

(19) World Intellectual Property  
Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
25 August 2005 (25.08.2005)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 2005/077340 A1

(51) International Patent Classification<sup>7</sup>: A61K 9/16, 9/22,  
9/52, 31/135, 31/137, A61P 25/24, 1/00

(21) International Application Number:  
PCT/US2005/002215

(22) International Filing Date: 25 January 2005 (25.01.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
60/542,384 6 February 2004 (06.02.2004) US

(71) Applicant (for all designated States except US): WYETH  
[US/US]: Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventor/Applicants (for US only): DIORIO, Christo-  
pher, Richard [US/US]; 16 Booth Drive, Campbell, NY  
10916 (US). SHAH, Syed, M. [US/US]; 1 Oak Court  
Drive, East Hanover, NJ 07936 (US). FAWZI, Mahdi, B.  
[US/US]; 1 Ddukus Court, Morristown, NJ 07960 (US).

(74) Agents: KODROFF, Cathy, A. et al.; Howson and How-  
son, 321 Morristown Road, Suite 200, Spring House Corpo-  
rate Center, P.O. Box 457, Spring House, PA 19477 (US).

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

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

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the  
claims and to be republished in the event of receipt of  
amendments

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

(54) Title: MULTIPARTICULATE O-DESMETHYLVENLAFAXINE SALTS AND USES THEREOF

(57) Abstract: A multiparticulate O-desmethyivenlafaxine (ODV) associate or formate is described. Methods of treating depression  
and reducing the gastrointestinal side-effects of ODV are also described.

WO 2005/077340 A1

## MULTIPARTICULATE O-DESMETHYLVENLAFAXINE SALTS AND USES THEREOF

### BACKGROUND OF THE APPLICATION

O-desmethylvenlafaxine (ODV), the major metabolite of venlafaxine, selectively blocks the reuptake of serotonin and norepinephrine. Klamers, K. J. et al., "Introduction of the Composite Parameter to the Pharmacokinetics of Venlafaxine and its Active O-Desmethyl Metabolite", *J. Clin. Pharmacol.* 32:716-724 (1992). O-desmethyl-venlafaxine, chemically named 1-[2-(dimethylamino)-1-(4-phenol)ethyl]-cyclohexanol, was exemplified as a fumarate salt in U.S. Pat. No. 4,535,186. However, the fumarate salt of O-desmethyl-venlafaxine has unsuitable physicochemical and permeability characteristics. O-desmethyl-venlafaxine is also exemplified as a free base in International Patent Publication No. WO 00/32555.

The succinate form of ODV has been described [US Patent 6,673,838]. The succinate monohydrate form of ODV has been incorporated into an extended release hydro-gel tablet, which reduces adverse effects such as nausea, vomiting, diarrhea, and abdominal pain. Formulations describing the use of hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) as the hydrogel matrix have been described [WO 02/064543 A2].

However, the effects of the hydrogel formulation have been observed to be variable when the ODV hydrogel tablet is given with food.

### SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides a multiparticulate form of ODV that reduces undesirable characteristics associated with ODV and the hydrogel formulation thereof. These ODV multiparticulates are composed of ODV succinate, ODV formate, or combinations thereof.

Advantageously, this formulation also allows more convenient dosing to patients who have difficulty swallowing solid foods.

**DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION**

The present invention provides a multiparticulate formulation of an O-desmethylvenlafaxine (ODV) that contains a multiparticulate form of ODV succinate (DVS), ODV formate (DVF), or a combination thereof.

5       The use of a multiparticulate formulation facilitates dosing to pediatric patients, geriatric patients, and patients who have trouble swallowing, by dispersing the spheroids in a suspending liquid or sprinkling /dispersing in a low pH liquid like applesauce, prior to administration. The smaller size of the multiparticulates, in a capsule or pouch or any other container, also allows dosing through nasogastric or  
10       gastrostomy tube.

Suitably, the multiparticulate ODV is a spheroid, bead or pellet, which is generally in the range of about 0.6 mm to about 1 mm in size. However, this may vary in size, without departing from the present invention.

The multiparticulate ODV of the invention are composed, at a minimum, of a  
15       core composed of DVS, DVF or a combination thereof, and one or more diluents, binders, fillers, glidants, anti-adherents, a pH adjuster and/or an adjuvant.

DVS is prepared as described in US Patent 6,673,838, which is incorporated by reference herein. The formate salt of ODV (DVF), described in published US Patent Application Publ. No. US 2003/0236309, which is incorporated by reference  
20       herein, can be prepared using similar techniques by substitution of the appropriate salt. The multiparticulate core contains about 3% w/w to about 70% w/w DVS and/or DVF. In other embodiments, the DVS or DVF can range from about 5% w/w to about 60% w/w, from about 10 % w/w to about 50% w/w, from about 20 % w/w to about 40% w/w, or from about 25% w/w to about 35% w/w, about 30 % w/w to about  
25       45% w/w, or about 32% to about 44% w/w, based upon 100% weight of the uncoated dosage form.

Suitably, the total amount of diluent, binders, fillers, glidants, anti-adherents, and adjuvants present in the core is an amount of about 30% w/w to about 97% w/w of the multiparticulate core. For example, when present, a binder, diluent and/or filler  
30       can each be present in an amount of about 15 % w/w to about 80 % w/w, or about 20% w/w to about 70 % w/w, or about 25% w/w to about 45% w/w, or about 30%

w/w to about 42 % w/w of the uncoated dosage form. The total amount of a pH adjuster in the formulation can range from about 0.1% w/w to about 10% w/w of the core, or about 1% w/w to about 8% w/w, or about 3% w/w to about 7% w/w. However, these percentages can be adjusted as needed or desired by one of skill in the art.

The binder may be selected from among known binders, including, e.g., cellulose, and povidone, among others. In one embodiment, the binder is selected from among microcrystalline cellulose, crospovidone, and mixtures thereof.

Suitable pH adjusters include, e.g., sodium carbonate, sodium bicarbonate, potassium carbonate, lithium carbonate, among others. Still other suitable components will be readily apparent to one of skill in the art.

In one embodiment, the DVS and/or DVF is in a sustained release formulation which contains rate-controlling components. Typically, such rate controlling components are rate controlling polymers selected from among hydrophilic polymers and inert plasticized polymers. Suitable rate controlling hydrophilic polymers include, without limitation, polyvinyl alcohol (PVA), hypomellose and mixtures thereof. Examples of suitable insoluble or inert "plastic" polymers include, without limitation, one or more polymethacrylates (i.e., Eudragit® polymer). Other suitable rate-controlling polymer materials include, e.g., hydroxyalkyl celluloses, poly(ethylene) oxides, alkyl celluloses, carboxymethyl celluloses, hydrophilic cellulose derivatives, and polyethylene glycol.

In one embodiment, an ODV multiparticulate of the invention contains about 5% w/w to about 75% w/w microcrystalline cellulose (MCC), about 10 % w/w to about 70% w/w MCC, about 20% w/w to about 60 % w/w, or about 30 % w/w to about 50% w/w, based on the weight of the uncoated dosage unit.

In one embodiment, the multiparticulate DVS or DVF-containing core is uncoated. The multiparticulates can be placed into a suitable capsule shell or compressed into tablets, using techniques known to those of skill in the art. Suitably, the resulting capsule shell or compressed tablets contain 10 mg to 400 mg of ODV.

In other embodiments, the multiparticulate ODV contain one or more coatings over the core. In still other embodiments, the multiparticulate consists of a pellet core and non-functional seal coating and a functional second coating.

In one embodiment, an initial seal coat can be applied directly to the core.

5 Although the components of this seal coat can be modified by one of skill in the art, the seal coat may be selected from among suitable polymers such as hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), ethylcellulose, polyvinyl alcohol, and combinations thereof, optionally containing plasticizers and other desirable components. A particularly suitable seal coat contains HPMC. For example, a suitable seal coat can be applied as  
10 a HPMC solution at a concentration of about 3% w/w to 25% w/w, and preferably 5% w/w to about 7.5% w/w. Upon drying, under suitable conditions, the initial seal coat is in the range of about 1 % w/w to about 3% w/w, or about 2% w/w, of the uncoated multiparticulate. In another embodiment, a commercially available seal coat containing HPMC, among other inert components, is utilized. One such  
15 commercially available seal coat is Opadry® Clear (Colorcon, Inc.).

Optionally, the multiparticulates can contain a further coating layer over the initial seal coat, if present, or directly to the uncoated multiparticulate ODV core, to provide a delay release formulation. These formulations may also lower the incidence of the side effects, including nausea, emesis, and irritable bowel syndrome. Without  
20 wishing to be bound by theory, it is believed that these side-effects are avoided by bypassing release in the upper GI tract and providing release in the lower GI tract.

An enteric coat (rate-controlling film) may be applied to the multiparticulates and may include, but is not limited to polymethacrylates, hypomellose, and ethylcellulose, or a combination thereof. The modified release multiparticulate  
25 formulation can contain from about 3 % w/w to about 70% w/w of DVS, DVF, or a combination thereof, and from about 5% w/w to about 75% w/w microcrystalline cellulose, based on the weight of an uncoated dosage form.

In one embodiment, the enteric coat contains a product which is a copolymer of methacrylic acid and methacrylates, such as the commercially available Eudragit®  
30 L 30 K55 (Röhm GmbH & Co. KG). Suitably, this enteric coat is applied such that it coats the multiparticulate in an amount of about 15 to 45 % w/w, or about 20 % w/w

to about 30% w/w, or about 25% w/w to 30% w/w of the uncoated or initially-coated multiparticulate. In one embodiment, the enteric coat is composed of a Eudragit® L30D-55 copolymer (Röhm GmbH & Co. KG), talc, triethyl citrate, and water. More particularly, the enteric coating may contain about 30% w/w of a 30 wt% dispersion  
5 of Eudragit® L 30 D55 coating; about 15% w/w talc, about 3% triethyl citrate; a pH adjuster such as sodium hydroxide and water.

In another embodiment, the enteric coat contains an ethylcellulose-based product, such as the commercially available Surelease® aqueous ethylcellulose dispersion (25% solids) product (Colorcon, Inc.). In one embodiment, a solution of  
10 Surelease® dispersion of about 3% w/w to about 25% w/w, and preferably about 3% to about 7%, or about 5% w/w, is applied to the multiparticulate. Upon drying under suitable conditions, the enteric coat is in the range of about 2% to about 5%, or about 3% to about 4% w/w of the uncoated or initially-coated multiparticulate.

In one embodiment, the enteric-coated multiparticulate is further coated with a  
15 final seal coat. Suitably, this final seal coat is composed of HPMC and water, upon drying, is less than about 1 wt% of the total, coated multiparticulate.

## II. Method of Producing Multiparticulate Formulations of Invention

The multiparticulate formulations of the invention can be prepared using the  
20 techniques described herein, as well as methods known to those of skill in the art.

In one embodiment, the uncoated ODV multiparticulates are prepared as follows. The dry components, including, at least the DVS and/or DVF and the binder are dry blended in a suitable mixer, e.g., a Hobart mixer. Optionally, the HPMC and a pH adjuster may be included in this step. Subsequently, the liquid components, e.g.,  
25 the surfactant and water, are mixed in to afford a granulated product. The granulation is then extruded and spheronized through a suitable device (e.g., a Nica extruder/spheronizer) and the resulting spheroids are dried, sifted, and optionally blended prior to storage.

In another embodiment, the uncoated ODV multiparticulates are prepared as  
30 follows. The DVS and binder are combined and granulated with water in a planetary mixer, such as a Hobart mixer. Then using the Nica® System the resulting wet mass

is extruded through a 1 mm screen. The extrudates are then transferred to a spheronizer and spun until spherical pellets are obtained (approximately 2 to 3 minutes). The wet pellets are then dried in an Aeromatic Strea™ fluid bed dryer to a moisture level of 2% to 5%. The dried pellets are then passed through a mesh screen  
5 to remove larger oversize pellets.

Optionally, an initial seal coat can be applied to the uncoated multiparticulates. For example, an initial seal coat can be applied on a fluid bed coater, e.g., by spraying. In one embodiment, an Aeromatic Strea™ fluid bed apparatus is fitted with a Wurster column and bottom spray nozzle system.  
10 Approximately 200 grams of the dried pellet cores are charged into the unit. The Opadry® Clear seal coat is applied with an inlet temperature of approximately 50°C to 60°C, a coating solution spray rate of 5 to 10 grams/minute, atomization pressure of 1 to 2 bar. The desired product temperature is 35°C to 45°C, and preferably 38°C to 43°C.

15 The enteric coat can be applied directly to the uncoated spheroid core, i.e., the uncoated multiparticulate, or may be applied over an initial seal coat. The enteric coat, as described above, is typically applied on a fluid bed coater. In one embodiment, Surelease® aqueous ethylcellulose dispersion (25% solids) is applied in a similar fashion as the seal coat. After the ethylcellulose coat is applied, the pellets  
20 are dried for an additional 5 to 10 minutes. They are then removed and screened through a mesh screen to remove agglomerates and oversize particles.

In one embodiment, a final seal coat is applied over the enteric coat and, optionally, talc is utilized as a final step prior to filling the multiparticulates into a suitable packaging unit.

25

### III. Formulations/Kits/Methods of delivery

In another embodiment, the present invention provides products containing the ODV multiparticulates of the invention.

In one embodiment, the ODV multiparticulates are packaged for use by the  
30 patient or his caregiver. For example, the multiparticulates can be packaged in a foil

or other suitable package and is suitable for mixing into a food product (e.g., applesauce or the like) or into a drink for consumption by the patient.

In another embodiment, the ODV multiparticulates are suspended in a physiologically compatible suspending liquid. For oral liquid pharmaceutical compositions, pharmaceutical carriers and excipients can include, but are not limited to water, glycols, oils, alcohols, flavoring agents, preservatives, coloring agents, and the like.

In yet another embodiment, the ODV multiparticulates are filled in capsules, caplets or the like for oral delivery.

In another embodiment, the present invention provides for the use of multiparticulate formulations of the invention in the preparation of medicaments, including but not limited to medicaments useful in the treatment of depression, gastrointestinal side-effects of venlafaxine in a subject undergoing treatment therewith, and irritable bowel syndrome.

In another embodiment, the present invention provides for the use of multiparticulate formulations of the invention in the preparation of medicaments for delivery to a pediatric or geriatric patient.

In other embodiments, the present invention provides for the use of multiparticulate formulations of the invention in the preparation of dosing units, including but not limited to dosing units for oral, transdermal, or mucosal administration.

Also encompassed by the invention are pharmaceutical packs and kits comprising a container, such as a foil package or other suitable container, having a formulation of the invention in unit dosage form.

In still a further embodiment, the invention provides method of treating a subject in need thereof by administering an effective dose of the ODV multiparticulates of the invention. The formulations of the invention are useful in treatment of depression, anxiety, panic disorder, generalized anxiety disorder, post traumatic stress disorder, premenstrual dysphoric disorder, fibromyalgia, agoraphobia, attention deficit disorder, obsessive compulsory disorder, social anxiety disorder, autism, schizophrenia, obesity, anorexia nervosa, bulimia nervosa, Gilles de

la Tourette Syndrome, vasomotor flushing, cocaine and alcohol addiction, sexual dysfunction, borderline personality disorder, chronic fatigue syndrome, urinary incontinence, pain, Shy Drager syndrome, Raynaud's syndrome, Parkinson's disease, and epilepsy. These formulations are also useful for enhancing cognition or treating cognitive impairment in a patient, cessation of smoking or other tobacco uses in a patient, treating hypothalamic amenorrhea in a depressed or non-depressed human female, lowering the incidence of nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain, headache, vaso-vagal malaise, or trismus resulting from the oral administration of O-desmethylvenlafaxine succinate.

10 Suitably, the multiparticulate ODV of the invention can reduce the gastrointestinal side-effects of venlafaxine in a subject undergoing treatment therewith comprising administering to the patient a formulation of the invention.

An effective amount of the multiparticulate of the invention is an amount sufficient to prevent, inhibit, or alleviate one or more symptoms of the  
15 aforementioned conditions. The dosage amount useful to treat, prevent, inhibit or alleviate each of the aforementioned conditions will vary with the severity of the condition to be treated and the route of administration. The dose, and dose frequency will also vary according to age, body weight, response and past medical history of the individual human patient. In generally the recommended daily dose range for the  
20 conditions described herein lie within the range of 10 mg to about 1000 mg/DVS or DVF per day and more preferably within the range of about 15 mg to about 350 mg/day and still more preferably from about 15 mg to about 140 mg/day. In other embodiments of the invention the dosage will range from about 30 mg to about 90 mg/day. Dosage is described in terms of the free base and is adjusted accordingly for  
25 the succinate salt. In managing the patient, is generally preferred that the therapy be initiated at a lower dose and increased if necessary. Dosages for non-human patients can be adjusted accordingly by one skilled in the art.

A DVS or DVF multiparticulate may also be provided in combination with other active agents including, e.g., venlafaxine. The dosage of venlafaxine is  
30 preferably about 75 mg to about 350 mg/day and more preferably about 75 mg to about 225 mg/day. Still more preferably the dosage of venlafaxine is about 75 mg to

about 150 mg/day. The ratio of DVS and/or DVF multiparticulate will vary from patient to patient depending upon a patient's response rate, but generally will be at least 6:1 ODV salt to venlafaxine. Venlafaxine or another active agent delivered in a regimen with the multiparticulate of the invention may be formulated together with  
5 the multiparticulate of the invention, or delivered separately.

Any suitable route of administration can be employed for providing the patient with an effective amount of ODV multiparticulate. For example, oral, mucosal (e.g. nasal, sublingual, buccal, rectal or vaginal), parental (e.g. intravenous or intramuscular), transdermal, and subcutaneous routes can be employed. Preferred  
10 routes of administration include oral, transdermal and mucosal.

Multiparticulate DVS and/or DVF can be combined with a pharmaceutical carrier or excipient (e.g., pharmaceutically acceptable carriers and excipients) according to conventional pharmaceutical compounding technique to form a pharmaceutical composition or dosage form. Suitable pharmaceutically acceptable  
15 carriers and excipients include, but are not limited to, those described in Remington's, The Science and Practice of Pharmacy, (Gennaro, A. R., ed., 19<sup>th</sup> edition, 1995, Mack Pub. Co.) which is herein incorporated by reference. The phrase "pharmaceutically acceptable" refers to additives or compositions that are physiologically tolerable and do not typically produce an allergic or similar untoward reaction, such as gastric  
20 upset, dizziness and the like, when administered to an animal, such as a mammal (e.g., a human).

Oral solid pharmaceutical compositions may include, but are not limited to starches, sugars, microcrystalline cellulose, diluents, granulating agents, lubricants, binders and disintegrating agents. The pharmaceutical composition and dosage form  
25 may also include venlafaxine or a salt thereof as discussed above.

The following examples illustrate exemplary dosage forms of the multiparticulate ODV of the invention, and the use thereof. These examples are not a limitation on the present invention.

**EXAMPLE 1 – Multiparticulate ODV Succinate (DVS) Formulations****Multiparticulate Dosage Form A**

|   |                                   |                               |              |
|---|-----------------------------------|-------------------------------|--------------|
| 5 | <u>Ingredient</u>                 | <u>mg/300 mg</u>              | <u>%w/w</u>  |
|   | DVS                               | 151.75 (100 as ODV free base) | 50.58        |
|   | <u>Microcrystalline cellulose</u> | <u>148.25</u>                 | <u>49.42</u> |
|   | Total                             | 300                           | 100.00       |

**10 Multiparticulate Dosage Form B**

|    |                                   |                               |              |
|----|-----------------------------------|-------------------------------|--------------|
|    | <u>Ingredient</u>                 | <u>mg/300 mg</u>              | <u>%w/w</u>  |
|    | DVS                               | 151.75 (100 as ODV free base) | 50.58        |
|    | Hypomellose                       | 75.0                          | 25.00        |
| 15 | <u>Microcrystalline cellulose</u> | <u>73.25</u>                  | <u>24.42</u> |
|    | Total                             | 300                           | 100.00       |

**EXAMPLE 2 - Multiparticulate ODV Formate (DVF) Formulations****Dosage Form A for DVF**

20

|  |                                   |                              |              |
|--|-----------------------------------|------------------------------|--------------|
|  | <u>Ingredient</u>                 | <u>mg/300 mg</u>             | <u>%w/w</u>  |
|  | DVF                               | 118.3 (100 as ODV free base) | 39.43        |
|  | <u>Microcrystalline cellulose</u> | <u>181.7</u>                 | <u>60.57</u> |
|  | Total                             | 300                          | 100.00       |

## Multiparticulate Dosage Form B for DVF

|   | <u>Ingredient</u>                 | <u>mg/300 mg</u>             | <u>%w/w</u>  |
|---|-----------------------------------|------------------------------|--------------|
|   | DVF                               | 118.3 (100 as ODV free base) | 39.43        |
|   | Hypomellose                       | 90.85                        | 30.28        |
| 5 | <u>Microcrystalline cellulose</u> | <u>90.85</u>                 | <u>30.28</u> |
|   | Total                             | 300                          | 100.00       |

*disolve*  
*app* The multiparticulate formulation is anticipated to provide a sustained, therapeutically effective plasma level over at least a 16 to 20 hour period. Similar to the hypomellose tablet model [See, US Patent 6,673,838 and US 6,274,171], the time to peak plasma levels (T<sub>max</sub>) is expected to be generally three to ten hours, more preferably 6 to 9 hours. The T<sub>max</sub> is critical for the reduction in adverse effects such as nausea and vomiting by bypassing the receptors in the upper GI tract, which are responsible for these adverse effects. Moreover, the increases in the C<sub>max</sub> (peak concentration) and AUC (total area under the concentration-time curve) observed with the hypomellose table in the fed state will not be observed in the multiparticulate formulation due to quicker elimination from the stomach accompanied by a smaller quantity of dissolved drug passing from the stomach to the upper GI tract. The multiparticulate formulation will also demonstrate a reduction of patient-to-patient variability as well as dose to dose variability due to the fact that they can easily pass through the pylorus whereas a hypomellose table may have difficulty, especially after some tablet swelling has occurred. The modified release pellet formula also demonstrates a reduction of nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain, headache, vaso-vaginal malaise, and/or trismus.

**EXAMPLE 3 - Preparation of Coated Desvenlafaxine succinate (DVS)****Multiparticulates Formulation**

| <b>Ingredient</b>                 | <b>Grams/2000 grams</b> | <b>% wt/wt</b> |
|-----------------------------------|-------------------------|----------------|
| <b>DVS</b>                        | <b>1400.0</b>           | <b>70.0</b>    |
| <b>Microcrystalline cellulose</b> | <b>600.0</b>            | <b>30.0</b>    |
| <b>Water</b>                      | <b>Qs</b>               | <b>qs</b>      |

- 5        The manufacturing of the multiparticulate core was as follows. The desvenlafaxine succinate (DVS) is combined with microcrystalline cellulose and granulated with water in a planetary mixer. Then using the Nica® system the resulting wet mass is extruded through a 1 mm screen. The DVS extrudates are then transferred to the spheronizer and spun at approximately 700 rpm until spherical
- 10       pellets are obtained (2-3 minutes).

The wet pellets are then dried in an Aeromatic Strea™ fluid bed dryer to a moisture level of 2% to 5%. The dried pellets are passed through an 18 mesh screen to remove larger oversize pellets. The pellets are now ready for the coating process.

15       **Coating**

**Seal Coat**

| <b>Ingredient</b>           | <b>Grams/500 grams</b> | <b>% wt/wt</b> |
|-----------------------------|------------------------|----------------|
| <b>Opadry® Clear (HPMC)</b> | <b>25.0</b>            | <b>5</b>       |
| <b>Water</b>                | <b>475.0</b>           | <b>95.0</b>    |

- 20       The Aeromatic Strea™ fluid bed apparatus is fitted with a Wurster column and bottom spray nozzle system. Approximately 200 grams of the dried pellet cores are charged into the unit. The Opadry® seal coat is applied with an inlet temperature of approximately 60°C, a coating solution spray rate of 5-10 grams/minute, atomization pressure of 1-2 bar. The desired product temperature is 38°C-43°C.

After approximately a 2% weight gain of the seal coat is achieved the ethylcellulose coat can be applied.

#### Ethylcellulose coat

| Ingredient                                                | Grams/500 grams | % wt/wt |
|-----------------------------------------------------------|-----------------|---------|
| Surelease® (aqueous ethylcellulose dispersion 25% solids) | 25.0            | 5       |
| Water                                                     | 475.0           | 95.0    |

5

The ethylcellulose is applied in a similar fashion as the seal coat to a weight gain of 3-4%. After the ethylcellulose coat is applied, the pellets are dried for an additional 5-10 minutes. They are removed and screened through an 18 mesh screen to remove agglomerates and oversize particles.

10

#### Dissolution Testing of Coated DVS Multiparticulates

The resulting coated multiparticulates were tested in-vitro for the DVS-233 release rate. Pellets containing DVS multiparticulates having an active amount equivalent to 150 mg of desvenlafaxine were tested using USP Apparatus I, baskets at 15 100 rpm. The dissolution media was 0.9% NaCl at 37°C.

The results demonstrate that the uncoated DVS multiparticulate product provided immediate release (< 1 hour), which was sustained for at least 24 hours. The coated DVS multiparticulate product had delayed release [< 50% release after 2 hours, < 70% release after 4 hours, and < 90% release after 8 hours] with maximum 20 sustained release levels achieved after 20 hours.

#### EXAMPLE 4 – Multiparticulate ODV Succinate (DVS) Formulation

| Ingredient                 | mg/tablet |
|----------------------------|-----------|
| DVS-233                    | 303.5     |
| Microcrystalline cellulose | 231.35    |
| povidone                   | 25        |

| <b>Controlled Release Coat</b>             |    |
|--------------------------------------------|----|
| Ethylcellulose dispersion, NF (15% solids) | 85 |
| Water*                                     | NA |
| <b>Enteric Coat</b>                        |    |
| Eudragit L30D-55 Dispersion (30% solids)   | 56 |
| Triethyl citrate                           | 6  |
| Sodium hydroxide                           | 9  |
| talc                                       | 30 |
| Water*                                     | NA |

\* Does not appear in final product

The present invention is not to be limited in scope by the specific  
embodiments described herein. Various modifications to these embodiments will be  
5 obvious to one of skill in the art from the description. Such modifications fall within  
the scope of the appended claims.

Patents, patent applications, publications, procedures and the like are cited  
throughout the application. The disclosures of these documents are incorporated by  
reference herein in their entireties. To the extent that a conflict may exist between the  
10 specification and a reference, the language of the disclosure made herein controls.

**What is Claimed is:**

1. A multiparticulate formulation of an O-desmethylvenlafaxine (ODV) comprising a multiparticulate form of ODV succinate and/or ODV formate.
2. The formulation according to claim 1, wherein said multiparticulate formulation is a sustained release formulation or a delayed release formulation.
3. The formulation according to claim 1 or claim 2, wherein said formulation comprises spheroids, beads or pellets of an ODV.
4. The formulation according to claim 3, wherein the pellets are about 0.6 mm to about 1 mm in size.
5. The formulation according to any one of claims 1 to 4, wherein the multiparticulate further comprises rate controlling polymers.
6. The formulation according to claim 5, wherein the rate controlling polymers are selected from the group consisting of hydrophilic polymers and inert plasticized polymers.
7. The formulation according to claim 1, wherein the multiparticles further comprise a diluent, filler, glidant, antiadherent, and/or an adjuvant.
8. The formulation according to any one of claims 1 to 7, wherein the multiparticles comprise a film coating.
9. A method for treating depression in a subject in need thereof, comprising administering to the patient a composition comprising a multiparticulate formulation of an ODV succinate or formate according to any of claims 1-8.

10. A method for reducing the gastrointestinal side-effects of venlafaxine in a subject undergoing treatment therewith comprising administering to the patient a composition comprising a multiparticulate formulation of an ODV according to any of claims 1-8.

11. A modified release formulation of a multiparticulate comprising about 3 % w/w to about 70% w/w O-desmethylvenlafaxine succinate or formate and about 5% w/w to about 75% w/w microcrystalline cellulose.

12. The modified release formulation according to claim 11, wherein the multiparticulate further comprises a seal coat.

13. The modified release formulation according to claim 12, wherein the seal coat comprises hydroxypropyl methylcellulose.

14. The modified release formulation according to any of claims 11-13, wherein the multiparticulate further comprises an enteric coat selected from among polymethylacrylates, hypomellose, ethylcellulose and combinations thereof.

15. The modified release formulation according to claim 14, wherein the enteric coat comprises ethylcellulose.

16. A method for treating depression in a subject in need thereof, comprising administering to the patient a modified formulation according to any one of claims 11-15.

17. A method for reducing the gastrointestinal side-effects of an ODV in a subject undergoing treatment therewith comprising administering to the patient a modified formulation according to any of claims 11-15.

18. A modified release venlafaxine product comprising 10 mg to 400 mg of multiparticulate O-desmethylvenlafaxine (ODV) succinate or formate.

19. The product according to claim 18 that is a capsule shell containing said multiparticulate ODV succinate or formate.

20. The product according to claim 18 that is a compressed tablet comprising said multiparticulate ODV succinate or formate.

21. A method for treating depression in a subject in need thereof, comprising administering to the patient a regimen comprising a product according to claim 18.

22. A method for reducing the gastrointestinal side-effects associated with venlafaxine treatment, said method comprising administering to the patient a regimen comprising a product according to any one of claims 18 to 20.

23. A method for delivering ODV to a pediatric or geriatric patient, said method comprising the step of administering pellets, beads or spheroids according to claim 3 or claim 4.

24. A product comprising multiparticulate ODV succinate and/or formate.

25. The product according to claim 24 which comprises a foil packet comprising the multiparticulate ODV succinate and/or formate.

26. A multiparticulate formulation of ODV formate or succinate that can be administered for patients through naso-gastric tubes, as a suspension or dispersed over semi-solid foods.

27. A delayed release multiparticulate formulation of ODV formate or succinate for treatment of irritable bowel syndrome.

28. Use of a formulation according to any of claims 1-8, 11-15, and 26-27 in preparing a medicament.

29. Use according to claim 28, wherein said medicament is useful in the treatment of depression, gastrointestinal side-effects of venlafaxine in a subject undergoing treatment therewith, and irritable bowel syndrome.

30. Use of a formulation according to claims 3 or 4 in the preparation of a medicament for delivery to a pediatric or geriatric patient.

31. Use of a formulation according to any of claims 1-8, 11-15, and 26-27 in preparing a dosing unit.

32. Use according to claim 31, wherein said dosing unit is for oral, transdermal, or mucosal administration.

33. A pharmaceutical pack comprising a container having a formulation according to any of claims 1-8, 11-15, and 26-27 in unit dosage form.

**SALES DE -DESMETILVENLAFAXINA MULTIPARTICULADAS Y SUS US S****ANTECEDENTES DE LA APLICACIÓN**

La o-desmetilvenlafaxina (ODV), el principal metabolito de la venlafaxina, bloquea selectivamente la retoma de serotonina y norepinefrina. Klamerus, K. J. et al., "Introduction del Composite Parameter a the Pharmacokinetics of Venlafaxina and its Active O-Desmetil Metabolite", *J. Clin. Pharmacol.* 32:716-724 (1992). La O-desmetil-venlafaxina, químicamente llamada 1-[2-(dimetilamino)-1-(4-fenol)etil]-ciclohexanol, fue ejemplificada como una sal de fumarato en Patente Estadounidense No. 4,535, 186. Sin embargo, la sal de fumarato de O-desmetil-venlafaxina tenía características fisicoquímicas y de permeabilidad no adecuadas. La O-desmetil-venlafaxina está también ejemplificada como a base libre en La Publicación de Patente Internacional No. WO 00/32555.

La forma en succinato de ODV ha sido descrita [Patente Estadounidense 6,673, 838]. La forma de monohidrato de succinato de ODV ha sido también incorporada en una tableta de hidro-gel de liberación extendida, que reduce los efectos adversos tales como nausea, vómito, diarrea, y dolor abdominal. Las formulaciones describen el uso de hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) como una matriz de hidro-gel ha sido descrita [WO 02/064543 A2].

Sin embargo, los efectos de la formulación de hidro-gel han sido observados y son variables cuando la tableta de hidro-gel de ODV se da junto con la comida.

#### **RESUMEN DE LA INVENCION**

La presente invención suministra una forma multiparticulada de ODV que reduce las características no deseadas asociadas con el ODV y la formulación de hidro-gel de la misma. Estas multipartículas de ODV están compuestas de succinato de ODV, formato de ODV, o combinaciones de ellos.

Ventajosamente, esta formulación también permite una dosificación más conveniente a los pacientes que tiene dificultad para tragar alimentos sólidos.

#### **DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION**

La presente invención suministra una formulación multiparticulada de una O- desmetilvenlafaxina (ODV) que contener una forma multiparticulada de Succinato de ODV (DVS), Formato de ODV (DVF), o una combinación de ellos.

El uso de una formulación multiparticulada facilita la dosificación a pacientes pediátricos, pacientes geriátricos, y pacientes que tienen problemas para pasar o tragar, por medio de dispersar los esferoides en un líquido de suspensión o roseando/dispersando en un líquido de bajo pH como salsa de

manzana, antes de la administración. El tamaño más pequeño de las multipartículas, en una cápsula o bolsa o en cualquier otro contenedor, también permite dosificar por medio de tubo nasogástrico o gastrotomía.

Adecuadamente, el ODV multiparticulado es un esferoide, bolita o grano, que generalmente está en el rango de alrededor de 0.6 mm a 1 mm de tamaño. Sin embargo, este puede variar en tamaño, sin salirse de la presente invención.

El ODV multiparticulado de la invención está compuesto, como mínimo, de un núcleo compuesto de DVS, DVF o una combinación de ellos, y uno o más diluyentes, aglomerantes, rellenos, deslizantes, anti-adherentes, un ajustar de pH y/o un adyuvante.

El DVS es preparado como se describió en la Patente Estadounidense 6,673, 838, la cual se incorpora aquí como referencia. La sal de formato de ODV (DVF), descrita en la publicación de Solicitud de Patente Estadounidense No. 2003/0236309, la cual se incorpora aquí como referencia, puede ser preparado usando técnicas similares por sustitución de la sal apropiada. El núcleo multiparticulado contener cerca de 3% p/p a cerca de de 70% p/p de DVS y/o DVF. En otras modalidades, el DVS o DVF pueden variar desde cerca de 5% p/p a cerca de 60% p/p, desde cerca de 10 % p/p a cerca de 50% p/p, desde cerca de 20 % p/p a cerca de 40% p/p, o desde cerca de 25% p/p a cerca de 35% p/p, cerca de 30 % p/p a cerca de 45% p/p, o cerca de 32% a cerca

---

de 44% p/p, con base en 100% de peso de la forma de dosificación no recubierta.

Adecuadamente, la cantidad total de diluyente, aglomerantes, rellenos, deslizantes, anti-adherentes, y adyuvantes presentes en el núcleo esta en una cantidad de alrededor de 30% p/p a cerca de 97% p/p del núcleo multiparticulado. Por ejemplo, cuando está presente, un aglomerante, diluyente y/o relleno cada uno puede estar presente en una cantidad de alrededor de 15 % p/p a cerca de 80 % p/p, o cerca de 20% p/p a cerca de 70 % p/p, o cerca de 25% p/p a cerca de 45% p/p, o cerca de 30% p/p a cerca de 42 % p/p de la forma de dosificación no recubierta. La cantidad total de un ajustador de pH en el formulación puede variar entre cerca de 0.1% p/p a cerca de 10% p/p del núcleo, o cerca de 1% p/p a cerca de 8% p/p, o cerca de 3% p/p a cerca de 7% p/p. Sin embargo, estos porcentajes pueden ser ajustados según se necesite o se desee por aquellos versados en la técnica.

El aglomerante puede ser seleccionado entre aquellos aglomerantes conocidos, incluyendo, por ejemplo, celulosa, y povidona, entre otros. En una modalidad, el aglomerante es seleccionado entre celulosa microcristalina, crospovidona, y mezclas de ellos.

Ajustadores de pH adecuados incluyen, por ejemplo, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de litio, entre otros. Todavía otros componentes adecuados pueden ser visualizados fácilmente por aquellos versados en la técnica.

En una modalidad, el DVS y/o DVF está en una formulación de liberación sostenida que contiene componentes que controlan la velocidad. Típicamente, tales componentes de control de velocidad son polímeros que controlan velocidad seleccionados entre polímeros hidrofílicos y polímeros plastificados inertes. Los polímeros hidrofílicos adecuados que controlan de velocidad incluyen, sin limitación, polivinil alcohol (PVA), hipomelosa y mezclas de ellos. Ejemplos de polímeros "plástico" inertes insolubles adecuados incluyen, sin limitación, uno o más polimetacrilatos (es decir, el polímero Eudragit®). Otros materiales de polímeros que controlan velocidad incluyen, por ejemplo, celulosas de hidroxialquilo, óxidos de poli (etileno), celulosas de alquilo, celulosas de carboximetil, derivados de celulosa hidrofílica, y polietilenglicol.

En una modalidad, un ODV multiparticulado de la invención contener cerca de 5% p/p a cerca de 75% p/p de celulosa microcristalina (MCC), cerca de 10 % p/p a cerca de 70% p/p MCC, cerca de 20% p/p a cerca de 60 % p/p, o cerca de 30 % p/p a cerca de 50% p/p, con base en el peso de la unidad de dosificación no recubierta.

En una modalidad, el DVS o DVF multiparticulados contenidos en el núcleo están sin recubrimiento. Los multiparticulados pueden ser colocados en una concha de cápsula adecuada o comprimidos en tabletas, usando técnicas conocidas por aquellos versados en la técnica. Adecuadamente, los resultados de concha

---

de cápsula o de tabletas comprimidas contener 10 mg a 400 mg de ODV.

En otras modalidades, el ODV multiparticulado contener una o más recubrimientos sobre el núcleo. Todavía en otras modalidades, el multiparticulado consiste de un núcleo de grano o recubrimiento de sello no funcional y un segundo recubrimiento funcional.

En una modalidad, un recubrimiento de sello inicial puede ser aplicado directamente al núcleo. Aunque los componentes de este recubrimiento de sello pueden ser modificados por aquellos versados en la técnica, el recubrimiento de sello puede ser seleccionado entre polímeros adecuados tales como hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), etilcelulosa, polivinil alcohol, y combinaciones de ellos, opcionalmente que contienen plastificantes y otros componentes deseables. Un recubrimiento de sello particularmente adecuado contener HPMC. Por ejemplo, un recubrimiento de sello adecuado pueden ser aplicado como una solución de HPMC a una concentración de alrededor de 3% p/p a 25% p/p, y preferiblemente 5% p/p a cerca de 7.5% p/p. Luego de secado bajo condiciones adecuadas, el recubrimiento de sello inicial está en el rango de alrededor de 1 % p/p a cerca de 3% p/p, o cerca de 2% p/p, del multiparticulado no recubierto. En otra modalidad, un recubrimiento de sello comercialmente disponible que contener HPMC, entre otros componentes inertes, es utilizado. Uno de tales recubrimiento de sello comercialmente disponible es Opadry® Clear (Colorcon, Inc.).

Opcionalmente, los multiparticuladas pueden contener capa de recubrimiento adicional sobre el recubrimiento de sello inicial, si está presente, o directamente el núcleo de ODV multiparticulado no recubierto, para suministrar una formulación de liberación retardada. Estas formulaciones también pueden bajar la incidencia de los efectos colaterales, incluyendo náusea, emesis, y síndrome de intestino irritable. Sin desear estar amarrados por la teoría, se cree que estos efectos colaterales son evitados por medio de liberar pasando en el tracto gastrointestinal superior y suministrar la liberación en el tracto gastrointestinal inferior.

Un recubrimiento entérico (película de control de velocidad) puede ser aplicado a los multiparticulados y puede incluir, pero no está limitado a polimetacrilatos, hipomelosa, y etilcelulosa, o una combinación de ellos. La formulación de multiparticulado de liberación modificada pueden contener desde cerca de 3 % p/p a cerca de 70% p/p de DVS, DVF, o una combinación de ellos, y desde cerca de 5% p/p a cerca de 75% p/p celulosa microcristalina, con base en el peso de una forma de dosificación no recubierta.

En una modalidad, el recubrimiento entérico contiene un producto que es un copolímero de ácido metacrílico y metacrilatos, tales como el Eudragit® L 30 K55 comercialmente disponible (Röhm GmbH & Co. KG). Adecuadamente, este recubrimiento entérico es aplicado de modo que este recubre el multiparticulado en una cantidad de alrededor de 15 a 45 % p/p, o cerca de 20 % p/p a cerca de 30% p/p, o cerca de 25% p/p a 30%

p/p del multiparticulado recubierto inicialmente o no recubierto. En una modalidad, el recubrimiento entérico está compuesto de un copolímero de Eudragit® L30D-55 (Röhm GmbH & Co. KG), talco, citrato de trietilo, y agua. Más particularmente, el recubrimiento entérico puede contener cerca de 30% p/p de un 30 % en peso de recubrimiento de dispersión de Eudragit® L 30 D55; cerca de 15% p/p talco, cerca de 3% de citrato de trietilo; un ajustador de pH tales como hidróxido de sodio y agua.

En otra modalidad, el recubrimiento entérico contiene un producto con base en etilcelulosa, tal como el producto de dispersión etilcelulosa acuosa Surelease® comercialmente disponible (25% de sólidos) (Colorcon, Inc.). En una modalidad, una solución de la dispersión de Release® de alrededor de 3% p/p a cerca de 25% p/p, y preferiblemente cerca de 3% a cerca de 7%, o cerca de 5% p/p, es aplicada al multiparticulado. Luego de secar bajo condiciones adecuadas, el recubrimiento entérico está en el rango de alrededor de 2% a cerca de 5%, o cerca de 3% a cerca de 4% p/p del multiparticulado no recubierta o recubierto inicialmente.

En una modalidad, el recubrimiento entérico multiparticulado es recubierto adicionalmente con un recubrimiento de sello final. Adecuadamente, este recubrimiento de sello final está compuesto de HPMC y agua, luego de secar, es menos que cerca de 1% en peso del multiparticulado recubierto total.

## II. Método para Producir Formulaciones Multiparticuladas de la Invención

Las formulaciones multiparticuladas de la invención pueden ser preparadas usando las técnicas descritas aquí, igual que métodos conocidos por aquellos versados en la técnica.

En una modalidad, los multiparticulados de ODV no recubiertos son preparados como sigue. Los componentes secos, incluyendo, por lo menos el DVS y/o DVF y el aglomerante son mezclados en seco en un mezclador adecuado, por ejemplo, un mezclador Hobart. Opcionalmente, el HPMC y un ajustador de pH pueden ser incluidos en esta etapa. Subsecuentemente, el componente líquido, por ejemplo, el tensoactivo y agua, son mezclados para proporcionar un producto granulado. La granulación es entonces extraída y esferonizada por medio de un dispositivo adecuado (por ejemplo, un extrusor/esferonizador Nica) y los esferoides resultantes son secados, cernidos, y opcionalmente mezclados antes del almacenamiento.

En otra modalidad, los multiparticulados de ODV no recubiertos son preparados como sigue. El DVS y aglomerante son combinados y granulados con agua en un mezclador planetario, tal como a mezclador Hobart. Luego usando el Sistema Nica® la masa húmeda resultante es extraída por una malla de 1 mm. Los extrudados son entonces transferidos a un esferonizador y son puestos a girar hasta que se obtengan gránulos esféricos (aproximadamente 2 a 3 minutos). Los gránulos húmedos son

entonces secados en un secador de lecho fluido Aeromatic Stream™ hasta un nivel de humedad de 2% a 5%. Los gránulos secos son entonces pasados por un tamiz de malla para remover los gránulos sobredimensionados.

Opcionalmente, un recubrimiento de sello inicial puede ser aplicado a los multiparticulados no recubiertos. Por ejemplo, un recubrimiento de sello inicial puede ser aplicado sobre un recubridor de lecho fluido, por ejemplo, por rociado. En una modalidad, un aparato de lecho fluido Aeromatic Strea™ es ajustado con una columna Wurster y un sistema de boquillas de rociado inferiores. Aproximadamente 200 gramos del los núcleos de grano seco son cargados en la unidad. El recubrimiento de sello Opadry® Clear es aplicado con una temperatura de entrada de aproximadamente 50°C a 60°C, una velocidad de rociado de solución de recubrimiento de 5 a 10 gramos/minuto, una presión de atomización de 1 a 2 bar. La temperatura del producto deseado es de 35°C a 45°C, y preferiblemente 38°C a 43°C.

El recubrimiento entérico puede ser aplicado directamente al núcleo esferoide no recubierto, es decir, el multiparticulado no recubierto, o puede ser aplicado sobre un recubrimiento de sello inicial. El recubrimiento entérico, como se describió anteriormente, es típicamente aplicado sobre un recubridor de lecho fluido. En una modalidad, la dispersión de etilcelulosa acuosa Surelease® (25% de sólidos) es aplicada en un manera similar al recubrimiento de sello. Después de que el recubrimiento de etilcelulosa es aplicado, los gránulos son

secados durante 5 a 10 minutos adicionales. Luego son removidos y tamizados por medio de un tamiz de malla para remover partículas sobredimensionadas y aglomeradas.

En una modalidad, el recubrimiento de sello final es aplicado sobre el recubrimiento entérico y, opcionalmente, el talco es utilizado como una etapa final antes de cargar los multiparticulados en una unidad de empaque adecuada.

### **III. Formulaciones/Kits/Métodos de Suministro**

En otra modalidad, la presente invención suministra productos que contienen los multiparticulados de ODV de la invención.

En una modalidad, los multiparticulados de ODV son empacados para su uso por un paciente o su auxiliar. Por ejemplo, los multiparticulados pueden ser empacados en una lámina u otro paquete adecuado y es adecuado para mezclarlo con un producto alimenticio (por ejemplo, salsa de manzana o similares) o en una bebida para el consumo del paciente.

En otra modalidad, los multiparticulados de ODV son suspendidos en un líquido de suspensión fisiológicamente compatible. Para composiciones farmacéuticas líquidas orales, los vehículos farmacéuticos y excipientes pueden incluir, pero sin limitarse a agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, preservativos, agentes colorantes, y similares.

Todavía en otra modalidad, los multiparticulados de ODV son llenados en cápsulas, tabletas o similares para suministro oral.

En otra modalidad, la presente invención suministra el uso de las formulaciones multiparticuladas de la invención en la preparación de medicamentos, incluyendo pero sin limitarse a medicamentos útiles en tratamiento de la depresión, efectos colaterales gastrointestinales de la venlafaxina en un sujeto que está siendo tratado con ella, y síndrome de intestino irritable.

En otra modalidad, la presente invención suministra el uso de formulaciones multiparticuladas de la invención en la preparación de medicamentos para suministro a pacientes pediátricos o geriátricos.

En otras modalidades, la presente invención suministra el uso de formulaciones multiparticuladas de la invención en la preparación de unidades de dosis, incluyendo pero sin limitarse a unidades de dosis para administración oral, transdérmica, o mucosal.

También está involucrado por la invención empaques farmacéuticos y kits que comprender un contenedor, tal como un empaque de lámina u otro contenedor adecuado, que tiene una formulación de la invención en forma de dosificación unitaria.

En todavía otra modalidad, la invención suministra un método de tratar un sujeto que lo necesita por medio de administrar una dosis efectiva del multiparticulado de ODV de la invención. Las formulaciones de la invención son útiles en el tratamiento de la depresión, ansiedad, desordenes de pánico, desordenes generalizados de ansiedad, desordenes de estrés post traumático, desordenes premenstruales disfóricos, fibromialgia, agorafobia, desorden de déficit de atención, desorden obsesivos compulsivos, desorden de ansiedad social, autismo, esquizofrenia, obesidad, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, Síndrome de Gilles de la Tourette, lavado vasomotor, adicción a cocaína y alcohol, disfunción sexual, desordenes de límite de personalidad, síndrome de fatiga crónica, incontinencia urinaria, dolor, síndrome de Shy Dredadr, síndrome de Raynaud, enfermedad de Parkinson, y epilepsia. Estas formulaciones son también útiles para mejorar la cognición o el tratamiento del deterioro cognitivo en un paciente, la cesación de fumar u otros usos de tabaco en un paciente, el tratar la amenorrea hipotalámica en un humano hembra deprimido o no deprimido, disminuir la incidencia de nausea, vómito, diarrea, dolor abdominal, dolor de cabeza, malestar vaso vagal, o trismus resultante de la administración oral del succinato de O-desmetilvenlafaxina.

Adecuadamente, el ODV multiparticulado de la invención puede reducir los efectos colaterales gastrointestinal de la venlafaxina en un sujeto que está siendo tratado con ella que comprender administrar al paciente una formulación de la invención.

Una cantidad efectiva del multiparticulado de la invención es una cantidad suficiente para prevenir, inhibir, o aliviar uno o más de los síntomas de las condiciones anteriormente mencionadas. La cantidad de dosis útil para tratar, prevenir, inhibir o aliviar cada uno de las condiciones anteriormente mencionadas variará con la severidad de la condición a ser tratada y la vía de administración. La dosis, o frecuencia de dosis también variará de acuerdo con la edad, peso del cuerpo, respuesta e historia pasada médica del paciente humano individual. En el rango de dosis diaria recomendada generalmente para las condiciones descritas aquí está el rango de 10 mg a cerca de 1000 mg DVS o DVF por día y más preferiblemente en el rango de alrededor de 15 mg a cerca de 350 mg/día y todavía más preferiblemente cerca de 15 mg a cerca de 140 mg/día. En otras modalidades de la invención la dosificación variará entre cerca de 30 mg a cerca de 90 mg/día. La dosificación es descrita in términos de base libre y es ajustada de acuerdo a lo anterior para la sal de succinato. En el manejo de un paciente, se prefiere generalmente que la terapia sea iniciada a una dosis baja e incrementar si es necesario. Las dosificaciones para pacientes no humanos pueden ser ajustadas de acuerdo con aquel versado en la técnica.

Un multiparticulado de DVS o DVF también puede ser suministrado en combinación con otros ingredientes activos incluyendo, por ejemplo, venlafaxina. La dosis de venlafaxina es preferiblemente cerca de 75 mg a cerca de 350 mg/día y más

preferiblemente cerca de 75 mg a cerca de 225 mg/día. Todavía más preferiblemente la dosis de venlafaxina es de cerca de 75 mg a cerca de 150 mg/día. La proporción de DVS y/o DVF multiparticulados variará de paciente a paciente dependiendo de la velocidad de respuesta del paciente, pero generalmente estará en por lo menos 6:1 de sal de ODV a venlafaxina. La venlafaxina u otro agente activo suministrado en el régimen con el multiparticulado de la invención pueden ser formulados junto con el multiparticulado de la invención, o suministrado separadamente.

Cualquier vía adecuada de administración puede ser empleada para suministrar al paciente con una cantidad efectiva del multiparticulado de ODV. Por ejemplo, oral, mucosal (por ejemplo nasal, sublingual, bucal, rectal o vaginal), parental (por ejemplo intravenosa o intramuscular), transdérmica, y subcutánea pueden ser empleadas como vías. Las vías preferibles de administración incluyen la oral, transdérmica y mucosal.

El DVS y/o DVF multiparticulados pueden ser combinados con un vehículo farmacéutico o excipiente (por ejemplo, vehículos farmacéuticamente aceptable y excipientes) de acuerdo con las técnicas de composiciones farmacéuticas convencionales para formar una composición farmacéutica o forma de dosificación. Los vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptable adecuado incluyen, pero sin limitarse a, aquellos descritos en The Science y Practice of Pharmacy de Remington, (Gennaro, A. R., ed., 19t edition, 1995, Mack Pub. Co.) que se incorpora aquí como

referencia. La frase "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aditivos o composiciones que son fisiológicamente tolerables y que no producen típicamente reacciones alérgicas o similares, tales como depresión gástrica, mareos y similares, cuando son administradas a un animal, tales como un mamífero (por ejemplo, un humano).

Las composiciones farmacéuticas sólidas orales pueden incluir, pero sin limitarse a almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglomerantes y agentes de desintegración. Las composiciones farmacéuticas y la forma de dosificación también pueden incluir venlafaxina o una sal de ellos como se discutió anteriormente.

Los siguientes ejemplos ilustran las forma de dosificación ejemplares del ODV multiparticulado de la invención, y sus usos. Estos ejemplos no son una limitación de la presente invención.

EJEMPLO 1 - Formulaciones de Succinato de ODV Multiparticulado (DVS)

Forma de Dosificación del Multiparticulado A

| Ingredientes             | mg/300 mg |      |      |          | % p/p  |
|--------------------------|-----------|------|------|----------|--------|
| DVS                      | 151.75    | (100 | como | ODV base |        |
|                          | libre)    |      |      |          | 50.58  |
| Celulosa microcristalina | 148.25    |      |      |          | 49.42  |
| Total                    | 300       |      |      |          | 100.00 |

## Forma de Dosificación del Multiparticulado B

| Ingredientes             | mg/300 mg                        | % p/p  |
|--------------------------|----------------------------------|--------|
| DVS                      | 151.75 (100 como ODV base libre) | 50.58  |
| Hipomelosa               | 75.0                             | 25.00  |
| Celulosa microcristalina | 73.25                            | 24.42  |
| Total                    | 300                              | 100.00 |

## EJEMPLO 2 - Formulaciones de Formato de ODV Multiparticulado (DVF)

## Forma de Dosificación A para DVF

| Ingredientes             | mg/300 mg                       | % p/p  |
|--------------------------|---------------------------------|--------|
| DVS                      | 118.3 (100 como ODV base libre) | 39.43  |
| Celulosa microcristalina | 181.7                           | 60.57  |
| Total                    | 300                             | 100.00 |

## Forma de Dosificación del Multiparticulado B para DVF

| Ingredientes             | mg/300 mg                       | % p/p  |
|--------------------------|---------------------------------|--------|
| DVS                      | 118.3 (100 como ODV base libre) | 39.43  |
| Hipomelosa               | 90.85                           | 30.28  |
| Celulosa microcristalina | 90.85                           | 30.28  |
| Total                    | 300                             | 100.00 |

/ 84

La formulación multiparticulada es anticipada para suministrar un nivel sostenido de plasma terapéuticamente efectiva sobre por los menos durante un periodo 16 a 20 horas. Similar al modelo de tableta de hipomelosa [Ver, Patente Estadounidense 6,673,838 y Patente Estadounidense 6,274,171], el tiempo con respecto a los niveles pico de plasma (Tmax) se espera que sea generalmente entre tres a diez horas, más preferiblemente 6 a 9 horas. El Tmax es crítico para la reducción en los efectos colaterales adversos tales como nausea y vómito al sobrepasar los receptores en el tracto gastrointestinal superior, que son los responsables de estos efectos adversos. Más aún, los incrementos en el Cmax (concentración pico) y AUC (área total bajo la curva de concentración-tiempo) observados con la tableta de hipomelosa en el estado alimentado no serán observados en la formulación del multiparticulado debido a la eliminación más rápida del estómago acompañado por una pequeña cantidad de droga disuelta que pasa desde el estómago al tracto gastrointestinal superior. La formulación multiparticulada también demostrará una reducción en la variabilidad paciente a paciente lo mismo que variabilidad de dosis a dosis debido al hecho de que ellos pueden pasar fácilmente a través del píloro mientras que una tableta de hipomelosa puede tener dificultades, especialmente después de que el tragado de algunas tabletas ha ocurrido. La fórmula del gránulo de liberación modificada también demuestra una reducción de nausea, vómito, diarrea, dolor abdominal, dolor de cabeza, malestar vaso-vaginal, y/o trisumus.

EJEMPLO 3 - Preparación de succinato de Desvenlafaxina Recubierto  
 DVS) en Formulaciones de Multiparticulados

| Ingredientes             | Gramos/2000 gramos | g<br>peso/peso |
|--------------------------|--------------------|----------------|
| DVS                      | 1400.0             | 70.0           |
| Celulosa microcristalina | 600.0              | 30.0           |
| Agua                     | Qs                 | qa             |

La fabricación del núcleo multiparticulado fue como sigue.  
 El succinato de desvenlafaxina (DVS) es combinado con celulosa microcristalina y granulado con agua en un mezclador planetario. Luego se usa el sistema Nica® de la masa húmeda resultante es extraída por medio de un tamiz de 1 mm. Los extrudidos de DVS son entonces transferidos al esferonizador y son puestos a girar a aproximadamente 700 rpm hasta que gránulos esféricos son obtenidos (2-3 minutos).

Los gránulos húmedos son entonces secados en un secador de lecho fluido Aeromatic Strea™ hasta un nivel de humedad de 2% a 5%. Los gránulos secos son pasados a través de tamiz de malla 18 para remover los gránulos sobredimensionados más grandes. Los gránulos está ahora listos para el proceso de recubrimiento.

Recubrimiento

Recubrimiento de sello

00031 20 61

| Ingredientes         | Gramos/500 gramos | %<br>peso/pes |
|----------------------|-------------------|---------------|
| Opadry® Clear (HPMC) | 25.0              | 5             |
| Agua                 | 475.0             | 95.0          |

El aparato de lecho fluido Aeromatic Strea™ es ajustado con una columna Wurster y un sistema de boquilla de rociado inferior. Aproximadamente 200 gramos de los núcleos de gránulos secos son cargados en la unidad. El recubrimiento de sellos Opadry® es aplicado con una temperatura de entrada de aproximadamente 60°C, una velocidad de rociado solución de recubrimiento de 5-10 gramos/minuto, una presión de atomización de 1-2 bar. La temperatura deseada del producto es de 38°C-43°C.

Después de aproximadamente una ganancia en peso de 2% del recubrimiento de sello se ha logrado, el recubrimiento de etilcelulosa pueden ser aplicado.

#### Recubrimiento de Etilcelulosa

| Ingredientes                                                  | Gramos/500 gramos | %<br>peso/peso |
|---------------------------------------------------------------|-------------------|----------------|
| Surelease® (dispersión acuosa de etilcelulosa 25% de sólidos) | 25.0              | 5              |
| Agua                                                          | 475.0             | 95.0           |

La etilcelulosa es aplicada en una similar a la del recubrimiento de sello hasta una ganancia de peso de 3-4%.

Después que el recubrimiento de etilcelulosa es aplicado, los gránulos son secados durante 5-10 minutos adicionales. Luego son retirados y tamizados por medio de un tamiz de malla 18 para remover los aglomerados y las partículas sobredimensionadas.

#### Ensayo de Disolución de los Multiparticulado de DVS Recubiertos

Los multiparticulados recubiertos resultantes fueron ensayados in-vitro en cuanto a la velocidad de liberación de DVS-233. Los gránulos que contenían los multiparticulados de DVS tenían una cantidad activa equivalente a 150 mg de desvenlafaxina fueron ensayados usando un Aparato I USP, con canastas a 100 rpm. El medio de disolución fue 0.9% NaCl a 37°C.

Los resultados demuestran que el producto multiparticulado del DVS no recubierto suministró una liberación inmediata (< 1 hora), que fue sostenida durante por lo menos 24 horas. El producto multiparticulado de DVS recubierto tuvo una liberación retardada [liberación < 50% después de 2 horas, < 70% después de 4 horas, y < 90% después de 8 horas] con niveles de liberación sostenida máxima logrados después de 20 horas.

EJEMPLO 4 - Formulación de Succinato de ODV Multiparticulado (DVS)

| Ingredientes             | mg/tableta |
|--------------------------|------------|
| DVS-233                  | 303.5      |
| Celulosa microcristalina | 231.35     |
| povidona                 | 25         |

| Recubrimiento de Liberación Comprobada       |    |
|----------------------------------------------|----|
| Dispersión de etilcelulosa, NF (15% sólidos) | 85 |
| Agua*                                        | NA |
| Recubrimiento Entérico                       |    |
| Dispersión de Eudragit L30D-55 (30% sólido)  | 56 |
| Citrato de trielito                          | 6  |
| hidróxido de sodio                           | 9  |
| talco                                        | 30 |
| Agua*                                        | NA |

\* No aparece en el producto final

La presente invención no está limitada en su alcance por las modalidades específicas descrita aquí. Diversas modificaciones a estas modalidades pueden ser obvias para aquellos versados en la técnica a partir de la descripción. Tales modificaciones caen dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Las patentes, solicitudes de patentes, publicaciones, procedimientos y similares son citados a través de la solicitud. Las divulgaciones de estos documentos se incorporan aquí como referencia en sus totalidades. Al grado en que un conflicto pueda existir entre la especificación y una referencia, el lenguaje de la divulgación puede controlar esto.

Lo que se reivindica es:

1. Una formulación multiparticulada de una O-desmetilvenlafaxina (ODV) que comprender una forma multiparticulada de succinato de ODV y/o Formato de ODV.
2. La formulación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha formulación multiparticulada es una formulación de liberación sostenida o una formulación de liberación retardada.
3. La formulación de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde dicha formulación comprende esferoides, bolitas o gránulos de un ODV.
4. La formulación de acuerdo con la reivindicación 3, en donde los gránulos son alrededor de 0.6 mm a cerca de 1 mm de tamaño.
5. La formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el multiparticulado comprende adicionalmente polímeros de velocidad controlada.
6. La formulación de acuerdo con la reivindicación 5, en donde los polímeros de velocidad controlada son seleccionados del grupo que consistente de polímeros hidrofílicos y polímeros plastificados inertes.

7. La formulación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde los multiparticulados comprenden adicionalmente un diluyente, relleno, deslizante, antiadherente, y/o un adyuvante.
8. La formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde los multiparticulados comprende un recubrimiento de película.
9. Un método para tratar la depresión en un sujeto que lo requiere, comprende administrar al paciente una composición que comprende una formulación multiparticulada de un succinato o formato de ODV de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8.
10. Un método para reducir los efectos colaterales gastrointestinales de la venlafaxina en un sujeto bajo tratamiento que comprende administrar al paciente una composición que comprender una formulación multiparticulada de un ODV de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8.
11. Una formulación de liberación modificada de un multiparticulado que comprende cerca de 3% p/p a cerca de 70% p/p de succinato o formato de O-desmetilvenlafaxina y cerca de 5% p/p a cerca de 75% p/p de celulosa microcristalina.

12. La formulación de liberación modificada de acuerdo a la reivindicación 11, en donde el multiparticulada comprende adicionalmente un recubrimiento de sello.
13. La formulación de liberación modificada de acuerdo a la reivindicación 12, en donde el recubrimiento de sello comprende hidroxipropilmetilcelulosa.
14. La formulación de liberación modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11-13, en donde el multiparticulado adicionalmente comprende un recubrimiento entérico seleccionado entre polimetilacrilatos, hipomelosa, etilcelulosa y combinaciones de ellos.
15. La formulación de liberación modificada de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el recubrimiento entérico comprende etilcelulosa.
16. Un método para tratar la depresión en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al paciente una formulación modificada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 15.
17. Un método para reducir los efectos colaterales gastrointestinales de un ODV en un sujeto bajo tratamiento con este que comprender administrar al

- paciente una formulación modificada de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 15.
18. Un producto de venlafaxina de liberación modificada que comprende 10 mg a 400 mg de succinato o formato de O-desmetilvenlafaxina multiparticulado (ODV).
19. El producto de acuerdo con la reivindicación 18 que es una concha de cápsula que contiene dicho succinato o formato multiparticulado de ODV.
20. El producto de acuerdo con la reivindicación 18 que es una tableta comprimida que comprende dicho Succinato o formato multiparticulado de de ODV.
21. Un método para tratar la depresión en un sujeto que lo requiere, que comprende administrar al paciente un régimen que comprender un producto de acuerdo a la reivindicación 18.
22. Un método para reducir los efectos colaterales gastrointestinales asociados con l tratamiento con venlafaxina, dicho método comprender administrar al paciente un régimen que comprender un producto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20.
23. Un método para suministrar ODV a un paciente pediátrico o geriátrico, dicho método comprender la etapa de

administrar gránulos, bolitas o esferoides de acuerdo con la reivindicación 3 o la reivindicación 4.

24. Un producto que comprende succinato y/o formato multiparticulado de ODV.
25. El producto de acuerdo con la reivindicación 24 en que comprende un paquete de lámina que comprende el succinato y/o formato de ODV multiparticulado.
26. Una formulación multiparticulada de succinato o formato de ODV que puede ser administrada a pacientes por medio de tubos naso-gástricos, como una suspensión o disperso en alimentos semi-sólidos.
27. Una formulación multiparticulada de liberación retardada de formato o succinato de ODV para el tratamiento del síndrome de intestino irritable.
28. El uso de una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, 11 a 15, y 26 a 27 para preparar un medicamento.
29. El uso de acuerdo con la reivindicación 28, en donde dicho medicamento es útil en el tratamiento de la depresión, los efectos colaterales gastrointestinales de la venlafaxina en un sujeto sometido a tratamiento con ella, y al síndrome de intestino irritable.

30. El uso de una formulación de acuerdo con las reivindicaciones 3 o 4 en la preparación de un medicamento para suministrar a pacientes pediátricos o geriátricos.
31. El uso de una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, 11 a 15, y 26 a 27 para preparar una unidad de dosis.
32. El uso de acuerdo con la reivindicación 31, en donde dicha unidad de dosis es para administración oral, transdérmica, o mucosal.
33. Un empaque farmacéutico que comprende un contenedor que tiene una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, 11 a 15, y 26 a 27 en formas de dosis unitarias.

RESUMEN

Un succinato o formato de O-desmetilvenlafaxina (ODV) multiparticulado se ha descrito. También se describen los métodos para tratamiento de la depresión y la reducción de efectos colaterales gastrointestinales del ODV.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

|                                                              |                                                                                                  |                                                                |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br><b>AM-101556PCT</b> | <b>FOR FURTHER ACTION</b><br>see Form PCT/ISA/220<br>as well as, where applicable, Item 5 below. |                                                                |
| International application No.<br><b>PCT/US2005/002215</b>    | International filing date (day/month/year)<br><b>25/01/2005</b>                                  | (Earliest) Priority Date (day/month/year)<br><b>06/02/2004</b> |
| Applicant<br><br><b>WYETH</b>                                |                                                                                                  |                                                                |

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 6 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box II).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box III).

4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. \_\_\_\_\_

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

|                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                   |                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                   |                                                    |
| IPC 7                                                                                                                                                                                                                                             | A61K9/16<br>A61P25/24                                                                                             | A61K9/22<br>A61P1/00                               |
| A61K9/52                                                                                                                                                                                                                                          | A61K31/135                                                                                                        | A61K31/137                                         |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                 |                                                                                                                   |                                                    |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b>                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                   |                                                    |
| Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)                                                                                                                                                         |                                                                                                                   |                                                    |
| IPC 7 A61K A61P                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                   |                                                    |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched                                                                                                                     |                                                                                                                   |                                                    |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)                                                                                                                        |                                                                                                                   |                                                    |
| EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                   |                                                    |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                   |                                                    |
| Category *                                                                                                                                                                                                                                        | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                | Relevant to claim No.                              |
| X                                                                                                                                                                                                                                                 | WO 02/064543 A (WYETH)<br>22 August 2002 (2002-08-22)<br>cited in the application                                 | 1-33                                               |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                 | the whole document                                                                                                | 1-22,<br>24-29,<br>31-33                           |
| X                                                                                                                                                                                                                                                 | WO 03/103603 A (WYETH; HADFIELD, ANTHONY,<br>FRANCIS; WINKLEY, MICHAEL, WILLIAM)<br>18 December 2003 (2003-12-18) | 1-33                                               |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                 | the whole document                                                                                                | 1-22,<br>24-29,<br>31-33                           |
| -/-                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                   |                                                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.                                                                     |                                                                                                                   |                                                    |
| <b>* Special categories of cited documents:</b>                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                   |                                                    |
| "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance                                                                                                                                          |                                                                                                                   |                                                    |
| "E" earlier document but published on or after the international filing date                                                                                                                                                                      |                                                                                                                   |                                                    |
| "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (see specification)                                                                       |                                                                                                                   |                                                    |
| "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means                                                                                                                                                                      |                                                                                                                   |                                                    |
| "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed                                                                                                                                            |                                                                                                                   |                                                    |
| "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention                                               |                                                                                                                   |                                                    |
| "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone                                                                      |                                                                                                                   |                                                    |
| "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. |                                                                                                                   |                                                    |
| "A" document member of the same patent family                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                   |                                                    |
| Date of the actual completion of the international search                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                   | Date of mailing of the international search report |
| 9 June 2005                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                   | 21/06/2005                                         |
| Name and mailing address of the ISA<br>European Patent Office, P.B. 6818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-8040, Tx. 31 651 epo nl,<br>Fax: (+31-70) 340-8016                                                            |                                                                                                                   | Authorized officer<br><br>Minas, S                 |

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                   | Relevant to claim No.                           |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Y          | WO 00/76955 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) 21 December 2000 (2000-12-21)<br><br>page 17, paragraph 2; claims 5,6; example 1<br>page 17, last paragraph<br>the whole document | 1-17,<br>24-29,<br>31-33                        |
| P,X        | EP 1 481 690 A (ROHM AND HAAS COMPANY)<br>1 December 2004 (2004-12-01)<br><br>page 5, column 7, last line , paragraph 31<br>- column 8, line 40, paragraph 33                        | 1-3,5,9,<br>10,18,<br>21,22,<br>24,25,<br>28-33 |
| Y          | US 6 342 533 B1 (JERUSSI THOMAS P ET AL)<br>29 January 2002 (2002-01-29)<br>claims; tables II,III                                                                                    | 18-22                                           |
| Y          | WO 00/32555 A (SEPRACOR INC)<br>8 June 2000 (2000-06-08)<br>cited in the application<br>claims; tables II,III                                                                        | 18-22                                           |
| Y          | WO 00/59851 A (SEPRACOR INC)<br>12 October 2000 (2000-10-12)<br>claims 1-16                                                                                                          | 18-22                                           |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2005/002215

00074

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

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

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Although claims 9, 10, 16, 17 and 21-23 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

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

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2005/002215

00075

| Patent document<br>cited in search report |    | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|----|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 02064543                               | A  | 22-08-2002          | BR 0207157 A               | 17-02-2004          |
|                                           |    |                     | CA 2436668 A1              | 22-08-2002          |
|                                           |    |                     | CN 1501909 A               | 02-06-2004          |
|                                           |    |                     | EP 1360169 A2              | 12-11-2003          |
|                                           |    |                     | HU 0303128 A2              | 29-12-2003          |
|                                           |    |                     | JP 2004529877 T            | 30-09-2004          |
|                                           |    |                     | MX PA03007043 A            | 18-11-2003          |
|                                           |    |                     | NO 20033538 A              | 11-08-2003          |
|                                           |    |                     | PL 364605 A1               | 13-12-2004          |
|                                           |    |                     | WO 02064543 A2             | 22-08-2002          |
|                                           |    |                     | US 2003045583 A1           | 06-03-2003          |
|                                           |    |                     | US 2004044241 A1           | 04-03-2004          |
|                                           |    |                     | US 2005096479 A1           | 05-05-2005          |
|                                           |    |                     | ZA 200307116 A             | 13-12-2004          |
| WO 03103603                               | A  | 18-12-2003          | AU 2003247515 A1           | 22-12-2003          |
|                                           |    |                     | BR 0311693 A               | 22-03-2005          |
|                                           |    |                     | CA 2488613 A1              | 18-12-2003          |
|                                           |    |                     | EP 1519720 A2              | 06-04-2005          |
|                                           |    |                     | WO 03103603 A2             | 18-12-2003          |
|                                           |    |                     | US 2003236309 A1           | 25-12-2003          |
| WO 0076955                                | A  | 21-12-2000          | AU 5738700 A               | 02-01-2001          |
|                                           |    |                     | WO 0076955 A1              | 21-12-2000          |
| EP 1481690                                | A  | 01-12-2004          | CN 1572326 A               | 02-02-2005          |
|                                           |    |                     | EP 1481690 A1              | 01-12-2004          |
|                                           |    |                     | JP 2004359665 A            | 24-12-2004          |
|                                           |    |                     | US 2004241135 A1           | 02-12-2004          |
| US 6342533                                | B1 | 29-01-2002          | AU 774408 B2               | 24-06-2004          |
|                                           |    |                     | AU 2474900 A               | 19-06-2000          |
|                                           |    |                     | CA 2352324 A1              | 08-06-2000          |
|                                           |    |                     | EP 1135359 A1              | 26-09-2001          |
|                                           |    |                     | JP 2003524613 T            | 19-08-2003          |
|                                           |    |                     | US 2002086904 A1           | 04-07-2002          |
|                                           |    |                     | WO 0032556 A1              | 08-06-2000          |
|                                           |    |                     | US 2003018083 A1           | 23-01-2003          |
|                                           |    |                     | US 2004180952 A1           | 16-09-2004          |
| WO 0032555                                | A  | 08-06-2000          | US 6197828 B1              | 06-03-2001          |
|                                           |    |                     | AU 3106200 A               | 19-06-2000          |
|                                           |    |                     | CA 2352321 A1              | 08-06-2000          |
|                                           |    |                     | EP 1135358 A1              | 26-09-2001          |
|                                           |    |                     | JP 2003501344 T            | 14-01-2003          |
|                                           |    |                     | WO 0032555 A1              | 08-06-2000          |
| WO 0059851                                | A  | 12-10-2000          | AU 4062700 A               | 23-10-2000          |
|                                           |    |                     | CA 2368083 A1              | 12-10-2000          |
|                                           |    |                     | CZ 20013607 A3             | 12-06-2002          |
|                                           |    |                     | EP 1165487 A1              | 02-01-2002          |
|                                           |    |                     | EP 1466889 A1              | 13-10-2004          |
|                                           |    |                     | HU 0200898 A2              | 28-10-2002          |
|                                           |    |                     | JP 2003521470 T            | 15-07-2003          |
|                                           |    |                     | NO 20014816 A              | 04-12-2001          |
|                                           |    |                     | NZ 514612 A                | 30-01-2004          |
|                                           |    |                     | PL 350924 A1               | 10-02-2003          |
|                                           |    |                     | WO 0059851 A1              | 12-10-2000          |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2005/002215

00076

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|----------------------------------------|------------------|-------------------------|------------------|
| WO 0059851                             | A                | US 2004106576 A1        | 03-06-2004       |

From the  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA220

WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY  
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing  
(day/month/year) see form PCT/ISA210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference  
see form PCT/ISA220

FOR FURTHER ACTION  
See paragraph 2 below

International application No.  
PCT/US2005/002215

International filing date (day/month/year)  
25.01.2005

Priority date (day/month/year)  
06.02.2004

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC  
A61K9/16, A61K9/22, A61K9/52, A61K31/135, A61K31/137, A61P25/24, A61P1/00

Applicant  
WYETH

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas  
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl  
Fax: +31 70 340 - 3016

Authorized Officer

Minas, S

Telephone No. +31 70 340-3936



**WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

 international application No.  
PCT/US2005/002215

**Box No. I Basis of the opinion**

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
  - ☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
  - a. type of material:
    - ☐ a sequence listing
    - ☐ table(s) related to the sequence listing
  - b. format of material:
    - ☐ in written format
    - ☐ in computer readable form
  - c. time of filing/furnishing:
    - ☐ contained in the international application as filed.
    - ☐ filed together with the international application in computer readable form.
    - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

**Box No. II Priority**

1. ☒ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43bis.1 and 64.1) is the claimed priority date.
2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:

**WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.  
PCT/US2005/002215

**Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability**

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

- ☐ the entire international application,  
☒ claims Nos. 9,10,16,17 and 1-23 (in respect of industrial applicability)

because:

- ☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):
- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☒ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos. 9,10,16,17 and 21-23 (in respect of industrial applicability)
- ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:
- the written form ☐ has not been furnished
- ☐ does not comply with the standard
- the computer readable form ☐ has not been furnished
- ☐ does not comply with the standard
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

00000  
80

**Re Item III**

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

Claims 9,10,16,17 and 21-23 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

**Re Item V**

**Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(I) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

Reference is made to the following documents:

- D1: WO 02/064543 A (WYETH) 22 August 2002 (2002-08-22)
- D2: WO 03/103803 A (WYETH; HADFIELD, ANTHONY, FRANCIS; WINKLEY, MICHAEL, WILLIAM) 18 December 2003 (2003-12-18)
- D3: WO 00/76855 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) 21 December 2000 (2000-12-21)
- D4: US-B1-6 342 533 (JERUSSI THOMAS P ET AL) 29 January 2002 (2002-01-29)
- D5: WO 00/32555 A (SEPRACOR INC) 8 June 2000 (2000-06-08)
- D6: WO 00/59851 A (SEPRACOR INC) 12 October 2000 (2000-10-12)

**V.1 Industrial applicability (Article 33(4) PCT)**

For the assessment of the present claims 9,10,16,17 and 21-23 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

**V.2 Novelty (Article 33(2) PCT)**

The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-22,24-29 and 31-33 is not new in the sense of Article 33(2)

**WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.  
PCT/US2005/002215

00031

---

**Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

---

**1. Statement**

|                               |             |                       |
|-------------------------------|-------------|-----------------------|
| Novelty (N)                   | Yes: Claims | 23,30                 |
|                               | No: Claims  | 1-22,24-29,31-33      |
| Inventive step (IS)           | Yes: Claims |                       |
|                               | No: Claims  | 1-33                  |
| Industrial applicability (IA) | Yes: Claims | 1-8,11-15,18-20,24-33 |
|                               | No: Claims  |                       |

**2. Citations and explanations**

**see separate sheet**

PCT.

Documents D1 and D2 disclose the succinate salt (D1) and the formate salt (D2) of O-desmethylenlafaxine, which can be provided in multiparticulate formulations, like coated spheroids in capsules (D1: page 23, third paragraph; D2: page 13, last paragraph). The use for treating depression or irritable bowel syndrome and the effect of reducing gastro-intestinal side-effects are also disclosed. The subject matter of claims 1-22, 24-29 and 31-33 is therefor not new.

### **V.3 Inventive step (Article 33(3) PCT)**

The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-33 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

All technical features characterizing the subject matter of the claims have been disclosed in the state of the art. The succinate and formate salts of O-desmethylenlafaxine are known from D1 and D2. Different kind of formulations of O-desmethylenlafaxine and uses thereof have also been disclosed in the prior art (D3-D6; for relevant passages of the documents and concerned claims see search report [Form PCT/ISA/210]).

In view of those documents, the skilled person would regard it a normal design procedure to combine all the features set out in the claim of the present application. Hence, no inventive step is present in the subject-matter of claims 1-33.

**Industria y Comercio**  
**SUPERINTENDENCIA**

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE  
PCT**

PATENTE DE INVENCION

[✓]

MODELO DE UTILIDAD [ ]

- ♦ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [✓]
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [✓]
- ♦ Descripción de la invención [✓]
- ♦ Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas [✓]

COMPLETA [✓]

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 [ ]

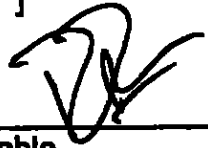
INCOMPLETA [ ]

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](mailto:info@slc.gov.co)  
[www.slc.gov.co](http://www.slc.gov.co)  
Bogotá, D.C., Colombia

84

**REPUBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI**

Folio 87

2020  
Bogotá D.C.,

Doctor(a)  
CORREA ORDOÑEZ ALVARO  
Apoderado(a) y/o Representante de  
WYETH

|                   |                                   |                          |
|-------------------|-----------------------------------|--------------------------|
| <b>REFERENCIA</b> | <b>Radicación No.</b>             | <b>06 88625</b>          |
|                   | <b>Solicitud internacional</b>    | <b>PCT/US2005/002215</b> |
|                   | <b>Fecha inicio fase nacional</b> | <b>06/09/2006</b>        |
|                   | <b>Trámite</b>                    | <b>11</b>                |
|                   | <b>Evento</b>                     | <b>378</b>               |
|                   | <b>Actuación</b>                  | <b>416</b>               |
|                   | <b>Oficio No.</b>                 | <b>1588</b>              |
|                   | <b>Folios</b>                     | <b>1</b>                 |

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase  
Dado en Bogotá DC,

25 OCT. 2006

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

aalvarado