

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-002354- -00000-0000

Es:

Fecha: 2008-01-11 16:28:31
Tra: 11 PATENTEIYII
Act: 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACION
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 78

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE :

☒ X

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒ X

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

②

SOLICITANTE

(71)

Nombre: WYETH

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

Nacionalidad o Domicilio: Nueva Jersey, Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Delaware, Estados Unidos de América

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.

☒ X

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

79.143.366 de
Usaquén

TP 20.281

④

INVENTOR (ES)

(72)

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

Dirección: 1 Ora Court, East Hanover, NJ 07936, Estados Unidos de América; 1 Dukes Court, Morristown, NJ 07960, Estados Unidos de América y 16 Booth Drive, Campbell Hall, NY 10916, Estados Unidos de América, respectivamente

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidenses

⑤

PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2006/027106

Fecha 13-JUL-06

Publicación Internacional No. WO/2007/011619

Fecha 25-ENE-07

⑥

Título (54)

FORMAS DE DOSIFICACIÓN DE LIBERACIÓN RETARDADA ORALES ALTAMENTE BIODISPONIBLES DE SUCCINATO DE O-DESMETILVENLAFAXINA

⑦

Clasificación Internacional (51)

A61K 9/32, A61K 31/135, A61K 9/50

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ X

NO ☐

US

15-JUL-05

60/699,623

⑨

Comprobante de pago No. 08-1174 y 07-99187

Fecha 3-ENE-08 y 5-DIC-07

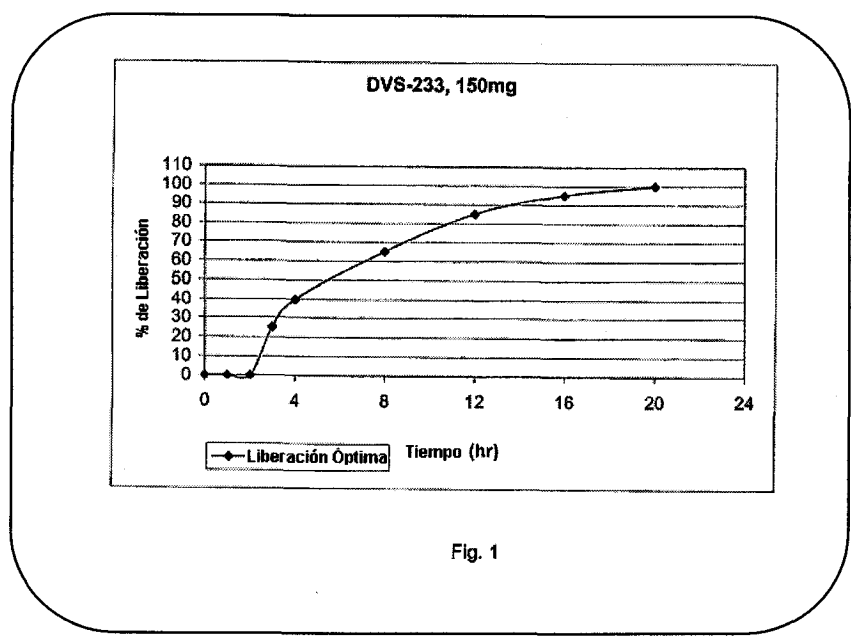
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ 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: Reporte internacional y opinión escrita y notificación de presentación de documento de prioridad

11

FIGURA CARATERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

FIRMA: [Signature]

C.C. 79.143.366 de Usaquén T.P. 20.281

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

2008/001

00000

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 1,174
FECHA : ENERO 3 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-002354- -00000-0000

Fecha: 2008-01-11 18:28:31
Tra. 11 PATENTEIYII
Act 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONI
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 78

***** CONSIGNACION *****

POSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	4051023	03/01/2008	12,953,500.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	DITROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	998 VALOR COMPLEMENTO TARIFA A#D ANTR
		TOTAL :	\$ 19,000.00

SON: DIEZ Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

4
00000074

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 98-002300-00000-0000

Fecha: 2007-12-05
Tra. 11: PATENTE DE INVENTOS
Act. 411: PRESENTACION DE PATENTE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 99,187
FECHA : DICIEMBRE 5 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
RAISBECK LARA RODRIGUEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	71025976	05/12/2007	42,693,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
25 January 2007 (25.01.2007)

PCT

(10) International Publication Number

WO 2007/011619 A3

(51) International Patent Classification:

A61K 9/32 (2006.01) A61K 31/135 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2006/027106

(22) International Filing Date: 13 July 2006 (13.07.2006)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/699,623 15 July 2005 (15.07.2005) US

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): SHAH, Syed, M.
[US/US]; 1 Ora Court, East Hanover, NJ 07936 (US).
FAWZI, Mahdi, B. [US/US]; 1 Dukes Court, Morris-
town, NJ 07960 (US). DIORIO, Christopher, Richard
[US/US]; 16 Booth Drive, Campbell Hall, NY 10916 (US).

(74) Agent: KODROFF, Cathy, A.; Howson And Howson,
501 Office Center Drive, Suite 210, Fort Washington, PA
19034 (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, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP,
KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,
NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC,
SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

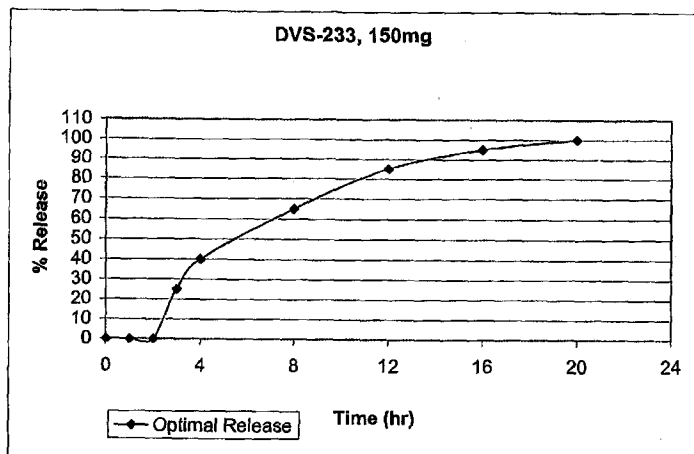
— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

(88) Date of publication of the international search report:

21 June 2007

[Continued on next page]

(54) Title: HIGHLY BIOAVAILABLE ORAL DELAYED RELEASE DOSAGE FORMS OF O-DESMETHYLVENLAFAXINE
SUCCINATE



(57) Abstract: An oral, highly bioavailable unit dosage form of O-desmethylvenlafaxine succinate (DVS) having a delayed release of at least about one hour and a sustained release over multiple hours to provide a total release of greater than about 85 % within about 12 to about 14 hours is described. In one embodiment, the superbioavailable DVS composition has a delayed release of about two hours and a total release of greater than about 95 % within about 12 to about 14 hours. Use of the formulation in treating depression and reducing the gastrointestinal side-effects of O-desmethylvenlafaxine (ODV) is also described.

WO 2007/011619 A3

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
25 January 2007 (25.01.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/011619 A2

- (51) International Patent Classification: Not classified
- (21) International Application Number: PCT/US2006/027106
- (22) International Filing Date: 13 July 2006 (13.07.2006)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/699,623 15 July 2005 (15.07.2005) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): **WYETH**
[US/US]; Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): **SHAH, Syed, M.**
[US/US]; 1 Ora Court, East Hanover, NJ 07936 (US).
FAWZI, Mahdi, B. [US/US]; 1 Dukes Court, Morristown, NJ 07960 (US). **DIORIO, Christopher, Richard**
[US/US]; 16 Booth Drive, Campbell Hall, NY 10916 (US).
- (74) Agent: **KODROFF, Cathy, A.**; Howson And Howson,
501 Office Center Drive, Suite 210, Fort Washington, PA
19034 (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, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:**
— without international search report and to be republished upon receipt of that report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: HIGHLY BIOAVAILABLE ORAL DELAYED RELEASE DOSAGE FORMS OF O-DESMETHYLVENLAFAXINE SUCCINATE

(57) Abstract: An oral, highly bioavailable unit dosage form of O-desmethylvenlafaxine succinate (DVS) having a delayed release of at least about one hour and a sustained release over multiple hours to provide a total release of greater than about 85 % within about 12 to about 14 hours is described. In one embodiment, the superbioavailable DVS composition has a delayed release of about two hours and a total release of greater than about 95 % within about 12 to about 14 hours. Use of the formulation in treating depression and reducing the gastrointestinal side-effects of O-desmethylvenlafaxine (ODV) is also described.

WO 2007/011619 A2

HIGHLY BIOAVAILABLE ORAL DELAYED RELEASE DOSAGE FORMS OF O-DESMETHYLVENLAFAXINE SUCCINATE

The invention relates to an oral, highly bioavailable dosage form of O-desmethylenlafaxine succinate, and to its use in treating depression and reducing the side-effects of O-desmethylenlafaxine.

5 BACKGROUND OF THE APPLICATION

O-desmethylenlafaxine (ODV), the major metabolite of venlafaxine, selectively blocks the reuptake of serotonin and norepinephrine. Klamerus, 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-desmethylenlafaxine, chemically named 1-[2-(dimethylamino)-1-(4-phenol)ethyl]-
10 cyclohexanol, was exemplified as a fumarate salt in U.S. Pat. No. 4,535,186.

However, the fumarate salt of O-desmethylenlafaxine has unsuitable physicochemical and permeability characteristics. O-desmethylenlafaxine is also exemplified as a free base in International Patent Publication No. WO 00/32555.

15 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
20 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

25 The present invention provides oral delayed release dosage units composed of ODV succinate, termed herein DVS, and an enteric coat in the range of about 10 to 20

wt% of the dosage unit. These oral delayed release dosage units enhance bioavailability, reduce undesirable side effects, and reduce variability in plasma.

Advantageously, in one embodiment, the compositions of the invention enhance the bioavailability of ODV succinate by deferring release of most of the
5 ODV succinate until such time as the formulation is in the ileum and small intestine, while minimizing colonic release. Further, compositions described herein provide sustained release over a period of at least 8 hours, while providing at least about 85% total release within 12 hours of the oral dosage unit being taken orally.

These and other advantages of the invention will be readily apparent from the
10 following detailed description of the invention.

BRIEF DESCRIPTION OF THE FIGURES

Fig. 1 provides a chart showing the release profile of a superbioavailable 150 mg DVS oral dosage unit of the invention.

15

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention provides an oral, highly bioavailable, dosage unit of DVS. These sustained release formulations lower the incidence of side effects, including nausea, emesis, and irritable bowel syndrome. Without wishing to be
20 bound by theory, it is believed that these side-effects are avoided by by-passing release in the upper GI tract and providing release in the lower GI tract. Further, use of the superbioavailable DVS provided herein is believed to result in reduced patient variability in plasma exposure.

Advantageously, in one embodiment, the superbioavailable DVS formulation
25 of the invention comprises DVS in an oral dosage unit having a delayed release of at least about one hour and a sustained release over multiple hours to provide a total release of greater than about 85% within about 12 to about 14 hours. In one embodiment, the superbioavailable sustained release DVS formulation has a delayed release of about two hours and a total release of greater than about 95% within about
30 12 to about 14 hours.

10
2007-01-16

In one embodiment, the DVS oral dosing units of the invention are composed, at a minimum, of a core containing DVS, and one or more pharmaceutically acceptable excipients. Suitably, the core contains about 40 wt% to about 60 wt% DVS, about 45 to 55 wt%, or about 47 to 52 wt%, of the total oral dosing unit. The
5 core containing the DVS may be in a sustained release formulation or other suitable cores as are described in greater detail below may be selected. In one embodiment, a delay release coat and/or an enteric coat are provided over the core.

The delay release coat and/or an enteric coat (rate-controlling film) can be applied to the DVS core directly, or there may be intermediate coating layers located
10 between the DVS core and any over coats. Optionally, a further seal or top coat may be located outside the enteric coat.

DVS is prepared as described in US Patent 6,673,838, which is incorporated by reference herein. In other embodiments, the DVS can range from about 20% w/w to about 75 wt % w/w, 25 wt% to about 50 wt%, from about 30 wt % to about 45 wt
15 %, or from about 35 wt % to about 55 wt %, based upon 100% weight of the core. Suitably, the DVS can range from about 10 % w/w to about 70 % w/w of the total oral dosage unit, and preferably, about 40 to about 60 wt%, and more preferably, about 50 to about 55 wt% of the total weight of the oral dosage unit.

In one embodiment, the core contains about 25 wt% to about 30 wt %
20 microcrystalline cellulose. In other embodiments, the core may contain another binder or additional binders, or further excipients such as diluents, fillers, glidants, anti-adherents, and adjuvants to provide a total amount of excipients in the core of about 25 wt % to about 80 wt % w/w of the core.

For example, when present, one or more binder/fillers and/or diluents can each
25 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
30 percentages can be adjusted as needed or desired by one of skill in the art.

In one embodiment, the filler/binder is water insoluble. The filler/binder may be selected from among known fillers/binders, including, *e.g.*, cellulose, and povidone, among others. In one embodiment, the filler/binder is selected from among microcrystalline cellulose, crospovidone, and mixtures thereof. Other suitable
5 fillers/binders, including those that are water soluble or partially water soluble may be used in combination with water insoluble fillers/binders, as needed.

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.

10 In one embodiment, the DVS core is provided with further layers that provide 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
15 (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.

20 Thus, in one embodiment, the formulation of the invention contains one or more coatings over the DVS core. In still other embodiments, the core can contain a non-functional seal coating (*i.e.*, a coat which does not affect release rate) and a functional second coating.

In one embodiment, an initial seal coat can be applied directly to the core.
25 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
30 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.

12
The 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. Approximately 200 grams of the dried pellet cores are charged into the unit. The Opadry® Clear seal coat is applied with an
5 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.

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 core. In another
10 embodiment, a commercially available seal coat containing HPMC, among other inert components, is utilized. One such commercially available seal coat is Opadry® Clear (Colorcon, Inc.).

In one embodiment, the oral dosage unit contains a further release or “delay” coating layer. This release coating layer may be applied over an initial seal coat or
15 directly over a core.

In one embodiment, the release coat is a controlled release coating layer which contains an ethylcellulose-based product. An example of one suitable ethylcellulose-based product is an aqueous ethylcellulose dispersion (25% solids). One such product is commercially available as Surelease® product (Colorcon, Inc.). In one
20 embodiment, a solution of an aqueous ethylcellulose (25% solids) 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 core. In another embodiment, the controlled release coat contains both an ethylcellulose-based product and hypomellose. Optionally, hypomellose, *e.g.*, in an amount of about 5 to 15% by weight, and preferably, about 10% by weight, is
25 mixed with the ethylcellulose dispersion, to form the coat solution. Thus, such the ethylcellulose may be about 85% to about 95%, by weight, or in embodiment, about 90% by weight, of the coat solution. Upon drying under suitable conditions, the total controlled release 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 core.

30 In one embodiment, the oral dosage unit contains an enteric coat, which can provide an initial “delay”. In certain embodiments, the enteric coat may delay release

for as much as about 30 minutes to two hours. The enteric coat may be applied over the controlled release coat, over an initial seal coat, or directly over a core.

The enteric coat may contain, *e.g.*, polymethacrylates, hypomellose, and ethylcellulose, or a combination thereof.

5 In one embodiment, the enteric coat contains a product which is a copolymer of methacrylic acid and methacrylates, such as the commercially available Eudragit® L 30 K55 (Röhm GmbH & Co. KG). Suitably, this enteric coat is applied such that it coats the core in an amount of about 10 wt % to 20 wt %, or about 12 wt % to about 17 wt %, or about 15.5 wt % to 16.5 wt % of the uncoated or initially-coated core.

10 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 7 wt % to about 9 wt% of a 30 wt% dispersion of Eudragit® L 30 D55 coating; about 4 wt% to about 5 wt % /w talc, about 0.7 wt% to about 1 wt % triethyl citrate; a pH adjuster such as sodium hydroxide and water.

15 The enteric coat can be applied directly to the uncoated spheroid core, *i.e.*, the uncoated core, 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 are dried
20 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 DVS formulations into a suitable packaging unit. Suitably, this final seal coat is composed of HPMC and
25 water, upon drying, is less than about 1 wt% of the total, coated oral dosage unit.

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

II. Formulations/Kits/Methods of delivery

In another embodiment, the present invention provides products containing the DVS formulations of the invention.

In one embodiment, the DVS formulations are packaged for use by the patient
5 or his caregiver. For example, the formulations 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 DVS formulations are suspended in a
10 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 DVS formulations are filled in capsules, caplets or the like for oral delivery.

15 In another embodiment, the present invention provides for the use of the formulations described herein 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.

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

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

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

In still a further embodiment, the invention provides method of treating a
30 subject in need thereof by administering an effective dose of the formulations of the invention. The formulations of the invention are useful in treatment of depression,

15
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
5 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
10 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.

Suitably, the formulations of the invention can reduce the gastrointestinal side-
15 effects of venlafaxine in a subject undergoing treatment therewith comprising
administering to the patient a formulation of the invention. Without wishing to be
bound by theory, it is anticipated that providing an oral dosage unit as described
herein having a core of the sustained release formulation described herein will result
20 in a composition of the invention which enhances the bioavailability of DVS by
deferring release of most of the DVS until such time as the formulation is in the ileum
and small intestine, while minimizing colonic release. Such a composition is
anticipated to have a delayed release of at least about one hour and a sustained release
over multiple hours to provide a total release of greater than about 85% within about
12 to about 14 hours. It is also anticipated that providing a pelleted oral dosage unit
25 of the invention will provide low levels of variability (if any) in plasma exposure and
will provide low incidences of nausea and associated side effects.

An effective amount of the oral dosage units of the invention is an amount
sufficient to prevent, inhibit, or alleviate one or more symptoms of the
aforementioned conditions. The dosage amount useful to treat, prevent, inhibit or
30 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 general the recommended daily dose range for the conditions described herein lies within the range of 10 mg to about 1000 mg ODV per day and more preferably within the range of about 37.5 mg to about 300 mg/day and still more preferably from about 50 mg to about 200 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 (ODV) and is adjusted accordingly for the succinate salt (DVS). For example, a 100 mg ODV strength oral dosage unit of the formulation typically contains about 152 mg of DVS-233. In another example, a 150 mg ODV strength oral dosage unit of the invention typically contains about 228 mg of DVS-233. In managing the patient, it 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.

DVS may also be provided in combination with other active agents including, *e.g.*, venlafaxine. The dosage of venlafaxine is 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 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 oral dosage unit of the invention may be formulated together with the oral dosage unit of the invention, or delivered separately.

Any suitable route of administration can be employed for providing the patient with an effective amount of DVS. 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 routes of administration include oral, transdermal and mucosal.

DVS 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 carriers and excipients include, but are not limited to, those described in Remington's, The Science and Practice of

17
Pharmacy, (Gennaro, A. R., ed., 19th 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 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 may also include venlafaxine or a salt thereof as discussed above.

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

Example 1: 2% Surelease (Ethylcellulose dispersion)

Ingredient	mg / capsule (150mg ODV dosage)
Pellet Core:	
DVS-233	227.62
Microcrystalline cellulose	97.55
Seal Coat:	
Opadry Clear	6.50
Release Coat:	
Ethylcellulose dispersion (NF)	6.50
Enteric Coat:	
Eudragit L30-D55	71.77
Triethyl Citrate	2.15
Sodium Hydroxide	3.23
Talc	10.64
Water*	NA

*Does not appear in final formula

Example 2: 3% Surelease (Ethylcellulose dispersion)

Ingredient	mg / capsule (150mg ODV dosage)
Pellet Core:	
DVS-233	227.62
Microcrystalline cellulose	97.55
Seal Coat:	
Opadry Clear	6.50
Release Coat:	
Ethylcellulose dispersion (NF)	9.75
Enteric Coat:	
Eudragit L30-D55	71.77
Triethyl Citrate	2.15
Sodium Hydroxide	3.23
Talc	10.64
Water*	NA

*Does not appear in final formula

5

Example 3: Enteric Coated Capsule with Hypromellose/Microcrystalline cellulose pellet core

Ingredient	mg / capsule (150mg ODV dosage)
Pellet Core:	
DVS-233	227.62
Microcrystalline cellulose	97.55
Hypromellose	65.0
Seal Coat:	
Opadry Clear	6.50
Enteric Coat:	
Eudragit L30-D55	71.77
Triethyl Citrate	2.15
Sodium Hydroxide	3.23
Talc	10.64
Water*	NA

*Does not appear in final formula

10

0000/5

This formula is anticipated to have a release of greater than 85% of its content, *in vivo*, within 12 hours of the product being taken orally after a 2 hour lag period and with about 100% release within 20 hours.

5 Example 4: Superbioavailable Formulations with Hypromellose/microcrystalline cellulose in core and without Enteric Coat

A. Capsule Dosage Unit with Pellet Core and Delay Coat

Ingredient	mg / capsule (150mg ODV dosage)
Pellet Core:	
DVS-233	227.62
Microcrystalline cellulose	97.55
Hypromellose	65.0
Seal Coat:	
Opadry Clear	6.50
"Delay" Coat:	
Surelease® ethylcellulose dispersion	27.0
Hypomellose	3.0
Water*	NA

10 *Does not appear in final formula

B. Tablet Dosage Unit with Delay Coat

Ingredient	mg / tablet (150mg ODV dosage)
Tablet Core:	
DVS-233	227.62
Hypromellose	135.00
Microcrystalline cellulose	62.00
Talc	18.00
magnesium stearate	7.00
"Delay" Coat:	
Surelease® ethylcellulose dispersion	27.0

Hypomellose	3.0
Water*	NA

C. *Tablet Core with Enteric Coat*

Ingredient	mg / tablet (150mg ODV dosage)
Tablet Core:	
DVS-233	227.62
Hypromellose	135.00
Microcrystalline cellulose	62.00
Talc	18.00
magnesium stearate	7.00
Enteric ("delay")Coat:	
Eudragit L30-D55	71.77
Triethyl Citrate	2.15
Sodium Hydroxide	3.23
Talc	10.64

5

EXAMPLE 5 – BIOAVAILABILITY STUDIES

10 The compositions of the invention are designed to enhance the bioavailability of DVS by deferring release of most of the DVS until such time as the formulation is in the ileum and small intestine, while minimizing colonic release.

This example describes a study performed to assess the absolute bioavailability of an exemplary sustained release desvenlafaxine succinate (DVS-SR) formulation and the pharmacokinetics of desvenlafaxine (DV) in 15 healthy subjects.

In one embodiment the present invention provides an oral dosage unit composed of a core of the following sustained release DVS formulation having an enteric coat. In another embodiment, the invention provides an oral dosage unit comprising a delay release coat over a core composed of the following 20 sustained release DVS formulation.

100 MG ODV STRENGTH DVS-233 SR TABLETS		
100 mg		
Ingredient	mg/Tablet	% w/w
DVS-233	151.74	44.63
Succinate Monohydrate	(100.0) ^a	
Hydroxypropyl Methylcellulose 2208 Usp, 100,000 Cr (Methocel, K100 M Premium Cr) (Intra-Granular)	170.00	50.00
Microcrystalline Cellulose Nf (Avicel Ph200)	7.20	2.11
Talc Usp, Luzenac Pharma	7.65	2.25
Magnesium Stearate Nf/Ep (Vegetable Grade)	3.40	1.00
Totals	340	100
PURIFIED WATER		
USP/BP/Ep ^b		

a: As base (Theory = 65.9% as base).
b: Used in processing – does not appear in final product.

In this single-dose, open label, two period crossover study, subjects were randomized to receive either a 1 x 100 mg oral tablet of DVS-SR as described in the table above or a single 50 mg/1 hr intravenous infusion of desvenlafaxine succinate (DVS) in 0.9% saline in each period. Plasma was assayed for the total racemic mixture (R+S) and ratio (R/S) of DV. The absolute bioavailability was calculated from oral and IV AUC values of the racemic mixture of DVS.

A total of 14 subjects were enrolled and completed the study. DVS-SR was generally well tolerated. There were no clinically important changes in routine laboratory tests, vital signs measurements, and ECGs. The 50 mg IV formulation had a higher C_{max}(232 ng/mL) than the 100 mg oral formulation (160 ng/mL). The half-lives were similar, ranging from 14-15 hours, and the 100 mg oral formulation of DVS-SR had a higher overall exposure (AUC_{oral} 3996 vs. AUC_{IV} 2443 ng*h/mL). The absolute bioavailability of the oral formulation was 80.5%. The R and S enantiomers were approximately

equivalent to each other throughout the concentration profiles for both the IV and oral formulations.

DVS-SR provided good oral bioavailability (80.5%) and an evenly balanced enantiomeric ratio.

5

EXAMPLE 6 – BIOAVAILABILITY STUDY IN CANINES

The DVS-233 formula of Example 1 was formulated in a capsule. This “prototype” DVS-233 capsule was compared in a bioavailability study in dogs to a DVS-233 SR tablet having a formulation of the table in Example 5, which lacks a delay or enteric coating. Six female dogs were assigned to this study. The prototype capsule and SR tablet were administered as a single oral dose to each dog in a crossover design, approximately 30 minutes after being fed. Blood samples were drawn at 0 (predose), 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 and 24 hours after dosing, plasma was separated and assayed for O-desmethylvenlafaxine (ODV) content. The pharmacokinetic parameter ($AUC_{0-\infty}$) was determined for each dog and descriptive statistics were calculated. The prototype capsule provided approximately 20% higher total exposure indicating higher bioavailability.

The present invention is not to be limited in scope by the specific embodiments described herein. Various modifications to these embodiments will be 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 specification and a reference, the language of the disclosure made herein controls.

23
2007/011619

CLAIMS:

1. A superbioavailable DVS (O-desmethylvenlafaxine succinate) sustained release composition comprising a core containing at least DVS and a water insoluble filler in an oral dosage unit having a delayed release of at least about one hour and a sustained release over multiple hours to provide a total release of greater than about 85% within about 12 to about 14 hours.
2. The superbioavailable DVS composition according to claim 1, having a delayed release of about two hours and a total release of greater than about 95% within about 12 to about 14 hours.
3. The superbioavailable DVS composition according to claim 1 or claim 2, wherein said oral dosage unit further comprises a controlled release coat comprising ethylcellulose.
4. The superbioavailable DVS composition according to claim 3, wherein said controlled release coat further comprises about 10% by weight hypomellose, based on the weight of the controlled release coat.
5. The superbioavailable DVS composition according to claim 3 or claim 4, wherein said controlled release coat comprises about 90% by weight of an ethylcellulose dispersion, based on the weight of the controlled release coat.
6. The superbioavailable DVS composition according to any of claims 3 to 5, wherein said controlled release coat consists of about 5 to 20% by weight of the oral dosage unit.
7. The superbioavailable DVS composition according to any of claims 3 to 6, wherein the core comprises DVS and microcrystalline cellulose, and the oral dosage unit further comprises a controlled release coat and an enteric coat.

000004

8. The superbioavailable DVS composition according to any of claims 3 to 7, further comprising a seal coat between the core and the controlled release coat.

9. The superbioavailable DVS composition according to any of claims 1 to 8, wherein the core comprises DVS, microcrystalline cellulose and a matrix forming polymer, and the oral dosage unit further comprises an enteric coat.

10. The superbioavailable DVS composition according to claim 9, wherein the matrix forming polymer is hypomellose.

11. The superbioavailable DVS composition according to claim 9 or 10, wherein the core further comprises talc.

12. The superbioavailable DVS composition according to any of claims 1 to 11, wherein the core comprises:

DVS	about 44 to 46 wt%
Hypomellose	about 12 to 14 wt%
Microcrystalline cellulose	about 21 to 22 wt%
Talc	about 2 to 4 wt%
Lubricant	about 1%, of the total oral dosage

unit.

13. The superbioavailable DVS composition according to any of claims 1 to 11, wherein DVS comprises 40 to 60 wt% of the oral dosage unit.

14. The superbioavailable DVS composition according to any of claims 1 to 13, wherein the oral dosage unit comprises ODV in the range of 37.5 mg to 300mg.

15. The superbioavailable DVS composition according to claim 14 wherein the oral dosage unit is a 200 mg ODV strength dosage unit.

16. The superbioavailable DVS composition according to claim 14, wherein the oral dosage unit is a 150 mg ODV strength dosage unit.

17. The superbioavailable DVS composition according to claim 14, wherein the oral dosage unit is a 100 mg ODV strength dosage unit.

18. The superbioavailable DVS composition according to claim 14, wherein the oral dosage unit is a 50 mg ODV strength dosage unit.

19. The superbioavailable DVS composition according to any of claims 7 to 18, wherein the enteric coat comprises 10 to 20% by weight of the oral dosage unit.

20. The superbioavailable DVS composition according to any of claims 7 to 19, wherein the enteric coat comprises a methacrylic acid co-polymer, triethyl citrate, sodium hydroxide and talc.

21. The superbioavailable DVS composition according to any of claims 7 to 20, wherein the enteric coat comprises

Eudragit L30D-55	about 7 to 9 wt%
Triethyl citrate	about 0.7 to 1 wt%
Sodium hydroxide	about 1 to 1.5 wt%
Talc	about 4 to 5 wt%, of the oral dosage unit.

22. Use of a superbioavailable DVS composition according to any of claims 1 to 21 in preparing a medicament.

23. A method for treating depression in a subject in need thereof, comprising administering to the patient a composition comprising a superbioavailable DVS composition according to any of claims 1 to 21.

24. A method for reducing the gastrointestinal side-effects of desvenlafaxine in a subject undergoing treatment therewith comprising administering to the patient a composition comprising a superbioavailable DVS composition according to any of claims 1 to 21.

25. The method according to claim 24, wherein the gastrointestinal side-effects are nausea and vomiting.

26. A pharmaceutical pack comprising a container having a superbioavailable DVS composition according to any of claims 1 to 21.

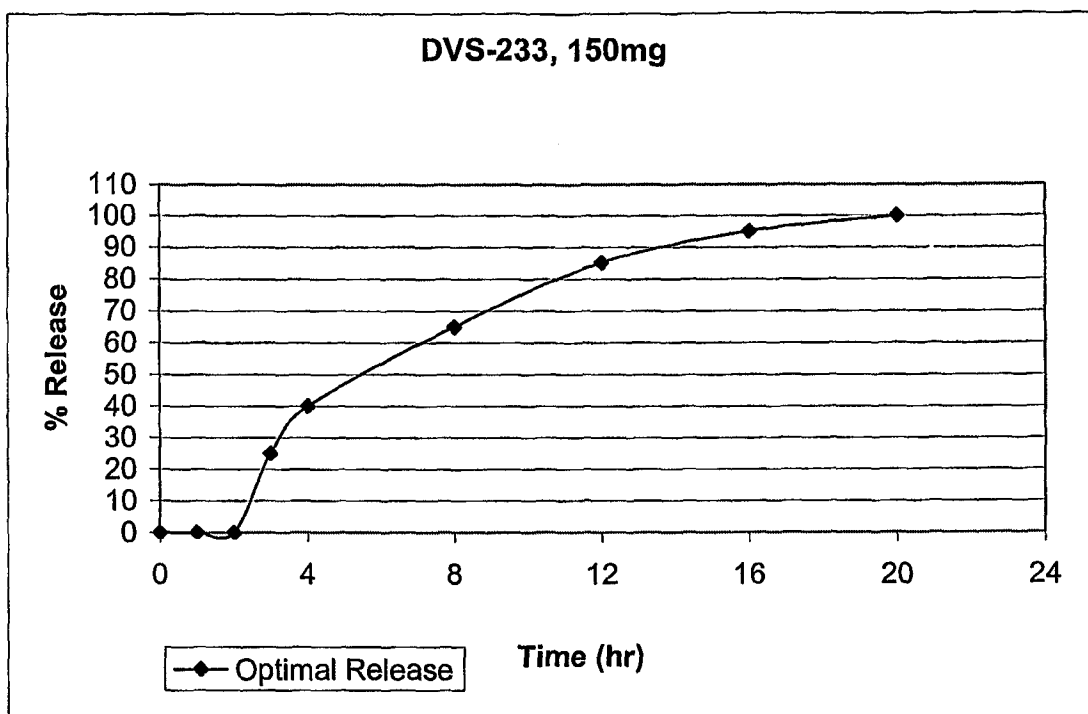


Fig. 1

FORMAS DE DOSIFICACIÓN DE LIBERACIÓN RETARDADA ORALES**ALTAMENTE BIODISPONIBLES DE SUCCINATO DE O-****DESMETILVENLAFAXINA**

La invención se relaciona con una forma de dosificación
altamente biodisponible, oral de succinato de O-
desmetilvenlafaxina, y con su uso en el tratamiento de la
depresión y reducción de efectos colaterales de O-
5 desmetilvenlafaxina.

ANTECEDENTES DE LA SOLICITUD

La O-desmetilvenlafaxina (ODV), el metabolito principal
10 de venlafaxina, bloquea selectivamente la retoma de
serotonina y norepinefrina. Klamerus, 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). La O-
15 desmetilvenlafaxina, químicamente denominada 1-[2-
(dimetilamino)-1-(4-fenol)etil]-ciclohexanol, se ejemplifica
como una sal de fumarato en la Patente U.S. No. 4,535,186.
Sin embargo, la sal de fumarato de O-desmetilvenlafaxina
tiene características fisicoquímicas y de permeabilidad
20 inadecuadas. La O-desmetilvenlafaxina también se ejemplifica
como una base libre en la Publicación de Patente
Internacional No. WO 00/32555.

La forma de succinato de la ODV se ha descrito [Patente U.S. No. 6,673,838]. La forma de monohidrato de succinato de ODV se ha incorporado en un comprimido de hidrogel de liberación extendida, que reduce los efectos adversos tales como náusea, vómito, diarrea, y dolor abdominal. Se han descrito las formulaciones que describen el uso de hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) como la matriz de hidrogel [WO 02/064543 A2].

Sin embargo, se han observado los efectos de la formulación de hidrogel por ser variables cuando el comprimido de hidrogel ODV se suministra con alimento.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona unidades de dosificación de liberación retardada compuestas de succinato ODV, denominado aquí DVS, y un recubrimiento entérico en el rango de aproximadamente 10 a 20% en peso de la unidad de dosificación. Estas unidades de dosificación de liberación retardada orales mejoran la biodisponibilidad, reducen los efectos colaterales indeseados, y reducen la variabilidad en plasma.

Ventajosamente, en una modalidad, las composiciones de la invención mejoran la biodisponibilidad del succinato ODV al diferir la liberación de la mayoría del succinato ODV hasta que la formulación esté en el íleo y el intestino

delgado, mientras que minimiza la liberación colónica. Adicionalmente, las composiciones descritas aquí proporcionan liberación sostenida durante un periodo de por lo menos 8 horas, mientras que suministra por lo menos aproximadamente 5 85% de liberación total dentro de las 12 horas de la unidad de dosificación oral que está siendo tomada oralmente.

Estas y otras ventajas de la invención serán fácilmente evidentes a partir de la siguiente descripción detallada de la invención. 10

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La figura 1 proporciona un diagrama que muestra un perfil de liberación de una unidad de dosificación oral de 15 DVS de 150 mg superbiodisponible de la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

20 La presente invención proporciona una unidad de dosificación oral, altamente biodisponible, de DVS. Estas formulaciones de liberación sostenida reducen la incidencia de los efectos colaterales, que incluyen náusea, vómito, y síndrome del intestino irritable. Sin desear estar unido por 25 la teoría, se cree que estos efectos colaterales se evitan al eludir la liberación en el tracto GI superior y proporcionar la liberación en el tracto GI inferior. Adicionalmente, el uso de los DVS superbiodisponibles proporcionados aquí se

considera que resultan en variabilidad del paciente reducida en esta exposición al plasma.

Ventajosamente, en una modalidad, la formulación DVS
5 superbiodisponible de la invención comprende DVS en una
unidad de dosificación oral que tiene una liberación
retardada de por lo menos aproximadamente una hora y una
liberación sostenida durante múltiples horas para
proporcionar una liberación total de más de aproximadamente
10 85% dentro de aproximadamente 12 a aproximadamente 14 horas.
En una modalidad, la formulación DVS de liberación sostenida
superbiodisponible tiene una liberación retardada de
aproximadamente dos horas y una liberación total de más de
95% dentro de aproximadamente 12 a aproximadamente 14 horas.

15

En una modalidad, las unidades de dosificación oral DVS
de la invención se componen, en un mínimo, de un núcleo que
contiene DVS, y uno o más excipientes farmacéuticamente
aceptables. De manera adecuada, el núcleo contiene
20 aproximadamente 40% en peso a aproximadamente 60% en peso de
DVS, aproximadamente 45 a 55% en peso, o aproximadamente 47 a
52% en peso, de la unidad de dosificación oral total. El
núcleo que contiene el DVS puede estar en una formulación de
liberación sostenida o se pueden seleccionar otros núcleos
25 adecuados como se describe en más detalle. En una modalidad,
un recubrimiento de liberación retardada y/o un recubrimiento
entérico se proporcionan sobre el núcleo.

El recubrimiento de liberación retardada y/o un recubrimiento entérico (película de control de velocidad) se puede aplicar al núcleo DVS directamente, o puede haber capas de recubrimiento intermedias ubicadas entre el núcleo del DVS y cualquier otro recubrimiento. Opcionalmente, un recubrimiento superior o sello adicional se puede ubicar en la parte externa del recubrimiento entérico.

El DVS se prepara como se describe en la Patente US 6,673,838, que se incorpora aquí como referencia. En otras modalidades, el DVS puede variar de aproximadamente 20% p/p a aproximadamente 75 % p/p, 25% en peso a aproximadamente 50% en peso, de aproximadamente 30% en peso a aproximadamente 45% en peso, o de aproximadamente 35% en peso a aproximadamente 55% en peso, basado en el 100% en peso del núcleo. De manera adecuada, el DVS puede variar de aproximadamente 10% p/p a aproximadamente 70% p/p de la unidad de dosificación oral total, y preferiblemente, aproximadamente 40 a aproximadamente 60% en peso, y más preferiblemente, aproximadamente 50 a aproximadamente 55% en peso del peso total de la unidad de dosificación oral.

En una modalidad, el núcleo contiene aproximadamente 25% en peso a aproximadamente 30% en peso celulosa microcristalina. En otras modalidades, el núcleo puede contener otro ligador o ligadores adicionales, o excipientes adicionales tales como diluyentes, llenadores, aglomerantes, antiadherentes, y adyuvantes para proporcionar una cantidad

total de excipientes en el núcleo de aproximadamente 25% en peso a aproximadamente 80% p/p del núcleo.

Por ejemplo, cuando están presentes, uno o más
5 ligadores/llenadores y/o diluyentes cada uno puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 15% p/p a aproximadamente 80% p/p, o aproximadamente 20% p/p a aproximadamente 70% p/p, o aproximadamente 25% p/p a aproximadamente 45% p/p, o aproximadamente 30% p/p a
10 aproximadamente 42% p/p de la forma de dosificación no cubierta. La cantidad total de ajustador del pH en la formulación puede variar de aproximadamente 0.1% p/p a aproximadamente 10% p/p del núcleo, o aproximadamente 1% p/p a aproximadamente 8% p/p, o aproximadamente 3% p/p a
15 aproximadamente 7% p/p. Sin embargo, estos porcentajes se pueden ajustar según se necesite o desee por el experto en la técnica.

En una modalidad, el llenador/ligador es insoluble en
20 agua. El llenador/ligador se puede seleccionar de entre llenadores/ligadores conocidos, que incluyen, por ejemplo, celulosa, y povidona, entre otros. En una modalidad, el llenador/ligador se selecciona de entre celulosa microcristalina, crospovidona, y mezclas de estos. Otros
25 llenadores/ligadores adecuados incluyen aquellos que son solubles en agua o parcialmente solubles en agua que se puede utilizar en combinación con llenadores/ligadores insolubles en agua, según se necesite.

Los ajustadores del pH adecuado incluyen por ejemplo, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de litio, entre otros. Todavía otros
5 componentes adecuados serán fácilmente evidentes para el experto en la técnica.

En una modalidad, el núcleo de DVS se proporciona con capas adicionales que proporcionan una formulación de
10 liberación sostenida que contienen componentes que controlan la velocidad de liberación. Típicamente, tales componentes que controlan la velocidad de liberación son polímeros que controlan la velocidad de liberación seleccionados de entre polímeros hidrófilos y polímeros plastificados inertes. Los
15 polímeros hidrófilos que controlan la velocidad de liberación adecuados incluyen, sin limitación, alcohol polivinílico (PVA), hipomelosa y mezclas de estos. Ejemplos de polímeros "plásticos" inertes o insolubles adecuados incluyen, sin limitación, uno más polimetacrilatos (es decir, polímero
20 Eudragit®). Otros materiales de polímero que controlan la velocidad de liberación adecuados incluyen, por ejemplo, celulosas hidroxialquilo, óxidos de poli (etileno), celulosas de alquilo, carboximetil celulosas, derivados hidrófilos de celulosa, y polietilenglicol.

25

Así, en una modalidad, la formulación de la invención contiene uno o más recubrimientos sobre el núcleo DVS. En todavía otras modalidades, el núcleo puede contener un

recubrimiento de sello no funcional (es decir, un recubrimiento que no afecta la velocidad de liberación) y un segundo recubrimiento funcional.

5 En una modalidad, se puede aplicar un recubrimiento de sello inicial directamente al núcleo. Aunque los componentes de este recubrimiento de sello se pueden modificar por el experto en la técnica, el recubrimiento de sello se puede seleccionar entre polímeros adecuados tales como

10 hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), etilcelulosa, alcohol polivinílico, y combinaciones de estos, opcionalmente contienen plastificadores y otros componentes deseables. Un recubrimiento de sello particularmente adecuado contiene HPMC. Por ejemplo, un recubrimiento de sello se puede aplicar

15 como una solución HPMC en una concentración de aproximadamente de 3% p/p a 25% p/p, o aproximadamente de 5% p/p a aproximadamente 7.5% p/p.

El recubrimiento de sello inicial se puede aplicar en

20 una máquina de lecho fluido, por ejemplo, por rociado. En una modalidad, un aparato de lecho fluido Aeromatic Strea™ se ajusta con una columna Wuster y sistema de boquilla de aerosol inferior. Aproximadamente 200 gramos de núcleos de glóbulos secos se cargan en la unidad. El recubrimiento de

25 sello Opadry® Clear se aplica con una temperatura de entrada de aproximadamente 50° C a 60° C, una velocidad de aerosol de solución de recubrimiento de 5 a 10 gramos/minuto, presión de

36
atomización de 1 a 2 bar. La temperatura de producto deseado es 35° C a 45° C, y preferiblemente 38° C a 43° C.

Luego de secado, bajo condiciones adecuadas, el
5 recubrimiento de sello inicial está en el rango de aproximadamente de 1% p/p a aproximadamente de 3% p/p, o aproximadamente de 2% p/p, del núcleo no cubierto. En otra modalidad, se utiliza un recubrimiento de sello disponible comercialmente que contiene HPMC, entre otros componentes
10 inertes. Uno de tales recubrimientos de sellos disponibles comercialmente es Opadry® Clear (Colorcon, Inc.).

En una modalidad, la unidad de dosificación oral contiene una liberación adicional o capa de recubrimiento de
15 "retraso". Esta capa de recubrimiento de liberación se puede aplicar sobre un recubrimiento de sello inicial o directamente sobre un núcleo.

En una modalidad, el recubrimiento de liberación es una
20 capa de recubrimiento de liberación controlada que contiene un producto con basado en etilcelulosa, un ejemplo de un producto basado en etilcelulosa adecuado es una dispersión etilcelulosa acuosa (25% de sólido). Uno de tales productos está disponible comercialmente como producto Surelease®
25 (Colorcon, Inc.). En una modalidad, una solución de una dispersión de etilcelulosa acuosa (25% de sólidos) de aproximadamente 3% p/p a aproximadamente 25% p/p, y preferiblemente aproximadamente 3% a aproximadamente 7%, o

aproximadamente 5% p/p, se aplica al núcleo. En otra modalidad, el recubrimiento de liberación controlado contiene un producto basado en etilcelulosa e hipomelosa. Opcionalmente, la hipomelosa, por ejemplo, en una cantidad de 5 a 15% en peso, y preferiblemente, aproximadamente 10% en peso, se mezcla con la dispersión de etilcelulosa, para formar la solución de recubrimiento. Así, tal etilcelulosa puede ser de aproximadamente 85% a aproximadamente 95%, en peso, o en la modalidad, aproximadamente 90% en peso, de la solución de recubrimiento. Luego de secar bajo condiciones adecuadas, el recubrimiento de liberación controlada total está en el rango de aproximadamente 2% a aproximadamente 5%, o aproximadamente 3% a aproximadamente de 4% p/p del núcleo no cubierto o cubierto inicialmente.

15

En una modalidad, la unidad de dosificación oral contiene un recubrimiento entérico, que puede proporcionar un "retraso" inicial. En ciertas modalidades, el recubrimiento entérico puede retrasar la liberación durante tanto como aproximadamente 30 minutos a dos horas. El recubrimiento entérico se puede aplicar sobre el recubrimiento de liberación controlada, durante un recubrimiento de sello inicial, o directamente sobre un núcleo.

25

El recubrimiento entérico puede contener, por ejemplo, polimetacrilatos, hipomelosa, y etilcelulosa, o una combinación de estos.

38

En una modalidad, el recubrimiento entérico contiene un producto que es un copolímero de ácido metacrílico y metacrilatos, tal como el Eudragit® L 30 K55 disponible comercialmente (Röhm GmbH & Co. KG). De manera adecuada, este

5 recubrimiento entérico se aplica de tal forma que cubra al núcleo en una cantidad de aproximadamente 10% en peso a 20% en peso, o aproximadamente 12% en peso a aproximadamente 17% en peso, o aproximadamente 15.5% en peso a 16.5% en peso del núcleo no recubierto o recubierto inicialmente. En una

10 modalidad, el recubrimiento entérico está compuesto de copolímero Eudragit® L30D-55 (Röhm GmbH & Co. KG), talco, citrato de trietilo, y agua. Más particularmente, el recubrimiento entérico puede contener aproximadamente 7% en peso a aproximadamente 9% en peso de un 30% en peso de

15 dispersión de recubrimiento Eudragit® L 30 D55; aproximadamente 4% en peso a aproximadamente 5% en peso/p de talco, aproximadamente 0.7% en peso a aproximadamente 1% en peso citrato de trietilo; un ajustador de pH tal como hidróxido de sodio; y agua.

20

El recubrimiento entérico se puede aplicar directamente al núcleo esférico no recubierto, es decir, el núcleo no recubierto, o se puede aplicar sobre un recubrimiento de sello inicial. El recubrimiento entérico, como se describió

25 anteriormente, se aplica típicamente en una máquina de lecho fluido. En una modalidad, dispersión de etilcelulosa acuosa Surelease® (25% de sólido) se aplica en una forma similar como el recubrimiento de sello. Después que se aplica el

recubrimiento de etilcelulosa, los glóbulos se secan durante 5 a 10 minutos adicionales. Luego ellos se remueven y se seleccionan a través de un tamiz de malla para remover los aglomerados y las partículas de tamaño mayor.

5

En una modalidad, un recubrimiento de sello final se aplica sobre el recubrimiento entérico y, opcionalmente, se utiliza talco como una etapa final antes de llenar las formulaciones DVS en una unidad de empaque adecuada. De manera adecuada, este recubrimiento de sello final está compuesto de HPMC y agua, luego de secado es de menos de aproximadamente 1% en peso del total, de la unidad de dosis oral recubierta.

15 Las formulaciones descritas aquí se pueden preparar utilizando las técnicas descritas, así como también los métodos conocidos por aquellos expertos en la técnica.

II. Formulaciones/Kits/Métodos de suministro

20

En otra modalidad, la presente invención proporciona productos que contienen las formulaciones DVS de la invención.

25

En una modalidad, las formulaciones DVS se empacan para uso por el paciente o su proveedor de servicios de salud. Por ejemplo, las formulaciones se pueden empacar en una lámina metálica y otro empaque adecuado y es adecuado para mezclar

en un producto alimenticio (por ejemplo, salsa de manzanas o similar) o en una bebida para consumo por el paciente.

En otra modalidad, las formulaciones DVS se suspenden en
5 un líquido de suspensión fisiológicamente compatible. Para composiciones farmacéuticas líquidas orales, los excipientes y portadores farmacéuticos pueden incluir, pero no se limitan a agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, preservantes, agentes colorantes y similares.

10

En aún otra modalidad, las formulaciones DVS se llenan en cápsulas, tabletas o similares para administración oral.

En otra modalidad, la presente invención proporciona el
15 uso de formulaciones descritas aquí en la preparación de medicamentos, que incluyen pero no se limitan a medicamentos útiles en el tratamiento de la depresión, efectos colaterales gastrointestinales de venlafaxina en un sujeto que experimenta tratamiento, y síndrome de intestino irritable.

20

En otra modalidad, la presente invención proporciona el uso de las formulaciones descritas aquí en la preparación de medicamentos para suministro a un paciente geriátrico o pediátrico.

25

En otras modalidades, la presente invención proporciona el uso de las formulaciones descritas aquí en la preparación de unidades de dosificación, que incluyen, pero no se limitan

41
a unidades de dosificación para administración oral, transdérmica, o de mucosa.

También se abarca por una modalidad de la invención
5 paquetes farmacéuticos y kits que comprenden un recipiente, tal como un empaque de lámina metálica u otro recipiente adecuado, que tiene una formulación descrita aquí en forma de dosificación unitaria.

10 En todavía una modalidad adicional, la invención proporciona métodos para tratar un sujeto en necesidad de este al administrar una dosis efectiva de las formulaciones de la invención. Las formulaciones de la invención son útiles en el tratamiento de la depresión, ansiedad, trastornos de
15 pánico, trastornos de ansiedad generalizados, trastornos de estrés post traumático, trastornos disfóricos premenstruales, fibromialgia, agorafobia, trastorno de déficit de atención, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de ansiedad social, autismo, esquizofrenia, obesidad, anorexia nerviosa, bulimia
20 nerviosa, Síndrome Gilles de la Tourette, sofoco vasomotriz, adicción al alcohol y la cocaína, disfunción sexual, trastorno límite de la personalidad, síndrome de fatiga crónica, incontinencia urinaria, dolor, síndrome Shy Drager, síndrome de Raynaud, enfermedad Parkinson, y epilepsia. Estas
25 formulaciones también son útiles para mejorar la cognición o tratar deterioro cognitivo en un paciente, sensación de fumar u otros usos de tabaco en un paciente, tratar amenorrea hipotalámica en una hembra humana deprimida o no deprimida,

reducir la incidencia de náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal, jaqueca, decaimiento vaso-vagal, o trismo que resulta de administración oral de succinato de O-desmetilvenlafaxina.

5

De manera adecuada, las formulaciones de la invención pueden reducir los efectos colaterales gastrointestinales de venlafaxina en un sujeto que experimenta tratamiento que comprende administrar al paciente una formulación de la invención. Sin desear estar unido por la teoría, se anticipa que proporcionar una unidad de dosificación oral como se describe aquí que tiene un núcleo de la formulación de liberación sostenida descrita aquí resultará en una composición de la invención que mejora la biodisponibilidad del DVS al diferir la liberación de la mayoría del DVS hasta que la formulación está en el íleo y el intestino delgado, mientras minimiza la liberación colónica. Tal una composición se anticipa por tener una liberación retardada de por lo menos aproximadamente una hora y una liberación sostenida durante múltiples horas para proporcionar una liberación total de más de aproximadamente 85% dentro de aproximadamente 12 a aproximadamente 14 horas. También se anticipa que proporcionar una unidad de dosificación oral en glóbulos de la invención proporcionará menos niveles de variabilidad (si existe) en exposición la plasma y proporcionará baja incidencia de náusea y efectos colaterales asociados.

43

Una cantidad efectiva de las unidades de dosificación oral de la invención es una cantidad suficiente para evitar, inhibir, o aliviar uno o más síntomas de las afecciones mencionadas anteriormente. La cantidad de dosificación útil para tratar, evitar, inhibir o aliviar cada una de las afecciones mencionadas anteriormente. Variará con la severidad de la afección a ser tratada y la ruta de administración. La dosis, y la frecuencia de dosis también variará de acuerdo con la edad, peso corporal, respuesta e historia médica pasada del paciente humano individual. En general, el rango de dosis diaria recomendada para las afecciones descritas aquí está dentro del rango de 10 mg a aproximadamente 1000 mg ODV por día y más preferiblemente dentro del rango de aproximadamente 37.5 mg a aproximadamente 300 mg/día y aún más preferiblemente de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg/día. En otras modalidades de la invención la dosificación estará en el rango de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 90 mg/día. La dosificación se describe en términos de la base libre (ODV) y se ajusta de acuerdo con esto para la sal de succinato (DVS). Por ejemplo, una unidad de dosificación oral de resistencia ODV de 100 mg de la formulación contiene típicamente aproximadamente 152 mg de DVS-233. En otro ejemplo, una unidad de dosificación oral de resistencia ODV de 150 mg de la invención contiene típicamente aproximadamente 228 mg de DVS-233. En el manejo del paciente, se prefiere generalmente que la terapia se inicie en dosis reducidas y se incrementa si es necesario. La dosificación para los pacientes no

humanos se puede ajustar de acuerdo con el experto en la técnica.

El DVS también se puede proporcionar en combinación con
5 otros agentes activos que incluyen, por ejemplo, venlafaxina.
La dosificación de venlafaxina es preferiblemente
aproximadamente 75 mg a aproximadamente 350 mg/día y más
preferiblemente aproximadamente 75 mg a aproximadamente 225
mg/día. Todavía más preferiblemente la dosificación de
10 venlafaxina es de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 150
mg/día. La proporción de DVS variará de paciente a paciente
dependiendo del índice de respuesta del paciente, pero
generalmente será de por lo menos 6:1 de sal ODV a
venlafaxina. La venlafaxina u otro agente activo suministrado
15 en un régimen con la unidad de dosificación oral de la
invención se pueden formular junto con la unidad de
dosificación oral de la invención, o administrado de forma
separada.

20 Cualquier ruta de administración adecuada se puede
emplear para proporcionar al paciente una cantidad efectiva
de DVS. Por ejemplo, se pueden emplear rutas oral, de mucosa
(por ejemplo, nasal, sublingual, bucal, rectal o vaginal),
parental (por ejemplo, intravenosa o intramuscular),
25 transdérmica, y subcutánea. Las rutas preferidas de
administración incluyen oral, transdérmica y de mucosa.

45

El DVS se puede combinar con un portador farmacéutico o excipiente (por ejemplo, excipientes y portadores farmacéuticamente aceptables) de acuerdo con técnicas de compuestos farmacéuticos convencionales para formar una
5 composición farmacéutica o forma de dosificación. Los excipientes y portadores farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en Remington's, The Science and Practice of Pharmacy, (Gennaro, A.R., ed., 19 edición, 1995, Mack Pub. Co.), que se
10 incorpora aquí como referencia. La frase "farmacéuticamente aceptable" se refiere a composiciones o aditivos que son fisiológicamente tolerables y no producen típicamente una reacción inconveniente similar o alérgica, tal como malestar gástrico, mareo y similares, cuando se administra a un
15 animal, tal como un mamífero (por ejemplo, un humano).

Las composiciones farmacéuticas sólidas orales pueden incluir, pero no se limitan a, almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación,
20 lubricantes, ligadores, y agentes desintegrantes. La composición farmacéutica y la forma de dosificación también pueden incluir venlafaxina o una sal de esta como se discutió anteriormente.

25 Los siguientes ejemplos ilustran las formas de dosificación de ejemplo de la invención, y el uso de estas. Estos ejemplos no son una limitación de la presente invención.

46

Ejemplo 1: 2% de Surelease (dispersión de Etilcelulosa)

Ingrediente	mg/cápsula (dosificación 150 mg de ODV)
Núcleo de Glóbulo:	
DVS-233	227.62
Celulosa microcristalina	97.55
Recubrimiento de Sello:	
Opadry Clear	6.50
Recubrimiento de Liberación:	
Dispersión de etilcelulosa (NF)	6.50
Recubrimiento Entérico:	
Eudragit L30-D55	71.77
Citrato de trietilo	2.15
Hidróxido de sodio	3.23
Talco	10.64
Agua*	NA

*No aparece en la fórmula final

5

Ejemplo 2: 3% de Surelease (Dispersión de etilcelulosa)

Ingrediente	mg/cápsula (dosificación 150 mg de ODV)
Núcleo de Glóbulo:	
DVS-233	227.62
Celulosa microcristalina	97.55
Recubrimiento de Sello:	

47

Opadry Clear	6.50
Recubrimiento de Liberación:	
Dispersión de etilcelulosa (NF)	9.75
Recubrimiento Entérico:	
Eudragit L30-D55	71.77
Citrato de trietilo	2.15
Hidróxido de sodio	3.23
Talco	10.64
Agua*	NA

*No aparece en la fórmula final

Ejemplo 3: Cápsula Recubierta Entérica con Núcleo de Glóbulo de Hipromelosa/Celulosa microcristalina

5

Ingrediente	mg/cápsula (dosificación 150mg de ODV)
Núcleo de Glóbulo:	
DVS-233	227.62
Celulosa microcristalina	97.55
Hipromelosa	65.0
Recubrimiento de Sello:	
Opadry Clear	6.50
Recubrimiento Entérico:	
Eudragit L30-D55	71.77
Citrato de trietilo	2.15
Hidróxido de sodio	3.23
Talco	10.64
Agua*	NA

*No aparece en la fórmula final

48

Esta fórmula se anticipa por tener una liberación mayor del 85% de su contenido, *in vivo*, dentro de 12 horas del producto que se toma oralmente después de un periodo lag de 2
5 hora y con aproximadamente 100% de liberación dentro de 20 horas.

Ejemplo 4: Formulaciones Superbiodisponibles con Hipromelosa/celulosa microcristalina en núcleo y sin
10 Recubrimiento Entérico

A. Unidad de dosificación de Cápsula con Núcleo de Glóbulo y Recubrimiento de Retraso

Ingrediente	mg/cápsula (dosificación 150 mg de ODV)
Núcleo de Glóbulo:	
DVS-233	227.62
Celulosa microcristalina	97.55
Hipromelosa	65.0
Recubrimiento de Sello:	
Opadry Clear	6.50
Recubrimiento de "Retraso":	
dispersión de etilcelulosa	27.0
Surelease®	
Hipomelosa	3.0
Agua*	NA

15 *No aparece en la fórmula final

B. Unidad de Dosificación de Comprimido con
Recubrimiento de Retraso

Ingrediente	mg/comprimido (dosificación 150 mg de ODV)
Núcleo de Comprimido:	
DVS-233	227.62
Hipromelosa	135.00
Celulosa microcristalina	62.00
Talco	18.00
estearato de magnesio	7.00
recubrimiento de "Retraso":	
dispersión de etilcelulosa Surelease®	27.0
Hipomelosa	3.0
Agua*	NA

5

C. Núcleo de Comprimido con Recubrimiento Entérico

Ingrediente	mg/comprimido (dosificación 150 mg de ODV)
Núcleo de Comprimido:	
DVS-233	227.62
Hipromelosa	135.00
Celulosa microcristalina	62.00
Talco	18.00
estearato de magnesio	7.00

Recubrimiento Entérico de ("retraso"):	
Eudragit L30-D55	71.77
Citrato de trietilo	2.15
Hidróxido de sodio	3.23
Talco	10.64

EJEMPLO 5 - ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD

Las composiciones de la invención se diseñan para
5 mejorar la biodisponibilidad del DVS al diferir la liberación
de la mayoría del DVS hasta que la formulación está en el
íleo y el intestino delgado, mientras se minimiza la
liberación colónica.

10 Este ejemplo describe un estudio desarrollado para
evaluar la biodisponibilidad absoluta de una formulación
(DVS-SR) de succinato de desvenlafaxina liberación
sostenida y las farmacocinéticas de desvenlafaxina (DV)
en sujetos saludables.

15

En una modalidad la presente invención proporciona
una unidad de dosificación oral compuesta de un núcleo de
la siguiente formulación de liberación sostenida DVS que
tiene un recubrimiento entérico. En otra modalidad, la
20 invención proporciona una unidad de dosificación oral que
comprende un recubrimiento de liberación retardada sobre

un núcleo compuesto de la siguiente formulación de liberación sostenida DVS.

COMPRIMIDOS SR DVS-233 DE RESISTENCIA ODV 100 MG		
100 mg		
Ingrediente	mg/Comprimido	% p/p
DVS-233	151.74	44.63
Succinato Monohidrato	(100.0) ^a	
Hidroxipropil Metilcelulosa 2208	170.00	50.00
Usp, 100,000 Cr (Methocel, K100 M Premium Cr) (Intra-Granular)		
Celulosa microcristalina Nf	7.20	2.11
(Avicel Ph200)		
Talco Usp, Luzenac Pharma	7.65	2.25
Estearato de magnesio Nf/Ep	3.40	1.00
(Grado Vegetal)		
Totales	340	100
AGUA PURIFICADA USP/BP/Ep ^b		

a: Base as (Teórico= 65.9% como base).

b: Utilizado en procesamiento - no aparece en el producto final.

- 5 En este estudio cruzado de dos periodos, de rótulos a la vista, de dosis única, los sujetos se aleatorizan para recibir un comprimido oral de 1 x 100 mg de DVS-SR como se describe en la tabla anterior o una infusión intravenosa única de 50 mg/1 hr de succinato de
- 10 desvenlafaxina (DVS) en 0.9% de solución salina en cada periodo. El plasma se ensaya para la mezcla racémica total (R+S) y la proporción (R/S) de DV. Se calcula la

biodisponibilidad absoluta de los valores IV AUC y orales de la mezcla racémica de DVS.

Se ingresan al estudio un total de 14 sujetos y se
5 completa el estudio. El DVS-SR es generalmente bien tolerado. No hubo cambios clínicamente importantes en las pruebas de rutina de laboratorio, mediciones de signos vitales, y ECG. La formulación IV de 50 mg tiene un C_{max} mayor (232 ng/mL) que la formulación oral de 100 mg (160
10 ng/mL). La vida media es similar, varía de 14-15 horas, y la formulación oral de 100 mg de DVS-SR tiene una exposición general mayor (AUC_{oral} 3996 versus. AUC_{IV} 2443 ng*h/mL). La biodisponibilidad absoluta de la formulación oral es 80.5%. Los enantiómeros R y S son aproximadamente
15 equivalentes el uno al otro durante los perfiles de concentración para las formulaciones orales IV.

El DVS-SR proporciona buena biodisponibilidad oral (80.5%) y una proporción enantiomérica balanceada
20 uniformemente.

EJEMPLO 6 - ESTUDIO DE BIODISPONIBILIDAD EN CANINOS

La fórmula DVS-233 del Ejemplo 1 se formula en una
25 cápsula. Este cápsula DVS-233 "prototipo" se compara en un estudio de biodisponibilidad en perros para un comprimido SR DVS-233 que tiene una formulación del comprimido en el ejemplo 5, que le falta un recubrimiento entérico o de

53
2007/5

retraso. Se asignan a este estudio seis perras. La cápsula prototipo y el comprimido SR se administran como una dosis oral única a cada perro en un diseño cruzado, aproximadamente 30 minutos después de ser alimentados. Se toman muestras
5 sanguíneas en 0 (predosis), 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 y 24 horas después de dosificación, el plasma se separa y se evalúa para contenido de O-desmetilvenlafaxina (ODV). El parámetro farmacocinético ($AUC_{0-\infty}$) se determina para cada perro y se calculan las estadísticas descriptivas. La cápsula
10 de prototipo proporciona aproximadamente 20% de exposición mayor total que indica mayor biodisponibilidad.

La presente invención no se limita en alcance por las modalidades específicas descritas aquí. Varias modificaciones
15 a estas modalidades serán obvias para el experto en la técnica a partir de la descripción. Tales modificaciones caen dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Las patentes, solicitudes de patente, publicaciones, procedimientos, procedimientos y similares se citan a lo largo de la solicitud. Las descripciones de estos documentos se incorporan como referencia aquí en su totalidad. En la medida en que pueda existir un conflicto entre la especificación y una referencia, el lenguaje de la
25 descripción hecha aquí prevalece

REIVINDICACIONES:

1. Una composición de liberación sostenida de DVS
(succinato de O-desmetilvenlafaxina) superbiodisponible
5 que comprende un núcleo que contiene por lo menos DVS y
un relleno insoluble en agua en una unidad de
dosificación oral que tiene una liberación retardada de
por lo menos aproximadamente una hora y una liberación
sostenida durante múltiples horas para proporcionar una
10 liberación total de más de aproximadamente 85% dentro de
aproximadamente 12 a aproximadamente 14 horas.
2. La composición DVS superbiodisponible de acuerdo con la
reivindicación 1, tiene una liberación retardada de
15 aproximadamente dos horas y una liberación total de más
de aproximadamente 95% dentro de aproximadamente 12 a
aproximadamente 14 horas.
3. La composición DVS superbiodisponible de acuerdo con la
20 reivindicación 1 o reivindicación 2, en donde dicha
unidad de dosificación oral comprende adicionalmente un
recubrimiento de liberación controlada que comprende
etilcelulosa.
- 25 4. La composición DVS superbiodisponible de acuerdo con la
reivindicación 3, en donde dicho recubrimiento de
liberación controlada comprende adicionalmente

aproximadamente 10% en peso de hipomelosa, con base en el peso de el recubrimiento de liberación controlada.

5. La composición DVS superbiodisponible de acuerdo con la reivindicación 3 o reivindicación 4, en donde dicho recubrimiento de liberación controlada comprende aproximadamente 90% en peso de una dispersión de etilcelulosa, con base en el peso de el recubrimiento de liberación controlada.

6. La composición DVS superbiodisponible de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en donde dicho recubrimiento de liberación controlada consiste de aproximadamente 5 a 20% en peso de la unidad de dosificación oral.

7. La composición DVS superbiodisponible de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, en donde el núcleo comprende DVS y celulosa microcristalina, y la unidad de dosificación oral comprende adicionalmente un recubrimiento de liberación controlada y un recubrimiento entérico.

8. La composición DVS superbiodisponible de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, comprende adicionalmente un recubrimiento de sello entre el núcleo y el recubrimiento de liberación controlada.

56

9. La composición DVS superbiodisponible de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el núcleo comprende DVS, celulosa microcristalina y un polímero que forma matriz, y la unidad de dosificación oral comprende adicionalmente un recubrimiento entérico.

10. La composición DVS superbiodisponible de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el polímero que forma matriz es hipomelosa.

11. La composición DVS superbiodisponible de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, en donde el núcleo comprende adicionalmente talco.

12. La composición DVS superbiodisponible de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde el núcleo comprende:

DVS aproximadamente 44 a 46% en peso

Hipomelosa aproximadamente 12 a 14% en peso

Celulosa microcristalina aproximadamente 21 a 22% en
peso

Talco aproximadamente 2 a 4% en peso

Lubricante aproximadamente 1%, de la unidad de

dosificación oral total.

13. La composición DVS superbiodisponible de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde DVS

comprende 40 a 60% en peso de la unidad de dosificación oral.

14. La composición DVS superbiodisponible de acuerdo con
5 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde la
unidad de dosificación oral comprende ODV en el rango de
37.5 mg a 300 mg.
15. La composición DVS superbiodisponible de acuerdo con la
10 reivindicación 14 en donde la unidad de dosificación
oral es una unidad de dosificación resistente de ODV de
200 mg.
16. La composición DVS superbiodisponible de acuerdo con la
15 reivindicación 14, en donde la unidad de dosificación
oral es una unidad de dosificación resistente de ODV de
150 mg.
17. La composición DVS superbiodisponible de acuerdo con la
20 reivindicación 14, en donde la unidad de dosificación
oral es una unidad de dosificación resistente de ODV de
100 mg.
18. La composición DVS superbiodisponible de acuerdo con la
25 reivindicación 14, en donde la unidad de dosificación
oral es una unidad de dosificación resistente de ODV de
50 mg.

19. La composición DVS superbiodisponible de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 18, en donde el recubrimiento entérico comprende 10 a 20% en peso de la unidad de dosificación oral.

5

20. La composición DVS superbiodisponible de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 19, en donde el recubrimiento entérico comprende un co-polímero de ácido metacrílico, citrato de trietilo, hidróxido de sodio y talco.

10

21. La composición DVS superbiodisponible de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 20, en donde el recubrimiento entérico comprende:

15

Eudragit L30D-55	aproximadamente 7 a 9% en peso
Citrato de trietilo	aproximadamente 0.7 a 1% en peso
Hidróxido de sodio	aproximadamente 1 a 1.5% en peso
Talco	aproximadamente 4 a 5% en peso,

de la unidad de dosificación oral.

20

22. Uso de una composición DVS superbiodisponible de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 en la preparación de un medicamento.

25

23. Un método para tratar depresión en un sujeto en necesidad de este, que comprende administrar al paciente una composición que comprende una composición DVS

superbiodisponible de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21.

24. Un método para reducir efectos colaterales gastrointestinales de desvenlafaxina en un sujeto que experimenta tratamiento con esta que comprende administrar al paciente una composición que comprende una composición DVS superbiodisponible de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21.

10

25. El método de acuerdo con la reivindicación 24, en donde los efectos colaterales gastrointestinales son náuseas y vómito.

- 15 26. Un empaque farmacéutico que comprende un recipiente que tiene una composición DVS superbiodisponible de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21.

RESUMEN

FORMAS DE DOSIFICACIÓN DE LIBERACIÓN RETARDADA ORALESALTAMENTE BIODISPONIBLES DE SUCCINATO DE O-DESMETILVENLAFAXINA

Se describe una forma de dosificación unitaria altamente
5 biodisponible, oral, de succinato de O-desmetilvenlafaxina
(DVS) que tiene una liberación retardada de por lo menos
aproximadamente una hora y una liberación sostenida durante
múltiples horas para proporcionar una liberación total de más
de aproximadamente 85% dentro de aproximadamente 12 a
10 aproximadamente 14 horas. En una modalidad, la composición
DVS superbiodisponible tiene una liberación retardada de
aproximadamente dos horas y una liberación total de más de
aproximadamente 95% dentro de aproximadamente 12 a
aproximadamente 14 horas. También se describe el uso de la
15 formulación en el tratamiento de la depresión y la reducción
de los efectos colaterales gastrointestinales de la O-
desmetilvenlafaxina (ODV).

61 61

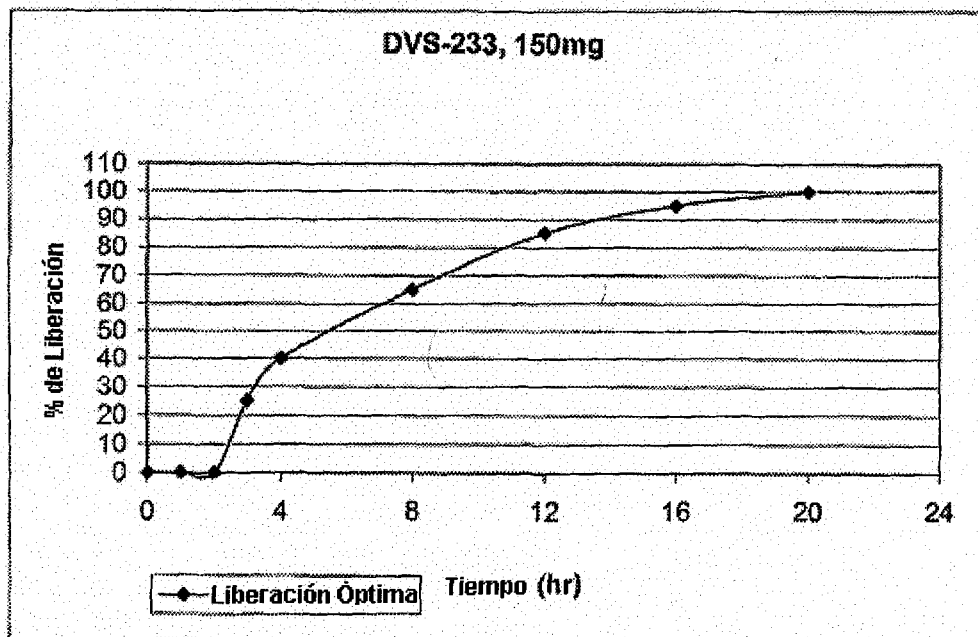


Fig. 1

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference AM-101721PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/US2006/027106	International filing date (day/month/year) 13/07/2006	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 15/07/2005
Applicant WYETH		

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 5 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
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 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 No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. 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. 1
☐ 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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2006/027106	
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/32 A61K9/50 A61K31/135	
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC	
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data	
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages Relevant to claim No.
P (X)	WO 2005/077340 A (WYETH CORP [US]; DIORIO CHRISTOPHER RICHARD [US]; SHAH SYED M [US]; FA) 25 August 2005 (2005-08-25) the whole document page 4, lines 4,22,30 page 5, line 7 page 11, lines 11,12 examples 1-4 claims 1,11-13,15 -----
X, Y	WO 2004/096186 A (DEXCEL LTD [IL]; VOLPERT SIMA [IL]; AVRAMOFF AVI [IL]) 11 November 2004 (2004-11-11) the whole document tables 5,6 claims 1,3,6,17,41,52,56,58 ----- -/--
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.	
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document 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. "&" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 24 April 2007	Date of mailing of the international search report 07/05/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Luangkhot, Nathalie

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/027106

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,Y	US 6 274 171 B1 (SHERMAN DEBORAH M [US] ET AL) 14 August 2001 (2001-08-14) the whole document examples 1,6; table 1 -----	1-26
X,Y	US 2003/190352 A1 (ESCOI JUAN CUCALA [ES] ET AL) 9 October 2003 (2003-10-09) the whole document paragraphs [0072], [0073] paragraph [0120]; examples 5,6 -----	1-26
X,Y	US 6 703 044 B1 (PINHASI ADEL [IL] ET AL) 9 March 2004 (2004-03-09) the whole document column 15, lines 3-45; figure 9; example 9; tables 2,3 -----	1-26
X,Y	WO 00/76955 A (AMERICAN HOME PROD [US]) 21 December 2000 (2000-12-21) the whole document examples 1,4 -----	1-26
P,X	US 2006/003007 A1 (ODIDI ISA [CA] ET AL) 5 January 2006 (2006-01-05) paragraphs [0042] - [0052]; example 2 -----	1-26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/027106

Box II 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 23-25 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 III 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/US2006/027106

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005077340 A	25-08-2005	AR 050230 A1	11-10-2006
		AU 2005212166 A1	25-08-2005
		CA 2554559 A1	25-08-2005
		CN 1917860 A	21-02-2007
		EP 1711167 A1	18-10-2006
		KR 20060132891 A	22-12-2006
WO 2004096186 A	11-11-2004	AT 344659 T	15-11-2006
		AU 2003285739 A1	23-11-2004
		CA 2524241 A1	11-11-2004
		DE 60309565 T2	15-03-2007
		EP 1473030 A1	03-11-2004
		HK 1070821 A1	05-01-2007
		US 2007082049 A1	12-04-2007
US 6274171 B1	14-08-2001	NONE	
US 2003190352 A1	09-10-2003	NONE	
US 6703044 B1	09-03-2004	NONE	
WO 0076955 A	21-12-2000	AU 5738700 A	02-01-2001
US 2006003007 A1	05-01-2006	NONE	

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To: see form PCT/ISA/220	PCT WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)	
Applicant's or agent's file reference see form PCT/ISA/220 FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below		
International application No. PCT/US2006/027106	International filing date (day/month/year) 13.07.2006	Priority date (day/month/year) 15.07.2005
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC INV. A61K9/32 A61K9/50 A61K31/135		
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") except that 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 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA: European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Date of completion of this opinion see form PCT/ISA/210	Authorized Officer Luangkhot, Nathalie Telephone No. +49 89 2399-7857
---	--	---



00008

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**International application No.
PCT/US2006/027106**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
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) 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:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic 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:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2006/027106

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. 23-25 with respect to industrial applicability

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 23-25 with respect to industrial applicability relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
- ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b).
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See Supplemental Box for further details

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2006/027106

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-26</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-26</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-22,26</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)

International application No.

PCT/US2006/027106

Re Item I.

- 1) The documents cited in the International Search Report (ISR) were numbered respectively from D1-D7; this numbering results from the citation order in the ISR and will be used for the procedure. Unless otherwise specified, the cited passages of each document in the ISR will be considered.

D1: WO 2005/077340 A (WYETH CORP [US]; DIORIO CHRISTOPHER RICHARD [US]; SHAH SYED M [US]; FA) 25 August 2005 (2005-08-25)
D2: WO 2004/096186 A (DEXCEL LTD [IL]; VOLPERT SIMA [IL]; AVRAMOFF AVI [IL]) 11 November 2004 (2004-11-11)
D3: US-B1-6 274 171 (SHERMAN DEBORAH M [US] ET AL) 14 August 2001 (2001-08-14)
D4: US 2003/190352 A1 (ESCOI JUAN CUCALA [ES] ET AL) 9 October 2003 (2003-10-09)
D5: US-B1-6 703 044 (PINHASI ADEL [IL] ET AL) 9 March 2004 (2004-03-09)
D6: WO 00/76955 A (AMERICAN HOME PROD [US]) 21 December 2000 (2000-12-21)
D7: US 2006/003007 A1 (ODIDI ISA [CA] ET AL) 5 January 2006 (2006-01-05)

For the present examination it would be assumed that the priority date of present application is valid so that the P-document D1 and D7 which fall under the definition of Rule 70.10 PCT is not considered for the PCT phase. However the applicant's attention is drawn with the fact that the intermediate Documents D1 and D7 may be relevant for the European Regional Phase with regard to novelty **and** eventually to inventive step.

- 2) Result-to be achieved

The formulations in claims 1-2 such as "[...] having a delayed release of at least about one hour and a sustained release over multiple hours to provide a total release of greater than about 85% within 12 to 14 hours" do not delimit the scope of the protection to be sought and are rather to be construed as an attempt to define the invention by a **result to be achieved**, in particular when they only amount to claiming the underlying technical problem.

Such definitions are only allowable under the conditions elaborated in the Guidelines C-III, 4.7. In this instance, however, **such formulations are not allowable because it appears possible to define the subject-matter in more concrete terms, viz. in**

72
72

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)

International application No.

PCT/US2006/027106

terms of how the effect is to be achieved by incorporating for example the type and amount of excipients used, ...

Hence applicant's attention is drawn with the fact such formulations in claims 1-2 **are not recognized as a technical feature** that can confer novelty to the application, **but as a result to be achieved and therefore will be ignored while assessing novelty**.

Re Item III.

- 3) Claims 23-25 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Re Item V.

- 4) Novelty and inventive step
- 4a) The subject-matter of independent claim 1 is not novel and/or not inventive in the light of D1-D7 because these latter describe a superbioavailable venlafaxine sustained release composition comprising a/ a core containing at least venlafaxine, a water insoluble filler such as microcrystalline cellulose, b/ a controlled release coat comprising ethylcellulose.
- 4b) Dependent claims do not contain any features which, in combination with the features of any claim to which they refer, meet the requirements of the PCT in respect of novelty and/or inventive step.
- 4c) Should the applicant renders the subject-matter of the present application novel by pointing out the importance a technical feature that is not described explicitly in prior art or by introducing into the claims the use of a **specific ingredient or a specific amount** or whatever, inventive step may be recognized **only if he demonstrates that a surprising and/or synergetic effect** (with support of experimental data comparing

73
75

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)

International application No.

PCT/US2006/027106

the properties of present and prior art compositions) is attributed to the distinguishing technical feature that the skilled man in the art will not be able to deduct from the prior art.

In the absence of a **surprising effect** directly attributed to the distinguishing feature or **evidence of a particular prejudice**, inventive step cannot be acknowledged because the introduced/distinguishing technical feature will be considered as an **obvious alternative** that the skilled man in the art will perform **routinely** in order to obtain a formal novelty.

It is indeed a **matter of routine** for the skilled man in the art to prepare a superbioavailable sustained release composition of any drugs, in order to enhance stability, bioavailability and obtain less side effects, by using conventional ingredients such the one used in D1-D7. **The applicant should provide evidences that it was not obvious** to select a specific mixture used at a specific amount.

The closest prior art document(s) should be identified, and the problem-solution approach should be applied.

Re Item VII.

- 5) Any information the applicant may wish to submit concerning the subject-matter of the invention, for example further details of its advantages or of the problem it solves, and for which there is no basis in the application as filed, should be confined to the letter of reply and not be incorporated into the application.
- 6) For the assessment of the present claims 23-25 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.

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2006/027106

- 7) Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, it seems that the relevant background art disclosed in the documents D1-D7 is not mentioned in the description, nor are these documents identified therein.
- 8) The attention of the applicant is drawn to the fact that the application may not be amended in such a way that it contains subject-matter which extends beyond the content of the application as filed.

In order to facilitate the examination of the conformity of the amended application with the requirements of Article 34(2)(b) PCT, the applicant is requested to clearly identify the amendments carried out, no matter whether they concern amendments by addition, replacement or deletion, and to indicate the passages of the application as filed on which these amendments are based (see also Rule 66.8(a) PCT). Preferably these indications should be submitted in handwritten form on a copy of the relevant parts of the application as filed.

- 9) During the written procedure the applicant is kindly requested to take account of the above objections and give convincing argumentations. It is not at present apparent which part of the application could serve as a basis for a new, allowable claim. Should the applicant nevertheless regard some particular matter as patentable, an independent claim should be filed taking account of Rule 6.3(b) (I), (ii) PCT (two part form claim). The applicant should also indicate in the letter of reply the difference of the subject-matter of the new claim vis-à-vis the state of the art and the significance thereof.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/US2006/027106

OCT 12

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING SUBMISSION OR TRANSMITTAL OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

KODROFF, Cathy, A.
Howson And Howson
501 Office Center Drive
Suite 210
Fort Washington, PA 19034
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 27 September 2006 (27.09.2006)	
Applicant's or agent's file reference AM-101721PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2006/027106	International filing date (day/month/year) 13 July 2006 (13.07.2006)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 15 July 2005 (15.07.2005)
Applicant WYETH et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).

2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

3. (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
15 July 2005 (15.07.2005)	60/699,623	US	28 August 2006 (28.08.2006)

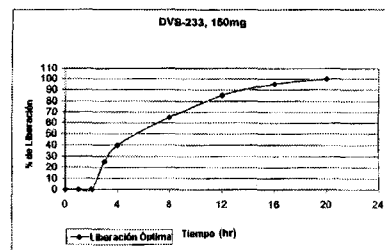
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Beate Giffo-Schmitt
Facsimile No. +41 22 338 82 70	Facsimile No. +41 22 338 87 20
	Telephone No. +41 22 338 92 41

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT		75
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61K 9/32, A61K 31/135, A61K 9/50		
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) WYETH		
(30) Prioridad	(31) No. 60/699,623	32) Fecha 15/07/05	(33) País US	(72) Inventor(es) SHAH, Syed, M. FAWZI, Mahdi, B. y DIORIO, Christopher, Richard
		(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ		
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 15/02/08		(87) Publicación internacional	
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 25/01/07	
	Fecha de presentación de la solicitud: 13/07/06		N° publicación: WO/2007/011619	
	No. de solicitud PCT/US2006/027106			
(54) Título: FORMAS DE DOSIFICACIÓN DE LIBERACIÓN RETARDADA ORALES ALTAMENTE BIODISPONIBLES DE SUCCINATO DE O-DESMETILVENLAFAXINA				

Reivindicación(es):

1. Una composición de liberación sostenida de DVS (succinato de O-desmetilvenlafaxina) superbiodisponible que comprende un núcleo que contiene por lo menos DVS y un relleno insoluble en agua en una unidad de dosificación oral que tiene una liberación retardada de por lo menos aproximadamente una hora y una liberación sostenida durante múltiples horas para proporcionar una liberación total de más de aproximadamente 85% dentro de aproximadamente 12 a aproximadamente 14 horas.

		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS		76 7A
SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐				
(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud:		
(51) Clasificación Internacional : A61K 9/32, A61K 31/135, A61K 9/50				
(71) Solicitante(s)				
WYETH				
(72) Inventor(es) SHAH, Syed, M.; FAWZI, Mahdi, B. y DIORIO, Christopher, Richard				
(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ				
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País	
	60/699,623	15/07/05	US	
(85) Fecha inicio fase nacional: 15/02/08		(87) Publicación internacional		
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 25/01/07		
Fecha de presentación de la solicitud: 13/07/06		N° publicación: WO/2007/011619		
No. de solicitud		PCT/US2006/027106		
(54) Título:				
FORMAS DE DOSIFICACIÓN DE LIBERACIÓN RETARDADA ORALES ALTAMENTE BIODISPONIBLES DE SUCCINATO DE O-DESMETILVENLAFAXINA				





No. 08-002354- -00000-0000

Fecha: 2008-01-11 16:28:31 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE I y II Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 78

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 Enero 11, 2008

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

80
80

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CORREA ORDOÑEZ ALVARO

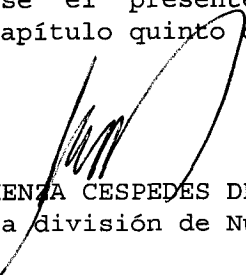
REFERENCIA	Radicación No.	8 2354
	Solicitud internacional	PCT/US2006/027106
	Fecha inicio fase nacional	15/02/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	2693

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

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.
2. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 22 FEB 2008
adpall