



Organización y
Digitalización CSA Ltda

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

DVN
NOV

PCT

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

EXPEDIENTE No.

08-116443

TÍTULO

FORMULACIONES DE DOSIFICACIÓN SÓLIDA

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

SOLICITANTE

WYETH

DOMICILIO

NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS

APODERADO

SWARO CORREA OROZCO
T.P. 20.281

BOGOTÁ, D. C.,

OCTUBRE 30, 2008

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-116443-00000-0000

Fecha: 2008-10-30 17:04:12 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 112

ación

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE :

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: WYETH

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

Nacionalidad o Domicilio: 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.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

79.143.366 de

Usaquén

TP 20.281

4

INVENTOR (ES)

(72)

Nombre: DIORIO, Christopher, Richard; EHRNSPERGER, Eric y SHAH, Syed, M.

Dirección: 16 Booth Drive, Campbell Hall, NY 10916, Estados Unidos de América; 14 Ross Avenue, Chestnut Ridge, NY 10977, Estados Unidos de América y 1 Ora Court, East Hanover, NJ 07936, Estados Unidos de América, respectivamente

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidenses

5 PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2007/010607

Fecha 03-MAY-07

Publicación Internacional No. WO/2007/130438

Fecha 15-NOV-07

6

Título (54)

FORMULACIONES DE DOSIFICACIÓN SÓLIDA

7

Clasificación Internacional (51)

A61K 9/28

8

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒

NO ☐

US

05-MAY-06

60/798,272

9

Comprobante de pago No.

08-78475

Fecha 02-OCT-08

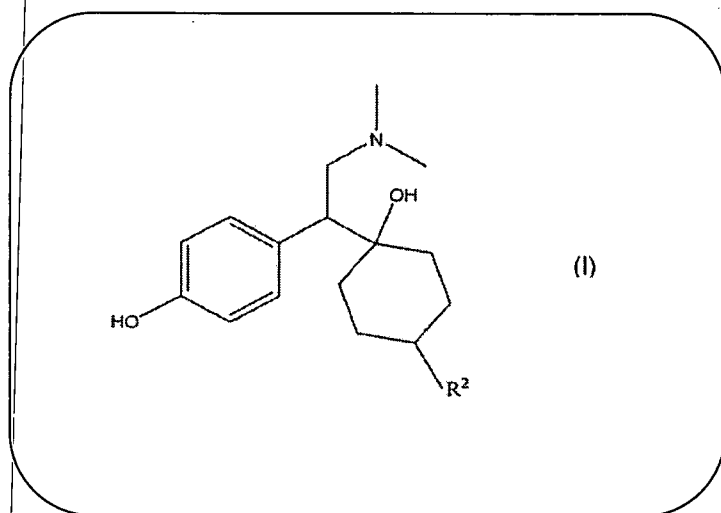
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Varios solicitud internacional

11

FIGURA CARATERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDÓÑEZ

FIRMA:

C.C. 79.143.366 de Usaquén

T.P. 20.281

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

00003

2008/10/18

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 78,475
FECHA : OCTUBRE 2 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-116443- -00000-0000

Fecha: 2008-10-30 17:04:12 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 112

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	98907115	02/10/2008	57,861,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

100000

100000

100000

100000

100000

100000

100000

100000

100000

100000

100000

100000

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 446/08 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 4 de agosto de 2008 por la Sra. María Teresa Lara, c.c. 41.568.055 de Bogotá, Traductora Oficial según Resolución No. 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia.

=====

Poder otorgado por WYETH para su representación en relación con asuntos de propiedad industrial en Colombia. Certificación notarial suscrita por Michelle L. McGowan, Notario Público del estado de Nueva Jersey, y legalizaciones subsiguientes.

EL PODER Y LA CERTIFICACIÓN NOTARIAL NO SE TRADUCEN POR ENCONTRARSE EN INGLÉS Y ESPAÑOL EN EL DOCUMENTO ORIGINAL.

(Fdo.) Michelle L. McGowan

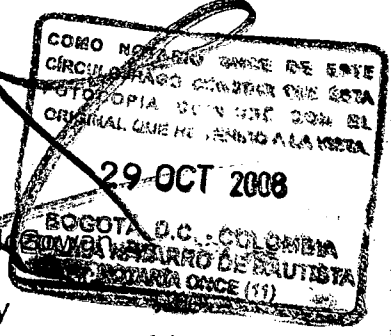
[Sello] MICHELLE L. MCGOWAN
Notario Público, Estado de Nueva Jersey
No. 2108903
Habilitada en el Condado de Morris
La comisión expira el 9 de febrero de 2011

(Sello notarial en relieve)

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1. País: Estados Unidos de América
- 2. Este documento público ha sido firmado por: Michelle L. McGowan
- 3. actuando en calidad de: Notario Público de Nueva Jersey
- 4. lleva el sello/timbre de: Michelle L. McGowan, Notario



MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE JUSTICIA

CERTIFICADO

- 5. en Trenton, Nueva Jersey
- 6. el día 28 de julio de 2008
- 7. por R. David Rousseau, TESORERO DE NUEVA JERSEY
- 8. No. A334737
- 9. Sello/Timbre:
- 10. Firma

(Sello del Estado
de Nueva Jersey)

(Fdo.) R. David Rousseau

=====

La anterior es traducción fiel y completa del documento en referencia, de la cual se deja copia en este archivo para su confrontación.

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE MINISTERIO DE JUSTICIA

Maria Teresa Lara R.

María Teresa Lara R.
c.c. 41.568.055 de Bogotá
Traductora Oficial según
Resolución No. 01016 del
2 de octubre de 1998, del
Ministerio de Justicia



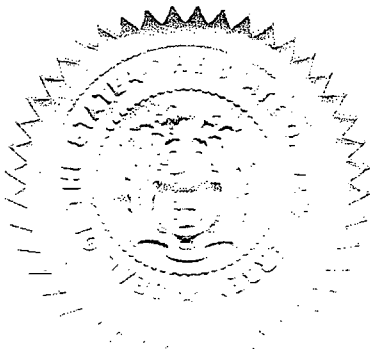
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

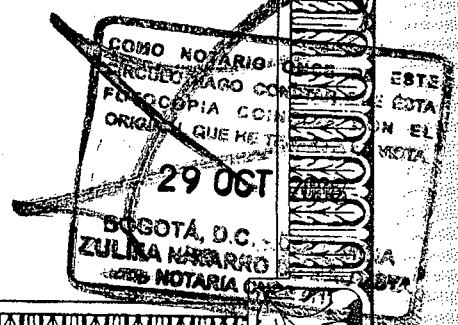
1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MICHELLE L MC GOWAN
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MICHELLE L MC GOWAN, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 28TH DAY OF JULY 2008
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A334737
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



[Handwritten Signature]



Baker & McKenzie Colombia S.A.
Av. 82 No. 10 - 62 6th Floor
Bogotá, Colombia

NIT: 860.068.840-3
Tel: +57 1 634 1500
Fax: +57 1 376 2211
www.bakernet.com

POWER OF ATTORNEY

The undersigned,

WYETH

with offices at

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

declares that it hereby grants to

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

all members of the law firm Baker & McKenzie Colombia S.A., with domicile at Av. 82 No. 10 - 62, 6Th floor, of Bogotá D. C., Colombia, and for so long as they remain members of the law firm, a full and sufficient Power of Attorney to obtain the protection of my (our) industrial property for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before administrative, and judicial authorities or persons, in all matters concerning the following: a) obtainment of patents, including filing of assignments, change of name or address, and at my (our) specific direction, voluntary cancellation, defending and filing of oppositions, cancellations, annulment and criminal actions, and in general the civil, criminal, and administrative processes relating to those rights.

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

Done and subscribed in

On the 25th day of July, 2008

Gale F. Matthews
Assistant Secretary

Signature of the person issuing the Power

PODER DE ABOGADO

La abajo firmada,

WYETH

con oficinas en

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

declara por el presente que otorga a

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

todos miembros de la firma de abogados Baker & McKenzie Colombia S.A., con domicilio en la Av. 82 No. 10 - 62 Piso 6 en Bogotá D. C., Colombia, y hasta tanto ellos continúen siendo miembros de la firma, poder amplio y suficiente para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial a, cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante autoridades o personas del orden administrativo y judicial, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes, incluyendo presentación de traspasos, cambio de nombre o dirección y bajo mi (nuestra) expresa(s) instrucción(es), cancelación voluntaria, defensa y presentación de oposiciones, cancelaciones, nulidades, y en general procesos civiles, penales, administrativos relacionados con estos derechos.

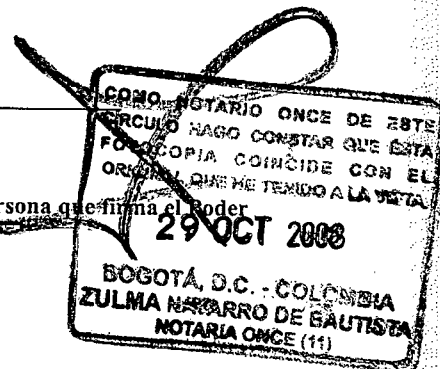
Igualmente, ratifico todo lo actuado en derecho hasta el momento en nombre de esta compañía por cualquiera de los mencionados apoderados en los casos mencionados.

Dado y firmado en

A los 25 días del mes de julio de 2008

Gale F. Matthews
Subsecretario

Firma de la persona que firma el Poder



NOTARIAL CERTIFICATION

On this 25th day of July
2008, the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That **Gale F. Matthews**

set his hand on the foregoing document.

2. That the grantor is to me personally known and that he/she has legal capacity to execute the instrument.

3. That the grantor has executed the foregoing document as

Assistant Secretary

of the judicial person **WYETH**

4. That the judicial person **WYETH**
having its home office in
Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
United States of America

is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her representation is legal.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source:

Minutes of the Board of Directors Meeting held on May 24, 2008.

Michelle L. McGowan
Notary Public

MICHELLE L. MCGOWAN
Notary Public, State of New Jersey
No. 2108903
Qualified in Morris County
Commission Expires Feb. 9, 2011

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 25 días del mes de julio
de 2008, el suscrito Notario

- 1 Que **Gale F. Matthews**

suscribió de su puño y letra el documento que antecede.

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

Subsecretario

de la persona jurídica **WYETH**

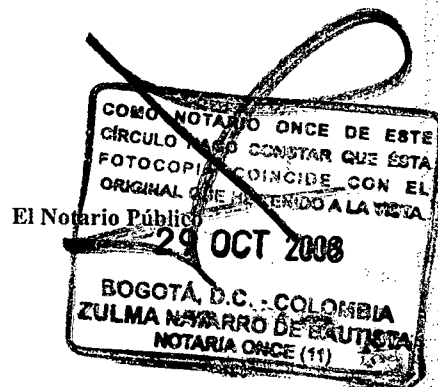
4. Que la persona jurídica **WYETH**
con sede en
Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
Estados Unidos de América

está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

Actas de la reunión de la Junta Directiva celebrada el 24 de mayo de 2008.



TRADUCCIÓN OFICIAL No. 592/08 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 27 de octubre de 2008 por la Sra. María Teresa Lara, c.c. 41.568.055 de Bogotá, Traductora Oficial según Resolución No. 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia.

= = = = =
Cesión a WYETH del invento titulado "FORMULACIONES EN DOSIS SÓLIDAS".
Certificación notarial suscrita por Michelle L. McGowan, Notario Público del estado de Nueva Jersey, y legalizaciones subsiguientes.

AM102198

DECLARACIÓN JURAMENTADA

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE OCTUBRE DE 1998

Yo, Jerilyn Fleming, Asociada Internacional Senior de Wyeth, certifico por la presente que la copia adjunta ha sido comparada con la Cesión original (para la U.S.S.N. 60/798,272 y cualquier equivalente legal de las mismas en un país extranjero, para el invento titulado: "FORMULACIONES EN DOSIS SÓLIDAS") y que la citada copia es fiel copia del original.

Dado a los 3 días del mes de septiembre de 2008, en Madison, Nueva Jersey, Estados Unidos de América.

Wyeth

(Fdo.) Jerilyn Fleming
Jerilyn Fleming
Asociada Internacional Senior

PARA USO EN COLOMBIA

Estado de Nueva Jersey)
)
Condado de Morris)

(Fdo.) Michelle L. McGowan
Notario Público

[Sello] MICHELLE L. McGOWAN
Notario Público, Estado de Nueva Jersey
No. 2108903
Habilitada en el Condado de Morris
La comisión expira el 9 de febrero de 2011

RIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 0150
DE MINISTERIO

Expediente No: AM-102198L1
Patente

En virtud del pago por la CESIONARIA a los CEDENTES de contraprestación válida y valiosa, el recibo de la cual se reconoce por la presente, los CEDENTES:

- (2) Nombre Completo del Inventor: Eric Ehrnsperger
Residencia: 14 Ross Avenue, Chestnut Ridge, NY 10977

Ciudadanía: Estados Unidos de América

(3) Nombre Completo del Inventor: Syed M. Shah
Residencia: 1 Ora Court, East Hanover, NJ 07936
Ciudadanía: Estados Unidos de América

por la presente vende, cede y traspasa a la CESIONARIA:

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, NJ 07940

y a los sucesores, cesionarios y representantes legales de la CESIONARIA, todo derecho, título e interés para los Estados Unidos y sus posesiones territoriales y en todos los países extranjeros, incluidos todos los derechos a reclamar prioridad, en y sobre el invento titulado:

FORMULACIONES EN DOSIS SÓLIDAS

e inventado por los CEDENTES y los siguientes inventores adicionales, en caso de haberlos:

y el cual se encuentra en la Solicitud Provisional de los E.U. No. 60/798,272 presentada el: 5 de mayo de 2006

[] Yo/nosotros, los CEDENTES que firma/firmamos a continuación, por la presente autorizo/autorizamos y solicito/solicitamos la inserción anterior del número de solicitud y fecha de presentación, una vez que éstos se conozcan,

[marcar también si se están cediendo solicitud(es) extranjera(s)]

[X] y cualquier equivalente legal de la misma en un país extranjero,

TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01019
DE MINISTERIO

incluyendo el derecho a reclamar prioridad, incluidas todas y cada una de las mejoras allí divulgadas, y en y sobre todas las Patentes que hayan de obtenerse para dicho invento en virtud de la solicitud anterior o cualquier solicitud provisional, no provisional, de continuación, divisional, de renovación o sustituta de la misma posteriormente presentada, y respecto de Patentes, cualquier reemisión o reexamen de las mismas.

Los CEDENTES pactan por el presente que no se ha hecho ni se hará ni se realizará ninguna cesión, venta, acuerdo o gravamen que pudiese entrar en conflicto con esta cesión.

Los CEDENTES autorizan a la CESIONARIA a presentar solicitudes y recibir Patentes para dicho invento en cualquiera de dichos países en su propio nombre, o en nombre de los CEDENTES, a su elección.

Los CEDENTES pactan y acuerdan suscribir u obtener cualquier garantía adicional necesaria del título sobre dicho invento y cualquier Patente que pueda expedirse para el mismo y, en cualquier momento, a solicitud y por cuenta de la CESIONARIA, entregar cualquier testimonio en cualquier interferencia, litigio o proceso relacionado con el mismo y otorgar todos los documentos que puedan ser necesarios o convenientes para perfeccionar el título sobre dicho invento o cualquier Patente que pueda otorgarse para el mismo a la CESIONARIA, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales y, en cualquier momento, a solicitud y por cuenta de la CESIONARIA, suscribir cualquier continuación, continuación en parte, solicitud divisional, de renovación o sustituta de la misma, y en cuanto a Patentes y reemisión o reexamen de las mismas, o cualquier otra solicitud adicional de Patente para dicho invento o cualquier parte del mismo, todas las cuales solicitudes y cualesquiera Patentes que se expidan sobre las mismas son por la presente

ARIA TERESA LARA R.
 TRADUCTORA OFICIAL
 RESOLUCION No. 01010
 DE MINISTERIO

cedidas a la CESIONARIA, y hará todos los juramentos o declaraciones lícitos, y realizará todo los actos lícitos requeridos para adquirir las mismas, sin otra compensación, pero por cuenta de la CESIONARIA, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales.

Los CEDENTES autorizan y solicitan al Comisionado de Patentes expedir todas y cada una de las Patentes de los Estados Unidos para dicho invento, resultantes de cualquiera de las anteriores solicitudes a su CESIONARIA.

(Fdo.) Christopher Richard Diorio

Christopher Richard Diorio

Junio 1 de 2006

Fecha

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01216
DE MINISTERIO DE JUSTICIA

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva York

}

ss:

Condado de Rockland

}

El día 1 de junio de 2006, compareció personalmente ante mí **Christopher Richard Diorio**, a quien conozco como la misma persona descrita en el instrumento anterior y quien lo otorgó, y reconoció haber otorgado el mismo, por su propia voluntad y para los propósitos allí señalados.

(Fdo.) Janice A. White
Notario Público

[Sello]

JANICE A. WHITE

Notario Público – Estado de Nueva York

No. 01-WH6052604

Habilitada en el Condado de Rockland

Mi Comisión Expira el 12-26-2006

(Fdo.) Eric Ehrnsperger

Eric Ehrnsperger

Junio 1 de 2006

Fecha

RECONOCIMIENTO

}

}

}

}

Mi Comisión Expira el 12-26-2006

MARIA TERESA LARA R.
 TRADUCTORA OFICIAL
 RESOLUCION No. 01514
 DE MINISTERIO

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1. País: Estados Unidos de América
- 2. Este documento público ha sido firmado por: Michelle L. McGowan
- 3. actuando en calidad de: Notario Público de Nueva Jersey
- 4. lleva el sello/timbre de: Michelle L. McGowan, Notario

CERTIFICADO

- 5. en Trenton, Nueva Jersey
- 6. el día 8 de septiembre de 2008
- 7. por R. David Rousseau, TESORERO DE NUEVA JERSEY
- 8. No. A339269
- 9. Sello/Timbre:
- 10. Firma

(Sello del Estado
de Nueva Jersey)

(Fdo.) R. David Rousseau

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION NO. 01016
DE MINISTERIO DE JUSTICIA

= = = = =

La anterior es traducción fiel y completa del documento en referencia, de la cual se deja copia en este archivo para su confrontación.


María Teresa Lara R.
c.c. 41.568.055 de Bogotá
Traductora Oficial según
Resolución No. 01016 del
2 de octubre de 1998, del
Ministerio de Justicia

00016

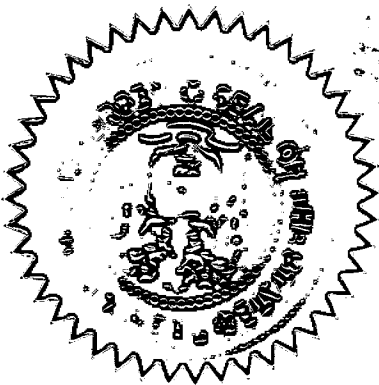
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 8TH DAY OF SEPTEMBER 2008
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A339269
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



00017

AM102198

AFFIDAVIT

I, Jerilyn Fleming, Sr. International Associate, Wyeth, do hereby certify that the attached copy has been compared with the original Assignment (for U.S.S.N. 60/798,272, and any legal equivalent thereof in a foreign country, for the invention entitled: "SOLID DOSAGE FORMULATIONS") and that the said copy is a true copy of the original.

Dated this 3rd day of September 2008, at Madison, New Jersey, United States of America.

Wyeth

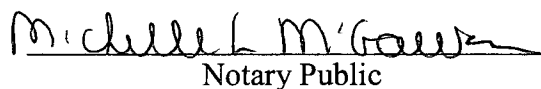

Jerilyn Fleming
Sr. International Associate

TO BE USED IN COLUMBIA

ACKNOWLEDGMENT

State of New Jersey)
)
County of Morris)

On this 3rd day of September 2008 before me personally appeared Jerilyn Fleming, Sr. International Associate of Wyeth, to me known and known to me to be the individual described in and who executed the foregoing instrument, and she acknowledged to me that she executed the same.


Notary Public

MICHELLE L. MCGOWAN
Notary Public, State of New Jersey
No. 2108903
Qualified in Morris County
Commission Expires Feb. 9, 2011

nnn,8

Assignment of Invention

In consideration of the payment by ASSIGNEE to ASSIGNOR of good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged,
ASSIGNORS:

(1) Full Name of Inventor: Christopher Richard Diorio
Residence: 16 Booth Drive, Campbell Hall, NY 10916
Citizenship: US

(2) Full Name of Inventor: Eric Ehrnsperger
Residence: 14 Ross Avenue, Chestnut Ridge, NY 10977
Citizenship: US

(3) Full Name of Inventor: Syed M. Shah
Residence: 1 Ora Court, East Hanover, NJ 07936
Citizenship: US

hereby sells, assigns and transfers to ASSIGNEE:

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, NJ 07940

and the successors, assigns and legal representatives of the ASSIGNEE the entire right, title and interest for the United States and its territorial possessions and in all foreign countries, including all rights to claim priority, in and to the invention entitled:

SOLID DOSAGE FORMULATIONS

and invented by ASSIGNOR and the following additional inventors, if any:

and which is found in U.S. Provisional Application No. 60/798,272 filed on: May 5, 2006

☐ I/we the ASSIGNOR signing below, hereby authorize and request insertion above of the application number and filing date, when they become known,

[also check if foreign application(s) is(are) also being assigned]

☒ and any legal equivalent thereof in a foreign country,

including the right to claim priority, including any and all improvements disclosed therein, and in and to all Letters Patent to be obtained for said invention by the above application or any subsequently filed provisional, nonprovisional, continuation, divisional, renewal, or substitute thereof, and as to Letters Patent any reissue or re-examination thereof.

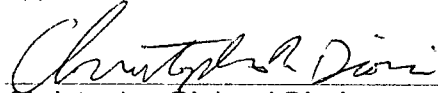
000019

ASSIGNORS hereby covenants that no assignment, sale, agreement or encumbrance has been or will be made or entered into which would conflict with this assignment.

ASSIGNORS authorizes ASSIGNEE to make applications for and to receive Letters patent for said invention in any of said countries in its own name, or in ASSIGNOR's name, at its election.

ASSIGNORS covenants and agrees to execute or procure any further necessary assurance of the title to said invention and any Letters Patent which may issue therefore and to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE deliver any testimony in any interference, litigation or proceeding related thereto and execute all papers that may be necessary or desirable to perfect the title to said invention or any Letters Patent which may be granted therefore in ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives, and that to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE execute any continuation, continuation-in-part, divisional, renewal or substitute thereof, and as to Letters Patent and reissue or re-examination thereof, or any other additional applications of Letters Patent for said invention or any part thereof, all of which applications and any Letters Patent issuing thereon are hereby assigned to ASSIGNEE, and will make all rightful oaths or declarations, and do all lawful acts requisite for procuring the same therein, without further compensation, but at the expense of ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives.

ASSIGNOR authorizes and requests the Commissioner of Patents to issue any and all Letters Patent of the United States for said invention, resulting from any of the aforesaid applications to its ASSIGNEE.


Christopher Richard Diorio

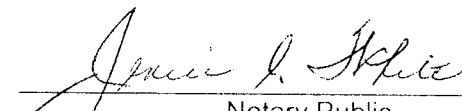
1 - June - 2006
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of New York }
County of Rockland } ss:

On the 1 day of June 2006, **Christopher Richard Diorio** personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

JANICE A. WHITE
NOTARY PUBLIC - STATE OF NEW YORK
NO. 01-WH6052604
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY
MY COMMISSION EXPIRES 12-26-20 06


Notary Public

Eric Ehrnsperger
Eric Ehrnsperger

01-JUN-2006
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of New York }
County of Rockland } ss:

On the 1 day of June 2006, **Eric Ehrnsperger** personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

JANICE A. WHITE
NOTARY PUBLIC - STATE OF NEW YORK
NO. 01-WH6052604
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY
MY COMMISSION EXPIRES 12-26-2006

Janice A. White
Notary Public

Syed M. Shah
Syed M. Shah

1-JUNE-2006
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of New York }
County of Rockland } ss:

On the 1 day of June 2006, **Syed M. Shah** personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

JANICE A. WHITE
NOTARY PUBLIC - STATE OF NEW YORK
NO. 01-WH6052604
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY
MY COMMISSION EXPIRES 12-26-2006

Janice A. White
Notary Public

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



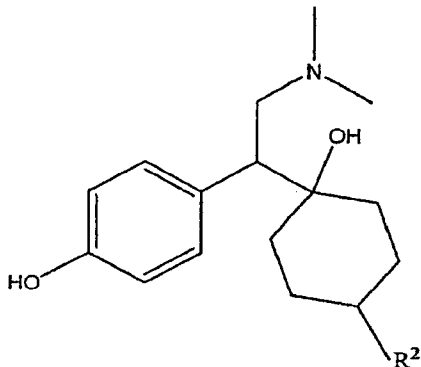
(43) International Publication Date
15 November 2007 (15.11.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/130438 A2

- (51) International Patent Classification: Not classified
- (21) International Application Number: PCT/US2007/010607
- (22) International Filing Date: 3 May 2007 (03.05.2007)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/798,272 5 May 2006 (05.05.2006) 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): DIORIO, Christopher, Richard [US/US]; 16 Booth Drive, Campbell Hall, NY 10916 (US). EHRNSPERGER, Eric [US/US]; 14 Ross Avenue, Chestnut Ridge, NY 10977 (US). SHAH, Syed, M. [US/US]; 1 Ora Court, East Hanover, NJ 07936 (US).
- (74) Agents: Kodroff, Cathy, A. et al.; Howson And Howson LLP, 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, BH, 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, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, 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, MT, 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: SOLID DOSAGE FORMULATIONS



(57) Abstract: Solid dosage formulations are provided for a compound having the formula: (I) $R^2 = \text{Cl, F, Br, CH}_3, \text{CF}_3, \text{SCH}_3, \text{NHCH}_3, \text{NO}_2, \text{CN, OH, OC}_1 - \text{C}_6 \text{ alkyl, substituted OC}_1 - \text{C}_6 \text{ alkyl or a prodrug or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Formulations for tablets and multiparticulates containing a compound according to the above formula, a rate controlling component, and a binder are described, including formulations containing a seal coating, release rate controlling coating, and/or enteric coating. Pharmaceutical uses and kits thereof are also described.}$

WO 2007/130438 A2

SOLID DOSAGE FORMULATIONS

BACKGROUND OF THE INVENTION

5 The market for neuroscience and women's health drugs has been moving towards the use of dual serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRI) for first line treatment of various indications, as evidenced by the recent development of SNRIs, for example, Venlafaxine and Duloxetine. This contrasts with the traditional use of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI). Although the side-effect profile
10 of SSRIs and SNRIs are less severe as compared to older, tricyclic antidepressant compounds, there are still some undesirable side effects.

What are needed are alternative compositions for treating conditions associated with serotonin and norepinephrine imbalances.

15 SUMMARY OF THE INVENTION

In one aspect, the invention provides modified release formulations having a tablet core containing a compound of formula I (shown below), or a prodrug or a pharmaceutically acceptable salt thereof; at least one rate controlling component; at least one binder; and at least one lubricant.

20 In another aspect, the invention provides multiparticulate modified release formulations, where each multiparticulate has a spheroid core containing a compound of formula I, or a prodrug or a pharmaceutically acceptable salt thereof; at least one rate controlling component; and at least one binder.

In still another aspect, the invention provides multiparticulate formulations,
25 where the multiparticulates have a seal coating and/or a release rate controlling coating and/or an enteric coating applied to a tablet or multiparticulate core.

In a further embodiment, the invention provides capsules containing multiparticulates described herein. Foil packets comprising the multiparticulates are also provided.

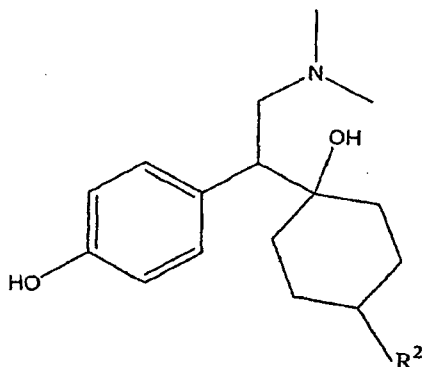
30 In yet another embodiment, the invention provides the use of the composition described herein in the preparation of medicaments for an array of indications.

000023

Still other aspects and advantages of the invention will be apparent from the following detailed description of the invention.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

- 5 The present invention provides pharmaceutical compositions comprising a modified release dosage form of an active compound of formula I, shown below.



$R^2 = \text{Cl, F, Br, CH}_3, \text{CF}_3, \text{SCH}_3, \text{NHCH}_3, \text{NO}_2, \text{CN, OH, OC}_1\text{ - C}_6\text{ alkyl, substituted OC}_1\text{ - C}_6\text{ alkyl}$

I

- , or a prodrug or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 10 Advantageously, these formulations alleviate upper gastrointestinal adverse effects associated with dual serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRI).

- While not wishing to be bound by theory, these formulations are believed to be effective by reducing the interaction of the active compound with neuro-receptors in the stomach and small intestine as well as systemically. Accordingly, slower
- 15 (extended) release or enteric coating products with minimal release in the stomach serve to minimize the concentration of the active compound in the upper gastrointestinal tract.

- An extended release (release rate controlling) or enterically coated dosage form has the advantages of reducing adverse upper gastrointestinal effects, for
- 20 example, nausea and vomiting by limiting the amount of drug release there and by-passing the receptors in the upper gastrointestinal tract that cause these effects. Additionally, a once daily dosed dosage form is expected to result in improved patient compliance over multiple dosing.

I. Active Compounds

The compounds of formula I (above), and methods for the preparation thereof, are described in US Published Patent Application No. US-2007-0015828-A1, published January 18, 2007 (US Patent Application No. 11/485,663, July 13, 2006, claiming priority of US Provisional Patent Application No. 60/699,665, July 15, 2005), which are hereby incorporated by reference. As described therein, the compounds of formula I (above) may contain one or more asymmetric carbon atoms and some of the compounds may contain one or more asymmetric (chiral) centers and may thus give rise to optical isomers and diastereomers. While shown without respect to stereochemistry in formula I, in one embodiment, carbon 1 is present as a chiral center. However, this molecule can exist in a form of R and S isomers as well as in racemic mixture. There are also two diastereomers. The two groups on the cyclohexane ring could be in the *cis* or *trans* configuration, but in one embodiment are in the *cis* configuration. For example, in one embodiment, the compound is in a configuration greater than 50% *cis* diastereomer. In another embodiment, the compound is in a configuration greater than 95% *cis* diastereomer. Thus, the compound of formula I includes such optical isomers and diastereomers; as well as the racemic and resolved, enantiomerically pure stereoisomers; as well as the other mixtures of the R and S stereoisomers, and pharmaceutically acceptable salts, hydrate, and prodrugs thereof.

The term "alkyl" is used herein to refer to both straight- and branched-chain saturated aliphatic hydrocarbon groups, generally of 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 or 8 carbon atoms in length, unless otherwise specified. The term "lower alkyl" is used to refer to alkyl chains of 1, 2, 3, or 4 carbons in length. The terms "substituted alkyl" refers to alkyl as just described having from one to three substituents selected from the group including halogen, CN, OH, NO₂, amino, aryl, heterocyclic, substituted aryl, substituted heterocyclic, alkoxy, aryloxy, substituted alkyloxy, alkylcarbonyl, alkylcarboxy, alkylamino, arylthio. These substituents may be attached to any carbon of alkyl group provided that the attachment constitutes a stable chemical moiety.

The term "halogen" refers to Cl, Br, F, or I.

000000

The term "aryl" is used herein to refer to a carbocyclic aromatic system, which may be a single ring, or multiple aromatic rings fused or linked together as such that at least one part of the fused or linked rings forms the conjugated aromatic system. The aryl groups include, but are not limited to, phenyl, naphthyl, biphenyl, anthryl, tetrahydronaphthyl, and phenanthryl.

The term "substituted aryl" refers to aryl as just defined having one, two, three or four substituents from the group including halogen, CN, OH, NO₂, amino, alkyl, cycloalkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, aryloxy, substituted alkyloxy, alkylcarbonyl, alkylcarboxy, alkylamino, and arylthio.

The term "heterocyclic" is used herein to describe a stable 4-, 5-, 6- or 7-membered monocyclic or a stable multicyclic heterocyclic ring which is saturated, partially unsaturated, or unsaturated, and which consists of carbon atoms and from one to four heteroatoms selected from the group including N, O, and S atoms. The N and S atoms may be oxidized. The heterocyclic ring also includes any multicyclic ring in which any of above defined heterocyclic rings is fused to an aryl ring. The heterocyclic ring may be attached at any heteroatom or carbon atom provided the resultant structure is chemically stable. Such heterocyclic groups include, for example, tetrahydrofuran, piperidiny, piperaziny, 2-oxopiperidiny, azepiny, pyrrolidiny, imidazolyl, pyridyl, pyraziny, pyrimidiny, pyridaziny, oxazolyl, isoxazolyl, morpholiny, indolyl, quinoliny, thienyl, furyl, benzofuranyl, benzothienyl, thiamorpholiny, thiamorpholiny sulfoxide, and isoquinoliny.

The term "substituted heterocyclic" is used herein to describe the heterocyclic just defined having one to four substituents selected from the group which includes halogen, CN, OH, NO₂, amino, alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, alkoxy, aryloxy, substituted alkyloxy, alkylcarbonyl, alkylcarboxy, alkylamino, or arylthio.

The term "alkoxy" is used herein to refer to the OR group, where R is alkyl or substituted alkyl. The substituted alkoxy may be the OR group where R is C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ or C₆ alkyl substituted by from one to three substituents selected from the group including halogen, CN, OH, NO₂, amino, aryl, heterocyclic, substituted aryl, substituted heterocyclic, alkoxy, aryloxy, substituted alkyloxy, alkylcarbonyl,

alkylcarboxy, alkylamino, arylthio. The term "aryloxy" is used herein to refer to the OR group, where R is aryl or substituted aryl. The term "alkylcarbonyl" is used herein to refer to the RCO group, where R is alkyl or substituted alkyl. The term "alkylcarboxy" is used herein to refer to the COOR group, where R is alkyl or substituted alkyl. The term "aminoalkyl" refers to both secondary and tertiary amines wherein the alkyl or substituted alkyl groups, containing one to eight carbon atoms, which may be either same or different and the point of attachment is on the nitrogen atom.

The compounds of formula I can be used in the form of salts derived from pharmaceutically or physiologically acceptable acids or bases. These salts include, but are not limited to, the following salts with organic and inorganic acids, for example, acetic, lactic, citric, tartaric, succinic, fumaric, maleic, malonic, mandelic, mallic, hydrochloric, hydrobromic, phosphoric, nitric, sulfuric, methanesulfonic, toluenesulfonic and similarly known acceptable acids, and mixtures thereof. Other salts include salts with alkali metals or alkaline earth metals, for example, sodium (*e.g.*, sodium hydroxide), potassium (*e.g.*, potassium hydroxide), calcium or magnesium.

These salts, as well as other compounds of formula I, may be in the form of esters, carbamates and other conventional "pro-drug" forms, which, when administered in such form, convert to the active moiety *in vivo*. In a currently preferred embodiment, the prodrugs are esters. *See, e.g.*, B. Testa and J. Caldwell, "Prodrugs Revisited: The "Ad Hoc" Approach as a Complement to Ligand Design", Medicinal Research Reviews, 16(3):233-241, ed., John Wiley & Sons (1996).

As used herein, the term "about" generally means within 5%, 1%, or 0.5% of a given value or range. Alternatively, the term "about" means within an acceptable standard error of the mean, when considered by one of ordinary skill in the art. Further, the total of all components contained within a core (either tablet or multiparticulate) for any particular formulation does not exceed 100% of the core.

000007

II. Tablets

Provided herein are modified release formulations having a tablet core containing a compound of formula I, or a prodrug or a pharmaceutically acceptable salt thereof; at least one rate controlling component; at least one binder; and at least one lubricant.

In one embodiment, the tablet core contains from about 10% to about 30% (weight by weight (w/w) of the tablet core) of a compound of formula I. In a further embodiment, the tablet core contains from about 10% to about 15% w/w, about 10% to about 20% w/w, about 10% to about 25% w/w, about 15% to about 20% w/w, about 15% to about 25% w/w, about 15% to about 30% w/w, about 20% to about 25% w/w, about 20% to about 30% w/w, or about 25% to about 30% w/w of a compound of formula I. In still another embodiment, the tablet core contains about 15% to about 16%, about 16% to about 17%, or about 21% to about 22% w/w of a compound of formula I. In yet another embodiment, the tablet core contains from about 15% to about 16% w/w of a compound of formula I. In another embodiment, the tablet core contains from about 16% to about 17% w/w of a compound of formula I. In another embodiment, the tablet core contains from about 21% to about 22% w/w of a compound of formula I.

In one embodiment, the rate controlling component is a rate controlling polymer selected from among hydrophilic polymers and inert plasticized polymers. Suitable rate controlling hydrophilic polymers include, without limitation, polyvinyl alcohol (PVA), hydroxypropyl methylcellulose (HPMC, hypomellose or hypromellose), and mixtures thereof. Suitable insoluble or inert "plastic" polymers include, without limitation, one or more polymethacrylates (*i.e.*, Eudragit® polymer and equivalent polymers under other trademarks). Other suitable rate controlling polymer materials include, *e.g.*, hydroxyalkyl celluloses, poly(ethylene) oxides, alkyl celluloses, carboxymethyl celluloses, hydrophilic cellulose derivatives, and polyethylene glycol. In one embodiment, the rate controlling component is hydroxypropyl methylcellulose.

000000

Suitably, the tablet core contains from about 30% to about 50% (weight by weight (w/w) of the tablet core) of a rate controlling component. In a further embodiment, the tablet core contains from about 30% to about 35% w/w, about 30% to about 40% w/w, about 30% to about 45% w/w, about 35% to about 40% w/w, about 35% to about 45% w/w, about 35% to about 50% w/w, about 40% to about 45% w/w, about 40% to about 50% w/w, or about 45% to about 50% w/w of a rate controlling component. In still another embodiment, the tablet core contains about 38% to about 42% w/w, about 42% to about 43% w/w, or about 43 % to about 44% w/w. In still a further embodiment, the tablet core contains 40% w/w of a rate controlling component.

The binder may be selected from among known binders, including, *e.g.*, cellulose, and povidone, among others. In one embodiment, the binder is selected from among microcrystalline cellulose, crospovidone, and mixtures thereof. In a further embodiment, the binder is microcrystalline cellulose, and optionally Avicel® microcrystalline cellulose or Avicel® PH101 microcrystalline cellulose.

Suitably, the tablet core contains from about 25% to about 50% (weight by weight (w/w) of the tablet core) of a binder. In a further embodiment, the tablet core contains from about 25% to about 30% w/w, about 25% to about 35% w/w, about 25% to about 40% w/w, about 25% to about 45% w/w, about 30% to about 35% w/w, about 30% to about 40% w/w, about 30% to about 45% w/w, about 30% to about 50% w/w, about 35% to about 40% w/w, about 35% to about 45% w/w, about 35% to about 50% w/w, about 40% to about 45% w/w, about 40% to about 50% w/w, or about 45% to about 50% w/w of a binder. In still another embodiment, the tablet core contains about 26% to about 27% w/w, about 32-33% w/w, or about 43-44% w/w of a binder.

The lubricant may be selected from any of the conventional lubricants known to those of skill in the art for tablet formulations. In one embodiment, the lubricant is magnesium stearate. In one embodiment, the tablet core contains about 0.5% to about 3% w/w, or about 1% to about 3% w/w, of a lubricant. In a further embodiment, the tablet core contains about 1% w/w of a lubricant.

In one embodiment, other components including diluents (e.g., magnesium stearate), fillers, glidants (e.g., talc), anti-adherents, pH adjusters and/or adjuvants may be included in the tablet core. In a further embodiment, the tablet core contains from about 5% to about 10% w/w of a glidant. In one embodiment, the glidant is talc.

5 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. See, e.g., R. Rowe, *et al.*, Handbook of Pharmaceutical Excipients, Fourth Edition, Pharmaceutical Press, London, United Kingdom (2003), which is hereby incorporated by reference.

10 In one embodiment, a modified release formulation has a tablet core containing:

- about 15% to about 16% w/w of the tablet core of a compound of formula I; or a prodrug or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- about 40% w/w of the tablet core of a rate controlling component;
- 15 about 43% to about 44% w/w of the tablet core of a binder; and
- about 1% w/w of the tablet core of a lubricant.

In a further embodiment, a modified release formulation has a tablet core containing:

20 about 15% w/w of a compound of formula I, or a prodrug or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

- about 40% w/w of hydroxypropyl methylcellulose;
- about 44% w/w of microcrystalline cellulose (for example, Avicel® microcrystalline cellulose); and
- about 1% w/w of magnesium stearate.

25 In another embodiment, a modified release formulation has a tablet core containing:

30 about 16% to about 17% w/w of the tablet core of a compound of formula I, or a prodrug or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

- about 43% to about 44% w/w of the tablet core of a rate controlling component;
- about 32% to about 33% w/w of the tablet core of a binder; and

about 8% to about 9% w/w of the tablet core of a lubricant.

In a further embodiment, the modified release formulation also contains about 7% to about 9% w/w (solid, weight gain) of the tablet core of a release rate controlling coating (described below) over the tablet core.

5 In still a further embodiment, the modified release formulation has a tablet core containing:

about 16% w/w of the tablet core of the compound of formula I, or a prodrug or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

10 about 44% w/w of the tablet core of hydroxypropyl methylcellulose;

about 32% w/w of the tablet core of microcrystalline cellulose;

about 6% w/w of the tablet core of talc;

about 2% w/w of the tablet core of magnesium stearate; and

a release rate controlling coating over the tablet core comprising:

15 about 7% w/w (solid, weight gain) of the tablet core of ethylcellulose with plasticizer (for instance, using Surelease® ethylcellulose dispersion (25% w/w aqueous dispersion)); and

about 0.6% w/w of the tablet core of hydroxypropyl methylcellulose.

In still another embodiment, the modified release formulation has a tablet core containing:

20 about 21% to about 22% w/w of the tablet core of a compound of formula I, or a prodrug or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

about 42% to about 43% w/w of the tablet core of a rate controlling component;

about 26% to about 27% w/w of the tablet core of a binder; and

25 about 10% to about 11% w/w of the tablet core of a lubricant.

In a further embodiment, the modified release formulation also contains about 17% to about 18% w/w (solid, weight gain) of the tablet core of an enteric coating (described below) over the tablet core.

In a further embodiment, the modified release formulation has a tablet core containing:

about 21% w/w of the tablet core of a compound of formula I, or a prodrug or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

5 about 42% w/w of the tablet core of hydroxypropyl methylcellulose;

about 26% w/w of the tablet core of microcrystalline cellulose;

about 8% w/w of the tablet core of talc;

about 3% w/w of the tablet core of magnesium stearate; and

an enteric coating over the tablet core comprising:

10 about 14% w/w (solid, weight gain) of the tablet core of methacrylic acid copolymer type C;

about 0.5% w/w of the tablet core of triethyl citrate;

about 0.7% w/w of the tablet core of sodium hydroxide; and

about 2% w/w of the tablet core of talc.

15

Tablets may be prepared by conventional methods known in the art. In one embodiment, a compound of formula I is mixed with the other components of the formulation to form a granulation. In one embodiment, the granulation is formed using a roller compactor. In another embodiment, the granulation is formed using a high shear granulator (*e.g.*, a Collette Gral mixer). However, other methods known to those of skill in the art, including, *e.g.*, a low shear granulator, a blender, planetary mixer, *etc.*, or a fluid bed processor (Glatt GPCG), dry granulation, or slugging, can be utilized to prepare suitable granulations. The granulation is then compressed using conventional methods to form a tablet.

20

25

Tablets may be provided with additional layers, optionally, containing active components, or other layers as may be desired for coatings (as described below), separation between layers, or the like.

000022

III. Multiparticulates

Provided herein are multiparticulate modified release formulations, wherein each multiparticulate has a spheroid core containing a compound of formula I, or a prodrug or a pharmaceutically acceptable salt thereof; at least one rate controlling component; and at least one binder.

In one embodiment, the multiparticulate core contains from about 15% to about 35% (weight by weight (w/w) of the multiparticulate core) of a compound of formula I. In a further embodiment, the multiparticulate core contains from about 15% to about 20% w/w, about 15% to about 25% w/w, about 15% to about 30% w/w, or about 20% to about 25% w/w, about 20% to about 30% w/w, about 20% to about 35% w/w, about 25% to about 30% w/w, about 25% to about 35% w/w, or about 30% to about 35% w/w of a compound of formula I. In still another embodiment, the multiparticulate core contains about 23% to about 24% w/w of a compound of formula I.

In one embodiment, the rate controlling component is a rate controlling polymer selected from among hydrophilic polymers and inert plasticized polymers. Suitable rate controlling hydrophilic polymers include, without limitation, polyvinyl alcohol (PVA), hydroxypropyl methylcellulose (HPMC, hypomellose or hypromellose), and mixtures thereof. Suitable insoluble or inert "plastic" polymers include, without limitation, one or more polymethacrylates (*i.e.*, Eudragit® polymer and equivalent polymers under other trademarks). Other suitable rate controlling polymer materials include, *e.g.*, hydroxyalkyl celluloses, poly(ethylene) oxides, alkyl celluloses, carboxymethyl celluloses, hydrophilic cellulose derivatives, and polyethylene glycol. In one embodiment, the rate controlling component is hydroxypropyl methylcellulose.

Suitably, the multiparticulate core contains from about 20% to about 40% (weight by weight (w/w) of the multiparticulate core) of a rate controlling component. In a further embodiment, the multiparticulate core contains from about 20% to about 25% w/w, about 20% to about 30% w/w, about 20% to about 35% w/w, about 25% to about 30% w/w, about 25% to about 35% w/w, about 25% to about 40% w/w, about 30% to about 35% w/w, about 30% to about 40% w/w, or about 35% to about 40%

w/w of a rate controlling component. In still another embodiment, the multiparticulate core contains about 30% to about 31% w/w of a rate controlling component.

The binder may be selected from among known binders, including, *e.g.*,
5 cellulose, and povidone, among others. In one embodiment, the binder is selected from among microcrystalline cellulose, crospovidone, and mixtures thereof. In a further embodiment, the binder is microcrystalline cellulose, and optionally Avicel® microcrystalline cellulose or Avicel® PH101 microcrystalline cellulose.

Suitably, the multiparticulate core contains from about 35% to about 55%
10 (weight by weight (w/w) of the multiparticulate core) of a binder. In a further embodiment, the multiparticulate core contains from about 35% to about 40% w/w, about 35% to about 45% w/w, about 35% to about 50% w/w, about 40% to about 45% w/w, about 40% to about 50% w/w, about 40% to about 55% w/w, about 45% to about 50% w/w, about 45% to about 55% w/w, or about 50% to about 55% w/w of a
15 binder. In still another embodiment, the multiparticulate core contains about 46% to about 47% w/w of a binder.

In one embodiment, other components including lubricants (*e.g.*, magnesium stearate), diluents, fillers, glidants (*e.g.*, talc), anti-adherents, pH adjusters and/or adjuvants may be included in the tablet core. Suitable pH adjusters include, *e.g.*,
20 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. *See, e.g.*, R. Rowe, *et al.*, Handbook of Pharmaceutical Excipients, Fourth Edition, Pharmaceutical Press, London, United Kingdom (2003), which is hereby incorporated by reference.

25 In one embodiment is a multiparticulate modified release formulation, wherein each multiparticulate has a spheroid core containing:

about 23% to about 24% w/w of the multiparticulate core of a compound of formula I, or a prodrug or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
about 30% to about 31% w/w of the multiparticulate core of a rate
30 controlling component; and
about 46% to about 47% w/w of the multiparticulate core of a binder.

In a further embodiment, a seal coat (described below) is applied over the multiparticulate core of about 1% to about 2% w/w of the multiparticulate core.

In still a further embodiment, an enteric coat (described below) is applied over the multiparticulate core and seal coat of about 8% to about 9% w/w (solid, weight gain) of the multiparticulate core.

In a further embodiment is a multiparticulate modified release formulation, wherein each multiparticulate has a spheroid core containing:

about 23% w/w of the multiparticulate core of a compound of formula I, or a prodrug or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

about 30% w/w of the multiparticulate core of hydroxypropyl methylcellulose;

about 46% w/w of the multiparticulate core of microcrystalline cellulose;

a seal coating over the multiparticulate core containing about 1% w/w of the multiparticulate core of a seal coat comprising hydroxypropyl methylcellulose with polyethylene glycol as plasticizer (for example, an Opadry® Clear seal coating); and

an enteric coating over the multiparticulate core, the enteric coating containing:

about 7% w/w (solid, weight gain), of the multiparticulate core of ethylcellulose with plasticizer (for instance, using Surelease® ethylcellulose dispersion (25% w/w aqueous dispersion)); and

about 1% w/w of the multiparticulate core of hydroxypropyl methylcellulose.

Multiparticulate formulations may be prepared by methods known in the art.

In one embodiment, the dry components, including at least the compound of formula I and the binder are dry blended in a suitable mixer, *e.g.*, a planetary mixer, for example, a Hobart mixer. Optionally the rate controlling component, and further optionally a pH adjuster, may be included in this step. Subsequently, the remaining components and water are mixed in to afford a granulated product. The granulation is then extruded and spheronized through a suitable device (*e.g.*, a Nica®

extruder/spheronizer) and the resulting spheroids are dried, sifted and optionally blended to generate the multiparticulate formulations.

In another embodiment, the multiparticulate formulation components are granulated with water in a suitable mixer, *e.g.*, a planetary mixer, for example, a Hobart mixer. Then, using the Nica® system, the resulting wet mass is extruded through a 1 mm or 1.0 mm screen. The extrudates are then transferred to a spheronizer and spun until spherical pellets are obtained (approximately 2-3 minutes). In one embodiment, the extrudates are spun at approximately 700 rpm. The wet pellets are then dried in an Aeromatic Strea™ fluid bed dryer to a moisture level of 2% to 5%. The dried pellets are then passed through a mesh screen to remove larger, *i.e.*, oversize, pellets to provide multiparticulate formulations. In one embodiment, an 18 mesh screen is used.

Multiparticulates, either uncoated or coated as described below, may be placed into a capsule shell, compressed into tablets or caplets, or packaged in a foil packet or other suitable package, and are suitable for mixing into a food product (*e.g.*, applesauce or the like).

IV. Coatings

In one aspect, a seal coat can be applied to the uncoated tablet or multiparticulate. This may serve as an initial seal coat, as a final seal coat (*i.e.*, over all other coatings applied), or both. The seal coating may be selected from among suitable polymers, for example, hydroxypropyl methylcellulose (HPMC, hypomellose or hypromellose), ethylcellulose, polyvinyl alcohol, and combinations thereof, optionally containing plasticizers and other desirable components. In one embodiment, the seal coat is HPMC. In another embodiment, the seal coat comprises hydroxypropyl methylcellulose with polyethylene glycol as plasticizer. Such a seal coat may be made from Opadry® Clear coating. The seal coat is applied to provide the desired weight gain to the tablet or multiparticulate. In one embodiment, the coating is applied to a 0.5% - 3% (w/w), 0.5%, 1%, 2%, or 3% w/w weight gain (solid) with respect to the uncoated form. One of skill in the art will be able to apply a seal coating as described herein by conventional methods known in the art. However,

nnnn6

the means for applying any of the coatings described herein is not a limitation of the invention.

In another embodiment, an initial seal coat can be applied to multiparticulates on a fluid bed coater, *e.g.*, by spraying. In one embodiment, an Aeromatic StreaTM fluid bed apparatus is fitted with a Wurster column and bottom spray nozzle system. An appropriate amount as determined by the capacity of the system, and in one embodiment approximately 200 grams, of the dried pellet cores (multiparticulates) are charged into the unit. The coating, *e.g.*, Opadry® Clear seal coat, is then applied under conventional conditions, and dried. In one embodiment, the coating is applied with an inlet temperature of approximately 50°C to 60°C, a coating solution spray rate of 5 to 10 grams per minute, and atomization pressure of 1 to 2 bar. In one embodiment, the multiparticulate temperature is 35°C to 45°C, or about 38°C to about 43°C. Optionally, talc or a comparable material is applied to the finally coated formulation.

In another aspect, an extended release or release rate controlling coat is applied, optionally in addition to any of the other coatings described herein. The extended release coating layer may be applied over an initial seal coat, over an enteric coat, or directly over a core. This coating is applied by the same means as described above. In one embodiment, the release coat is obtainable from an ethylcellulose-based product and HPMC. An example of one suitable ethylcellulose-based product is an aqueous ethylcellulose dispersion (25% solids). One such product is commercially available as Surelease® ethylcellulose dispersion (Colorcon, Inc.). In one embodiment, a solution of an aqueous ethylcellulose (25% solids) dispersion is applied to the core. In one embodiment, HPMC, *e.g.*, in an amount of about 5% to 15% w/w, or about 10% w/w, is mixed with the ethylcellulose dispersion, to form the coat solution. Thus, the ethylcellulose may be about 85% to about 95% w/w, or about 90% w/w, of the coat solution. Upon drying under suitable conditions, *e.g.*, approximately an additional 5 to 10 minutes, the total release coat is in the range of about 1% to about 10%, 2% to about 9%, 3% to about 8%, or about 8% to about 9% w/w of the core prior to application of this coating, *i.e.*, including any prior coats.

00007

In yet another aspect, an enteric coat is applied, optionally in addition to any of the other coatings described herein. The enteric coating layer may be applied over an initial seal coat, over an extended release coat, or directly over a core. This coating is applied by the same means as described above. In one embodiment, the enteric coat applied to the tablet or multiparticulate may include, but is not limited to, polymethacrylates, HPMC, ethylcellulose, or a combination thereof.

In a further embodiment, the enteric coat contains a product which is a copolymer containing units of a monomer selected from methacrylic acid and methacrylates, for example, methacrylic acid copolymer, Type C, USP (which is a copolymer of methacrylic acid and ethyl acrylate). Such a copolymer is commercially available in the form of an aqueous dispersion with 30% dry substance as Eudragit® L30-D55 (Röhm GmbH & Co. KG). The dry substance itself comprising the copolymer is available as Eudragit® L 100-55 (as a powder). The dispersion and powder contain 0.7% sodium laurylsulfate and 2.3% Polysorbate 80, calculated on the dry substance, as emulsifiers. Kollicoat MAE 30 DP (from BASF) is another example of an aqueous dispersion of methacrylic acid copolymer type C. In still a further embodiment of the invention, the enteric coat applied is composed of methacrylic acid copolymer, Type C, USP/NF (for instance, Eudragit® L 100-55 copolymer), triethyl citrate, talc (or other comparable), and water (subject to drying). In a further embodiment, a pH adjuster, for example, sodium hydroxide is part of the coating. While not so limited, the enteric coat may be prepared from about 70% to 90% w/w of aqueous copolymer dispersion (containing 30% dry matter and 70% water), 1% to 5% w/w triethyl citrate, 1% to 10% w/w pH adjuster, and 5% to 15% w/w talc (or other comparable material) as a percentage of the weight of starting materials. In a further embodiment, the enteric coat may be prepared from 80% w/w of aqueous copolymer dispersion containing 30% dry matter and 70% water (for example, Eudragit® L30-D55 copolymer dispersion), 3% w/w triethyl citrate, 4% w/w sodium hydroxide, and 12% w/w talc as a percentage of the weight of starting materials.

Upon drying under suitable conditions, *e.g.*, approximately an additional 5 to 10 minutes, the total enteric coat is in the range of about 10% to about 30% w/w, 15% to about 25% w/w, or about 17% to about 23% w/w of the uncoated or initially coated tablet or multiparticulate, *i.e.*, including any prior coats. In a further embodiment, the coating is about 17% to about 18%, or about 17.71% of the core tablet or multiparticulate.

In still another embodiment, one or more of the coating layers contain a compound of formula I. Coated multiparticulates may be screened to remove agglomerates and oversize particles following application of any coating layer.

V. Kits/Packs

Also encompassed by the invention are pharmaceutical packs and kits comprising a container, for example, a foil package or other suitable container, for multiparticulates, tablets, capsules, or caplets as described herein. In a further embodiment, the kit or pack contains instructions for use of the multiparticulates, tablets, capsules, or caplets.

VI. Use of the Formulations, Kits, and Packs

Formulations of the invention are useful in treating, and in preparing medicaments useful in the treatment of, indications such as Irritable Bowel Syndrome (IBS), where the higher norepinephrine (NE) activity of SNRIs limits the application because of constipation side effects. These formulations are also expected to be effective in applications where reduction of histamine side effects are desired.

The formulations of the present invention can be used to treat or prevent central nervous system disorders including, but not limited to, depression (including but not limited to, major depressive disorder, bipolar disorder and dysthymia), fibromyalgia, anxiety, panic disorder, agoraphobia, post traumatic stress disorder, premenstrual dysphoric disorder (also known as premenstrual syndrome), attention deficit disorder (with or without hyperactivity), obsessive compulsive disorder (including trichotillomania), social anxiety disorder, generalized anxiety disorder, autism, schizophrenia, obesity, anorexia nervosa, bulimia nervosa, Gilles de la

nnnnn

Tourette Syndrome, vasomotor flushing, cocaine and alcohol addiction, sexual dysfunction, (including premature ejaculation), borderline personality disorder, chronic fatigue syndrome, incontinence (including fecal incontinence, overflow incontinence, passive incontinence, reflex incontinence, stress urinary incontinence, urge incontinence, urinary exertional incontinence and urinary incontinence), pain (including but not limited to migraine, chronic back pain, phantom limb pain, central pain, neuropathic pain, for example, diabetic neuropathy, and postherpetic neuropathy), Shy Drager syndrome, Raynaud's syndrome, Parkinson's Disease, epilepsy, and others. Formulations of the present invention can also be used for preventing relapse or recurrence of depression; to treat cognitive impairment; for the inducement of cognitive enhancement in patient suffering from senile dementia, Alzheimer's disease, memory loss, amnesia and amnesia syndrome; and in regimens for cessation of smoking or other tobacco uses. Additionally, formulations of the present invention can be used for treating hypothalamic amenorrhea in depressed and non-depressed human females.

Other uses for the formulations of the invention will be known by one of ordinary skill in the art, and are intended to be encompassed by the present invention.

The following examples are provided to illustrate the invention and do not limit the scope thereof. One skilled in the art will appreciate that although specific amounts, components, and conditions are outlined in the following examples, modifications can be made which are meant to be encompassed by the spirit and scope of the invention.

EXAMPLES

Example 1 - Tablet

- 5 A tablet having a compound of formula I is prepared according to the following table.

Table I

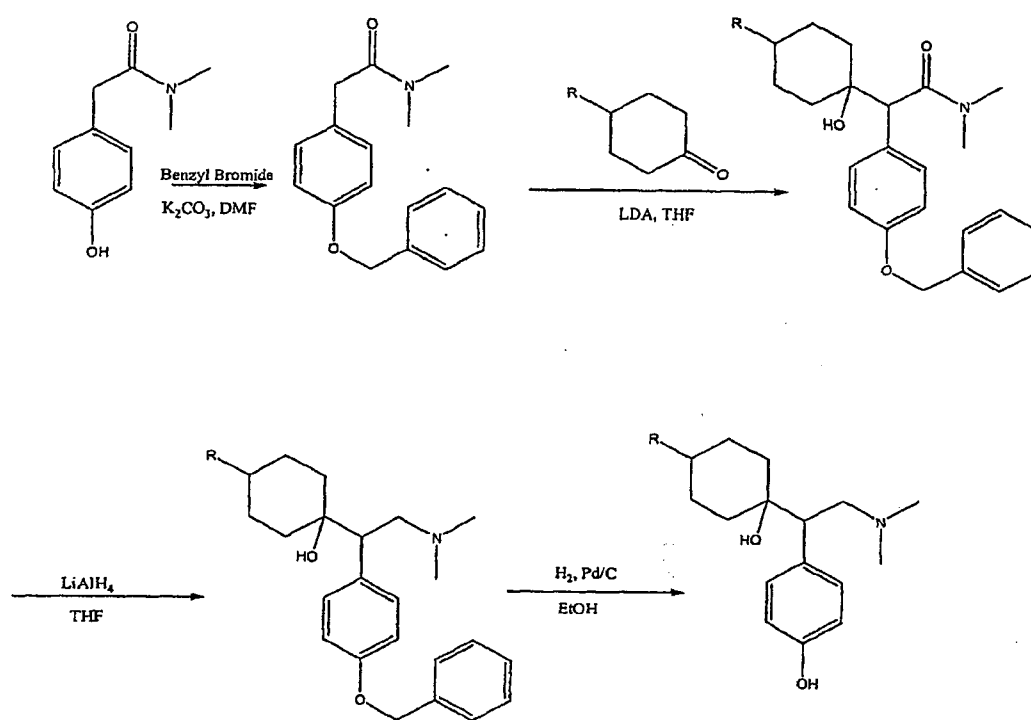
10	Ingredient	% w/w	mg/tablet
	Compound of formula I	15.38%	50.00
	HPMC 2208 K100	40.00%	130.00
	Avicel PH101	43.62%	141.75
	Magnesium Stearate	1.00%	3.25
15		100.00%	325.00

A. *Synthesis of Compound of Formula I*

- A compound of formula I is prepared by Scheme I or Scheme II (see below), as described in US Published Patent Application No. US-2007-0015828-A1, published January 18, 2007, which is hereby incorporated by reference, together with synthetic methods known in the synthetic organic arts or variations of these methods by one skilled in the art. [See, generally, *Comprehensive Organic Synthesis*, "Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry", ed., I. Fleming, Pergamon Press, New York (1991); *Comprehensive Organic Chemistry*, "The Synthesis and Reactions of Organic Compounds", ed. J.F. Stoddard, Pergamon Press, New York (1979)].

SCHEME I

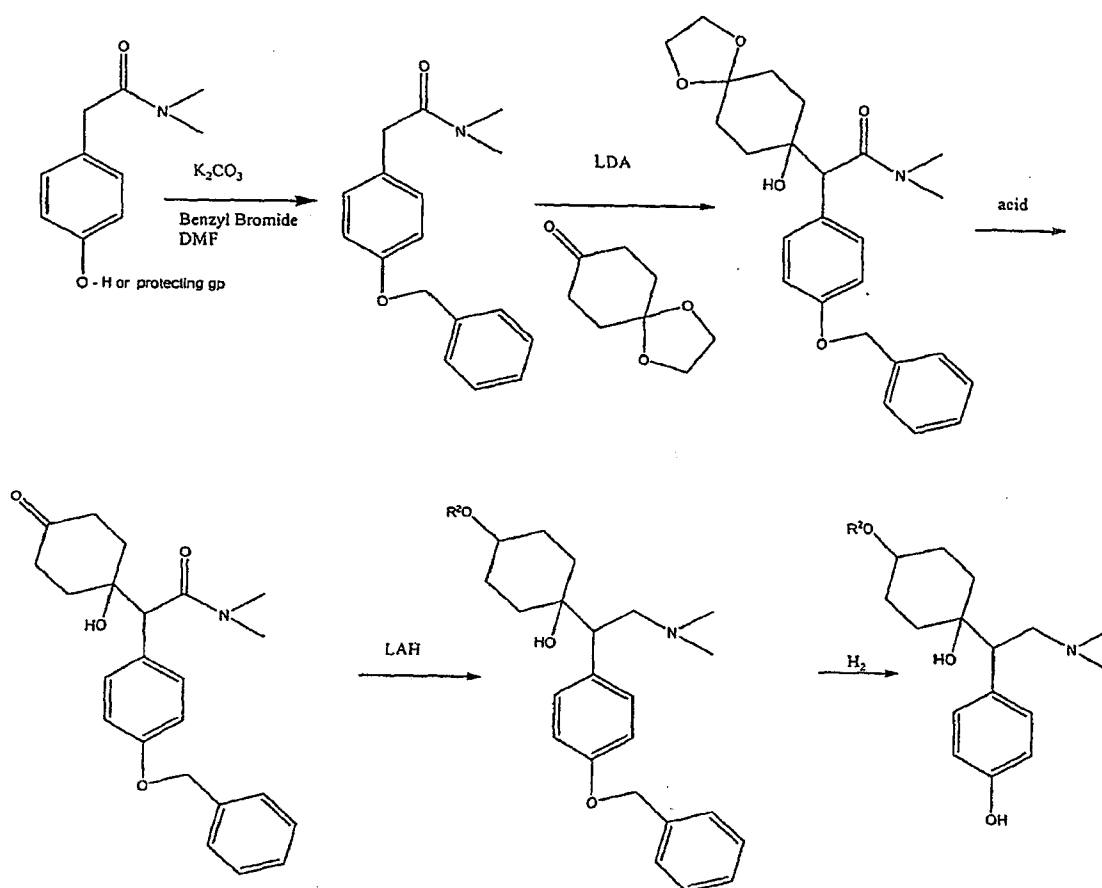
- The following scheme illustrates the synthesis of a compound of formula I. A similar method is used for synthesis of the other compounds of formula I using different intermediates with the appropriate groups. These intermediates are commercially available.



R= Halogen, Alkyl, Amine, Thio

SCHEME 2

The following scheme illustrates the synthesis of a compound of
 5 formula I, where $R^2 = O(R)$.



- 5 4-(Dimethylcarbamoylmethyl)phenol in dimethylformamide (DMF) is treated with K_2CO_3 followed by benzyl bromide.

The mixture is stirred at room temperature followed by heating at 60 °C for 1 hour. The mixture is concentrated to remove DMF, diluted with EtOAc and washed with water. Dry $MgSO_4$ is added, the mixture filtered and concentrated to low volume. Hexane is added to precipitate the ketal intermediate product. Solids are
10 collected via filtration and dried.

A solution of the 1,4-cyclohexanedione-mono-ethylene ketal in 100 mL THF/50 mL MeOH is treated with acid (*e.g.*, HCl), then stirred at room temperature. Where R is other than O(H, substituted or unsubstituted alkyl), the corresponding R group is added to the ketal either before the LDA reaction or after

the LDA reaction using conventional methods. The reaction is quenched with saturated K_2CO_3 , extracted with EtOAc and concentrated to an oil. Product is crystallized from hot EtOAc/hexanes to provide the ketone intermediate.

5 A solution of the ketone in THF was added to a suspension of lithium aluminum hydride (LAH) pellets in THF at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. The mixture is warmed to room temperature and stirred for at least 3 hours. The reaction is quenched with MeOH followed by 10 % NaOH and stirred for at least 3 hours. The solid are removed by filtration, followed by a wash (*e.g.*, with THF), and concentrated to give a solid. The resulting solid is recrystallized from EtOAc/hexanes to provide the corresponding
10 benzyl ether.

A mixture of the benzyl ether and Pd/C in 100 mL of ethanol are hydrogenated under pressure overnight. The solid is purified by filtration followed by an ethanol wash. Solid is concentrated and crystallized from EtOAc/hexane to give the final product.

15 Salts for use in the formulations are formed by contacting stoichiometric amounts of the acid with the free base. The crystalline salt is prepared by directly crystallizing from a solvent.

B. Formulation

20 The compound of formula I, a portion of the microcrystalline cellulose, the hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), and a portion of the magnesium stearate are blended together and then dry granulated via roller compaction. The resulting compacts are then sized by milling and/or screening. The remaining microcrystalline cellulose is blended in and the granulation is lubricated with the remaining magnesium stearate and compressed into tablets.

25

000014

Example 2 - Extended Release Coated Tablet

An extended release coated tablet having a compound of formula I is prepared according to the following table.

Table II

5	Ingredient	mg / capsule
	Tablet Core:	
	Compound of formula I	50.00
10	hydroxypropyl methylcellulose	135.00
	Microcrystalline cellulose	100.00
	talc	18.00
	magnesium stearate	7.00
	ER Coat:	
15	Surelease® ethylcellulose	23.0*
	Dispersion	
	hydroxypropyl methylcellulose	2.0
	Water	N/A**
20	* Reflects dry weight of solids	
	** Does not appear in final formula	

The tablet core is prepared as described above for the tablet of Example 1. The ethylcellulose is applied using a fluid bed apparatus fitted with a Wurster column and bottom spray nozzle system. The components for making the extended release (ER) coating are combined and applied to the tablet with an inlet temperature of approximately 60°C, a coating solution spray rate of 5-10 grams/minute, and atomization pressure of 1-2 bar. The desired tablet temperature is 38°C to 43°C. After the appropriate weight gain, the coated tablet is dried for approximately 5 to 10 minutes.

000003

Example 3 - Enteric Coated Tablet

An enteric coated tablet having a compound of formula I is prepared according to the following table.

Table III		
	Ingredient	mg / capsule
5	Tablet Core:	
	Compound of formula I	50.00
	hydroxypropyl methylcellulose	100.00
	Microcrystalline cellulose	62.00
	talc	18.00
10	magnesium stearate	7.00
15	Enteric Coat:	
	Eudragit L30-D55	34.00*
	Triethyl Citrate	1.2
	Sodium Hydroxide	1.75
	Talc	5.00
20	* Reflects dry weight of solids	

The tablet core is prepared as described above for the tablet of Example 1. The components for making the enteric coat are combined and applied as indicated for the extended release coat in Example 2.

Example 4 - Multiparticulate

A multiparticulate having a compound of formula I is prepared according to the following table.

Table IV		
	Ingredient	mg / capsule
30	Pellet Core:	
	Compound of formula I	50.0
	Microcrystalline cellulose	100.0
	Hydroxypropyl methylcellulose	65.0
35	Seal Coat:	
	Opadry® Clear seal coating	2.50
40	Release Rate Controlling Coat:	
	Surelease® ethylcellulose dispersion	16.0*
	hydroxypropylmethylcellulose	2.0

Water

NA**

* Reflects dry weight of solids

** Does not appear in final formula

The compound of formula I is combined with microcrystalline cellulose and/or HPMC and granulated with water in a planetary mixer. Then using the Nica[®] System, the resulting wet mass is extruded through a 1.0mm screen. The extrudates are then transferred to the spheronizer and spun for approximately 2-3 minutes at approximately 700 rpm until spherical pellets are obtained.

The wet pellets are then dried in a fluid bed dryer to a moisture level of 2-5%. The dried pellets are passed through a 18 mesh screen to remove larger oversize pellets.

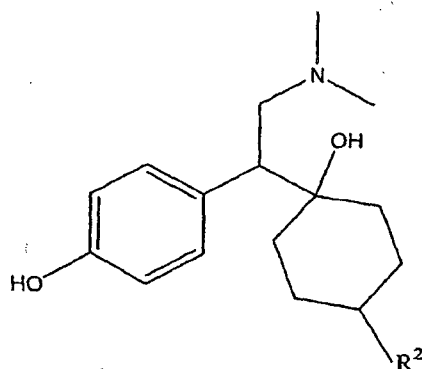
The fluid bed apparatus is fitted with a Wurster column and bottom spray nozzle system. The Opadry[®] seal coat is applied with a inlet temperature of approximately 60 °C, a coating solution spray rate of 5-10 grams/ minute, atomization pressure of 1-2 bar. The desired product temperature is 38°C-43°C. After the appropriate weight gain of the seal coat is achieved the ethylcellulose coat can be applied.

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

All documents listed in this specification are incorporated herein by reference. While the invention has been described with reference to a particularly preferred embodiment, it will be appreciated that modifications can be made without departing from the spirit of the invention. Such modifications are intended to fall within the scope of the appended claims.

CLAIMS:

1. A modified release formulation having a tablet core comprising:
a compound of the structure:



$R^2 = \text{Cl, F, Br, CH}_3, \text{CF}_3, \text{SCH}_3, \text{NHCH}_3, \text{NO}_2, \text{CN,}$
 $\text{OH, OC}_1 - \text{C}_6 \text{ alkyl, substituted OC}_1 - \text{C}_6 \text{ alkyl}$

or a prodrug or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

at least one rate controlling component;

at least one binder; and

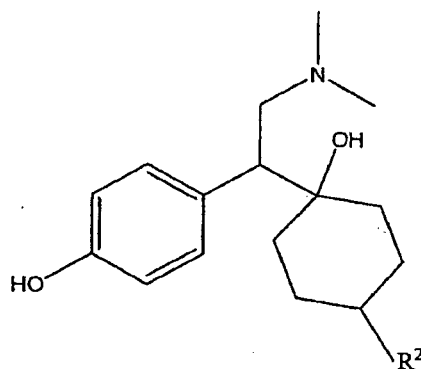
at least one lubricant.

2. The formulation according to claim 1, further comprising a coating over said tablet core.
3. The formulation according to claim 2, wherein said coating is a seal coating.
4. The formulation according to claim 3, wherein said seal coating is a release rate controlling coating.
5. The formulation according to claim 4, wherein said coating comprises ethylcellulose.

6. The formulation according to claim 5, wherein said coating is ethylcellulose with plasticizer.
7. The formulation according to claim 5, wherein said coating further comprises hydroxypropyl methylcellulose.
8. The formulation according to claim 2, wherein said coating is an enteric coating.
9. The formulation according to claim 8, wherein said coating comprises a copolymer containing units of a monomer selected from methacrylic acid and methacrylates.
10. The formulation according to claim 9, wherein said copolymer is methacrylic acid copolymer, Type C.
11. The formulation according to claim 8, 9 or 10, wherein said enteric coating also contains triethyl citrate.
12. The formulation according to claim 1, wherein said rate controlling component is hydroxypropyl methylcellulose.
13. The formulation according to claim 1, wherein said binder is microcrystalline cellulose.
14. The formulation according to claim 13, wherein said microcrystalline cellulose is Avicel® microcrystalline cellulose.
15. The formulation according to any one of claims 1 to 14, wherein said lubricant is magnesium stearate.

16. A multiparticulate modified release formulation, wherein each said multiparticulate comprises a spheroid core comprising:

a compound of the structure:



$R^2 = \text{Cl, F, Br, CH}_3, \text{CF}_3, \text{SCH}_3, \text{NHCH}_3, \text{NO}_2, \text{CN},$
 $\text{OH, OC}_1\text{ - C}_6\text{ alkyl, substituted OC}_1\text{ - C}_6\text{ alkyl}$

or a prodrug or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

at least one rate controlling component; and

at least one binder.

17. The formulation according to claim 16, further comprising a seal coating over said multiparticulate core.

18. The formulation according to claim 17, wherein said seal coating comprises hydroxypropyl methylcellulose.

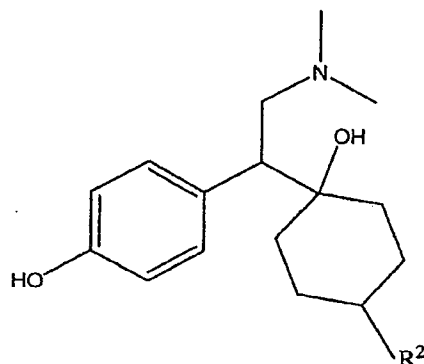
19. The formulation according to claim 17, wherein said seal coating comprises hydroxypropyl methylcellulose with polyethylene glycol as plasticizer.

20. The formulation according to claim 17, 18 or 19, further comprising a release rate controlling coating.

21. The formulation according to claim 20, wherein said release rate controlling coating comprises ethylcellulose.

22. The formulation according to claim 21, wherein said release rate controlling coating further comprises hydroxypropyl methylcellulose.
23. The formulation according to claim 21 or 22, wherein said release rate controlling coating comprises ethylcellulose with plasticizer.
24. The formulation according to any of claims 16-23, further comprising an enteric coating over said multiparticulate core.
25. The formulation according to claim 24, wherein said enteric coating comprises methacrylic acid copolymer, Type C.
26. The formulation according to any one of claims 16 to 25, wherein said rate controlling component is hydroxypropyl methylcellulose.
27. The formulation according to any one of claims 16 to 25, wherein said binder is microcrystalline cellulose.
28. The formulation according to any of claims 1-27, wherein R^2 of said compound is OH.
29. The formulation according to any of claims 1-27, wherein R^2 of said compound is O-methyl.

30. A modified release formulation having a tablet core comprising:
about 15% to about 16% w/w of the tablet core of a compound of the
structure:



R² = Cl, F, Br, CH₃, CF₃, SCH₃, NHCH₃, NO₂, CN,
OH, OC₁-C₆ alkyl, substituted OC₁-C₆ alkyl

or a prodrug or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

about 40% w/w of the tablet core of a rate controlling component;

about 43% to about 44% w/w of the tablet core of a binder; and

about 1% w/w of the tablet core of a lubricant.

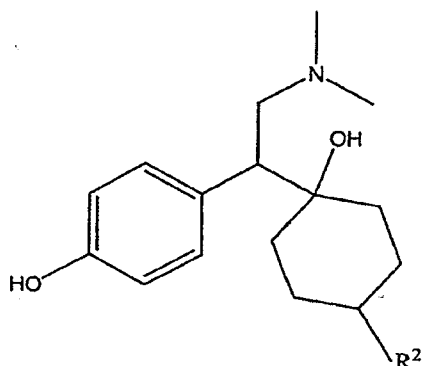
31. The formulation according to claim 30, comprising:
15.38% w/w of said compound, or a prodrug or a pharmaceutically
acceptable salt thereof;

40% w/w of hydroxypropyl methylcellulose;

43.62% w/w of microcrystalline cellulose; and

1% w/w of magnesium stearate.

32. A modified release formulation having a tablet core comprising:
about 16% to about 17% w/w of the tablet core of a compound of the
structure:



R² = Cl, F, Br, CH₃, CF₃, SCH₃, NHCH₃, NO₂, CN,
OH, OC₁-C₆ alkyl, substituted OC₁-C₆ alkyl

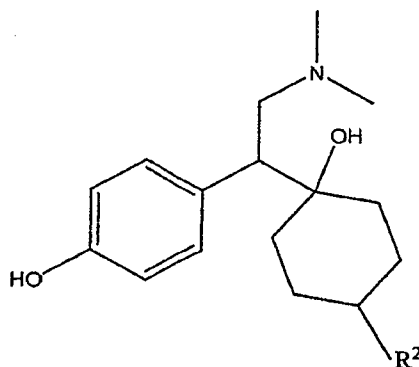
- or a prodrug or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
about 43% to about 44% w/w of the tablet core of a rate controlling
component;
about 32% to about 33% w/w of the tablet core of a binder; and
about 8% to about 9% w/w of the tablet core of a lubricant.

33. The formulation according to claim 32, further comprising a release
rate controlling component over the tablet core comprising about 8% to about 9%
w/w of the tablet core.

34. The formulation according to claim 32, comprising:
16.13% w/w of the tablet core of said compound, or a prodrug or a
pharmaceutically acceptable salt thereof;
43.55% w/w of the tablet core of hydroxypropyl methylcellulose;
32.26% w/w of the tablet core of microcrystalline cellulose;
5.81% w/w of the tablet core of talc;
2.26% w/w of the tablet core of magnesium stearate; and
a release rate controlling coating over the tablet core comprising:
7.42% w/w of the tablet core of ethylcellulose with plasticizer; and

0.65% w/w of the tablet core of hydroxypropyl methylcellulose.

35. A modified release formulation having a tablet core comprising:
about 21% to about 22% w/w of the tablet core of a compound of the
structure:



$R^2 = \text{Cl, F, Br, CH}_3, \text{CF}_3, \text{SCH}_3, \text{NHCH}_3, \text{NO}_2, \text{CN},$
 $\text{OH, OC}_1\text{--C}_6\text{ alkyl, substituted OC}_1\text{--C}_6\text{ alkyl}$

or a prodrug or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

about 42% to about 43% w/w of the tablet core of a rate controlling
component;

about 26% to about 27% w/w of the tablet core of a binder; and
about 10% to about 11% w/w of the tablet core of a lubricant.

36. The formulation according to claim 35, further comprising an enteric
coating over the tablet core comprising about 17% to about 18% w/w of the tablet
core.

37. The formulation according to claim 35, comprising:
21.10% w/w of the tablet core of said compound, or a prodrug or a
pharmaceutically acceptable salt thereof;
42.19% w/w of the tablet core of hydroxypropyl methylcellulose;
26.16% w/w of the tablet core of microcrystalline cellulose;
7.59% w/w of the tablet core of talc;
2.95% w/w of the tablet core of magnesium stearate; and

an enteric coating over the tablet core comprising:

14.35% w/w of the tablet core of methacrylic acid copolymer type C ;

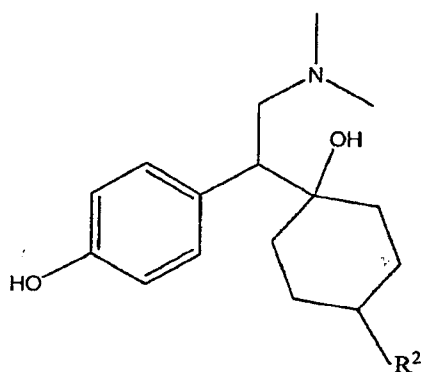
0.51% w/w of the tablet core of triethyl citrate;

0.74% w/w of the tablet core of sodium hydroxide; and

2.11% w/w of the tablet core of talc.

38. A multiparticulate modified release formulation, wherein each said multiparticulate comprises a spheroid core comprising:

about 23% to about 24% w/w of the tablet core of a compound of the structure:



$R^2 = \text{Cl, F, Br, CH}_3, \text{CF}_3, \text{SCH}_3, \text{NHCH}_3, \text{NO}_2, \text{CN, OH, OC}_1\text{--C}_6\text{ alkyl, substituted OC}_1\text{--C}_6\text{ alkyl}$

or a prodrug or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

about 30% to about 31% w/w of the multiparticulate core of a rate controlling component; and

about 46% to about 47% w/w of the multiparticulate core of a binder.

39. The formulation according to claim 38, further comprising a seal coating over the multiparticulate core comprising about 1% to about 2% w/w of the multiparticulate core.

40. The formulation according to claim 38 or 39, further comprising an enteric coating over the multiparticulate core comprising about 8% to about 9% w/w of the multiparticulate core.

41. The formulation according to claim 38, comprising:
23.26% w/w of the multiparticulate core of said compound, or a prodrug or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
30.23% w/w of the multiparticulate core of hydroxypropyl methylcellulose;
46.51% w/w of the multiparticulate core of microcrystalline cellulose;
a seal coating over the multiparticulate core comprising:
1.16% w/w of the multiparticulate core of a seal coating comprising hydroxypropyl methylcellulose with polyethylene glycol as plasticizer; and
an enteric coating over the multiparticulate core comprising:
7.44% w/w of the multiparticulate core of ethylcellulose with plasticizer; and
0.93% w/w of the multiparticulate core of hydroxypropyl methylcellulose.
42. A capsule comprising the multiparticulates of any one of claims 16-27 or 38-41.
43. A foil packet comprising the multiparticulates of any one of claims 16-27 or 38-41.
44. Use of a formulation according to any of claims 1-41 in preparing a medicament.

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

Date of mailing (day/month/year) 09 August 2007 (09.08.2007)	To: Kodroff, Cathy, A. Howson And Howson LLP 501 Office Center Drive Suite 210 Fort Washington, PA 19034 ETATS-UNIS D'AMERIQUE	
Applicant's or agent's file reference AM-102198PCT		IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2007/010607		International filing date (day/month/year) 03 May 2007 (03.05.2007)
International publication date (day/month/year) Not yet published		Priority date (day/month/year) 05 May 2006 (05.05.2006)
Applicant WYETH et al		

- 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).
- (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.
- (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted 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
05 May 2006 (05.05.2006)	60/798,272	US	31 July 2007 (31.07.2007)

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 82 70
	Telephone No. +41 22 338 74 03

FORMULACIONES DE DOSIFICACIÓN SÓLIDA

ANTECEDENTE DE LA INVENCION

5

El mercado de los fármacos para neurociencia y la salud de la mujer se ha movido hacia el uso de los inhibidores de la retoma de norepinefrina y serotonina duales (SNRI) para el tratamiento de primera línea de varias indicaciones, como se
10 evidencia por el reciente desarrollo de los SNRI, por ejemplo, Venlafaxina y Duloxetina. Esto contrasta con el uso tradicional de inhibidores de la retoma de serotonina selectivos (SSRI). Aunque el perfil del efecto colateral de los SSRI y SNRI es menos severo comparado con los compuestos antidepresivos
15 tricíclicos, menos recientes, todavía existen algunos efectos colaterales no deseables.

Lo que se necesita son composiciones alternativas para tratar afecciones asociadas con los desbalances de serotonina y
20 norepinefrina.

RESUMEN DE LA INVENCION

En un aspecto, la invención proporciona formulaciones de
25 liberación modificada que tienen un núcleo de comprimido que contiene un compuesto de la fórmula I (mostrado adelante), o un profármaco o su sal farmacéuticamente aceptable; por lo menos un componente que controla la velocidad; por lo menos un aglutinante; y por lo menos un lubricante.

En otro aspecto, la invención proporciona formulaciones de liberación modificada de multiparticulados, en donde cada multiparticulado tiene un núcleo esférico que contiene un compuesto de la fórmula I, o un profármaco o su sal farmacéuticamente aceptable; por lo menos un componente que controla la velocidad; y por lo menos un aglutinante.

En todavía otro aspecto, la invención proporciona formulaciones de multiparticulado, en donde los multiparticulados tienen un recubrimiento de sello y/o un recubrimiento que controla la velocidad de liberación y/o un recubrimiento entérico aplicado a un comprimido o núcleo de multiparticulado.

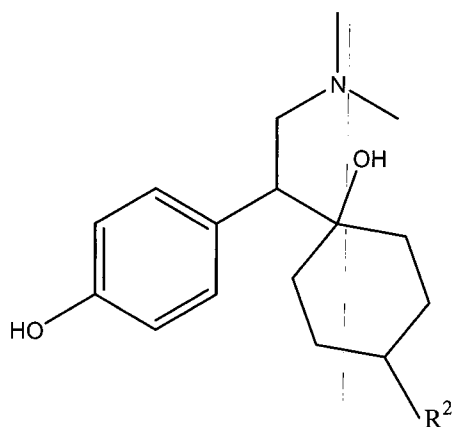
En una modalidad adicional, la invención proporciona cápsulas que contienen los multiparticulados descritos aquí. También se proporcionan los paquetes de lámina que comprenden los multiparticulados.

En aún otra modalidad, la invención proporciona el uso de la composición descrita aquí en la preparación de medicamentos para un conjunto de indicaciones.

Todavía otros aspectos y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada de la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una forma de dosificación de liberación modificada de un compuesto activo de la fórmula I, 5
mostrado adelante.



R² = Cl, F, Br, CH₃, CF₃, SCH₃, NHCH₃, NO₂, CN,

OH, Oalquilo C₁-C₆, Oalquilo C₁-C₆ sustituido

15 , o un profármaco o su sal farmacéuticamente aceptable.

Ventajosamente, estas formulaciones alivian los efectos adversos del tubo digestivo alto asociados con inhibidores de la retoma de norepinefrina y serotonina duales (SNRI).

20

Aunque no se desea estar unido por la teoría, estas formulaciones se consideran que son efectivas al reducir la interacción del compuesto activo con receptores neuronales en el estomago e intestino delgado así como también sistémicamente. De 25
acuerdo con lo anterior, productos de recubrimiento entérico o de liberación reducida (extendida) con liberación mínima en el estómago sirven para minimizar la concentración del compuesto activo en el tubo digestivo alto.

Una forma de dosificación recubierta entéricamente o de liberación extendida (de control de velocidad de liberación) tiene las ventajas de reducir los efectos adversos del tubo digestivo alto, por ejemplo, náusea y vómito al limitar la cantidad de liberación de fármaco allí y al pasar los receptores en el tubo digestivo alto que originan estos efectos. Adicionalmente, se espera que una forma de dosificación de dosis diaria resulte en un cumplimiento mejorado del paciente sobre la forma de dosificación múltiple.

I. Compuestos Activos

Los compuestos de fórmula I (anteriores) y los métodos para su preparación, se describen en la solicitud de patente publicada No. US-2007-0015828-A1, publicada en enero 18, 2007 (solicitud de patente US No. 11/485,663, Julio 13, 2006, que reivindica la prioridad de la solicitud de patente provisional US No. 60/699,665, Julio 15, 2005), que se incorporan aquí como referencia. Como se describe aquí, los compuestos de la fórmula I (anteriores) pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos y algunos de los compuestos pueden contener uno o más centros asimétricos (quirales) y pueden así hacer surgir isómeros ópticos y diastereómeros. Mientras se muestran independientes de la estereoquímica en la fórmula I, en una modalidad, el carbono 1 está presente como un centro quiral. Sin embargo, esta molécula puede existir en una forma de isómeros R y S así como también en una mezcla racémica. También hay dos diastereómeros. Los dos grupos en el anillo ciclohexano pueden estar en la configuración cis o trans, pero en una modalidad

están en la configuración cis. Por ejemplo, en una modalidad, el compuesto está en una configuración mayor del 50% del diastereómero cis. En otra modalidad, el compuesto está en una configuración mayor del 95% del diastereómero cis. Así, el compuesto de la fórmula I incluye tales isómeros ópticos y diastereómeros; así como también los estereoisómeros racémicos y resueltos, enantioméricamente puros; así como también las otras mezclas de estereoisómeros R y S, y sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, y profármacos.

El término "alquilo" como se utiliza aquí se refiere a grupos hidrocarburos alifáticos saturados de cadena recta y ramificada, generalmente de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono de longitud, a menos que se especifique otra cosa. El término "alquilo inferior" como se utiliza se refiere a cadenas alquilo de 1, 2, 3, o 4 carbonos de longitud. Los términos "alquilo sustituido" se refieren a alquilo recientemente descritos que tienen de uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que incluye halógeno, CN, OH, NO₂, amino, arilo, heterocíclico, arilo sustituido, heterocíclico sustituido, alcoxi, ariloxi, alquiloxi sustituido, alquilcarbonilo, alquilcarboxi, alquilamino, ariltio. Estos sustituyentes se pueden adherir a cualquier carbono del grupo alquilo dado que la adhesión constituye un grupo funcional químico estable.

El término "halógeno" se refiere a Cl, Br, F, o I.

El término "arilo" como se utiliza aquí se refiere a un sistema aromático carbocíclico, que puede ser un anillo único o

múltiples anillos aromáticos fusionados o ligados de tal manera que por lo menos una parte de los anillos fusionados o ligados forma el sistema aromático conjugado. Los grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, bifenilo, antrilo, 5 tetrahidronaftilo, y fenantrilo.

El término "arilo sustituido" se refiere a arilo como se definió recientemente que tiene uno, dos, tres o cuatro sustituyentes del grupo que incluye halógeno, CN, OH, NO₂, amino, 10 alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ariloxi, alquiloxi sustituido, alquilcarbonilo, alquilcarboxi, alquilamino, y ariltio.

El término "heterocíclico" se utiliza aquí para describir 15 un anillo monocíclico de 4-, 5-, 6- o 7-miembros o un anillo heterocíclico multicíclico estable que es saturado, parcialmente insaturado, o insaturado, y que consiste de átomos de carbono y de uno a cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que incluye átomos de N, O, y S. Los átomos de N y S se pueden oxidar. El 20 anillo heterocíclico también incluye cualquier anillo multicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente se fusiona a un anillo arilo. El anillo heterocíclico se puede adherir a cualquier heteroátomo o átomo de carbono proporcionando que la estructura resultante sea 25 químicamente estable. Tales grupos heterocíclicos incluyen, por ejemplo, tetrahidrofurano, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperidinilo, azepinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, indolilo, quinolinilo, tienilo,

furilo, benzofuranilo, benzotienilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, e isoquinolinilo.

El término "heterocíclico sustituido" se utiliza aquí para describir el heterocíclico como se definió recientemente que tiene uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que incluye halógeno, CN, OH, NO₂, amino, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alcoxi, ariloxi, alquiloxi sustituido, alquilcarbonilo, alquilcarboxi, alquilamino, o ariltio.

El término "alcoxi" como se utiliza aquí se refiere a el grupo OR, en donde R es alquilo o alquilo sustituido. el alcoxi sustituido puede ser el grupo OR en donde R es alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆ sustituido por de uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que incluye halógeno, CN, OH, NO₂, amino, arilo, heterocíclico, arilo sustituido, heterocíclico sustituido, alcoxi, ariloxi, alquiloxi sustituido, alquilcarbonilo, alquilcarboxi, alquilamino, ariltio. El término "ariloxi" como se utiliza aquí se refiere al grupo OR, en donde R es arilo o arilo sustituido. El término "alquilcarbonilo" como se utiliza aquí se refiere al grupo RCO, en donde R es alquilo o alquilo sustituido. El término "alquilcarboxi" como se utiliza aquí se refiere al grupo COOR, en donde R es alquilo o alquilo sustituido. El término "aminoalquilo" se refiere a aminas secundarias y terciarias en donde los grupos alquilo o alquilo sustituido, que contienen de uno a ocho átomos de carbono, que pueden ser iguales o diferentes y el punto de adhesión está en al átomo de nitrógeno.

Los compuestos de la fórmula I se pueden utilizar en la forma de sales derivadas de ácidos o bases farmacéutica o fisiológicamente aceptables. Estas sales incluyen, pero no se limitan a, las siguientes sales con ácidos orgánicos e inorgánicos, por ejemplo, acético, láctico, cítrico, tartárico, succínico, fumárico, maléico, malónico, mandélico, málico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, metanosulfónico, toluenosulfónico y ácidos similarmente conocidos, y mezclas de éstos. Otras sales incluyen sales con metales álcali y metales alcalinotérreos, por ejemplo, sodio (por ejemplo, hidróxido de sodio), potasio (por ejemplo, hidróxido de potasio), calcio o magnesio.

Estas sales, así como también otros compuestos de la fórmula I, pueden estar en la forma de ésteres, carbamatos y otras formas "pro-fármaco" convencionales, que, cuando se administran en tal forma, se convierten al grupo funcional activo *in vivo*. En una modalidad preferida concurrentemente, los profármacos son ésteres. Ver, por ejemplo, B. Testa and J. Caldwell, "Prodrugs Revisited: The "Ad Hoc" Approach as a Complement to Ligand Design", Medicinal Research Reviews, 16(3):233-241, ed., John Wiley & Sons (1996).

Como se utiliza aquí, el término "aproximadamente" generalmente significa dentro de 5%, 1%, o 0.5% de un valor o rango dado. Alternativamente, el término "aproximadamente" significa dentro de un error estándar aceptable de la media, cuando se considera por una persona medianamente versada en la

técnica. Adicionalmente, el total de todos los componentes contenidos dentro de un núcleo (cualquier comprimido o multiparticulado) para cualquier formulación particular no excede 100% del núcleo.

5

II. Comprimidos

Se proporcionan aquí formulaciones de liberación modificada que tienen un núcleo de comprimido que contiene un compuesto de la fórmula I, o un profármaco o su sal farmacéuticamente aceptable; por lo menos un componente que controla la velocidad; por lo menos un aglutinante; y por lo menos un lubricante.

En una modalidad, el núcleo de comprimido contiene de aproximadamente 10% a aproximadamente 30% (peso por peso (p/p) del núcleo de comprimido) de un compuesto de la fórmula I. En una modalidad adicional, el núcleo de comprimido contiene de aproximadamente 10% a aproximadamente 15% p/p, aproximadamente 10% a aproximadamente 20% p/p, aproximadamente 10% a aproximadamente 25% p/p, aproximadamente 15% a aproximadamente 20% p/p, aproximadamente 15% a aproximadamente 25% p/p, aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p, aproximadamente 20% a aproximadamente 25% p/p, aproximadamente 20% a aproximadamente 30% p/p, o aproximadamente 25% a aproximadamente 30% p/p de un compuesto de la fórmula I. En todavía otra modalidad, el núcleo de comprimido contiene aproximadamente 15% a aproximadamente 16%, aproximadamente 16% a aproximadamente 17%, o aproximadamente 21% a aproximadamente 22% p/p de un compuesto de la fórmula I. En otra modalidad, el núcleo de

comprimido contiene de aproximadamente 15% a aproximadamente 16% p/p de un compuesto de la fórmula I. En otra modalidad, el núcleo de comprimido contiene de aproximadamente 16% a aproximadamente 17% p/p de un compuesto de la fórmula I. En otra 5 modalidad, el núcleo de comprimido contiene de aproximadamente 21% a aproximadamente 22% p/p de un compuesto de la fórmula I.

En una modalidad, el componente que controla la velocidad es un polímero que controla la velocidad seleccionado de entre 10 polímeros hidrófilos y polímeros plastificados inertes. Los polímeros hidrófilos adecuados que controlan la velocidad incluyen, sin limitación, alcohol polivinílico (PVA), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC, hipomelosa o hipromelosa), y mezclas de éstos. Los polímeros "plásticos" inertes o insolubles 15 adecuados incluyen, sin limitación, uno o más polimetacrilatos (es decir, polímero Eudragit® y polímeros equivalentes bajo otras marcas). Otros materiales de polímero que controlan la velocidad adecuados incluyen, por ejemplo, hidroxialquilcelulosas, óxidos de poli(etileno), 20 alquilcelulosas, carboximetilcelulosas, derivados de celulosa hidrófilos, y polietilenglicol. En una modalidad, el componente que controla la velocidad es hidroxipropilmetilcelulosa.

De forma adecuada, el núcleo de comprimido contiene de 25 aproximadamente 30% a aproximadamente 50% (peso por peso (p/p) del núcleo de comprimido) de un componente que controla la velocidad. En una modalidad adicional, el núcleo de comprimido contiene de aproximadamente 30% a aproximadamente 35% p/p, aproximadamente 30% a aproximadamente 40% p/p, aproximadamente

30% a aproximadamente 45% p/p, aproximadamente 35% a
aproximadamente 40% p/p, aproximadamente 35% a aproximadamente
45% p/p, aproximadamente 35% a aproximadamente 50% p/p,
aproximadamente 40% a aproximadamente 45% p/p, aproximadamente
5 40% a aproximadamente 50% p/p, o aproximadamente 45% a
aproximadamente 50% p/p de un componente que controla la
velocidad. En todavía otra modalidad, el núcleo de comprimido
contiene aproximadamente 38% a aproximadamente 42% p/p,
aproximadamente 42% a aproximadamente 43% p/p, o aproximadamente
10 43 % a aproximadamente 44% p/p. En todavía una modalidad
adicional, el núcleo de comprimido contiene 40% p/p de un
componente que controla la velocidad.

El aglutinante se puede seleccionar de entre aglutinantes
15 conocidos, que incluyen, por ejemplo, celulosa, y povidona,
entre otros. En una modalidad, el aglutinante se selecciona de
entre celulosa microcristalina, crospovidona, y mezclas de
éstos. En una modalidad adicional, el aglutinante es celulosa
microcristalina, y opcionalmente celulosa Avicel®
20 microcristalina o celulosa microcristalina Avicel® PH101.

De forma adecuada, el núcleo de comprimido contiene de
aproximadamente 25% a aproximadamente 50% (peso por peso (p/p)
del núcleo de comprimido) de un aglutinante. En una modalidad
25 adicional, el núcleo de comprimido contiene de aproximadamente
25% a aproximadamente 30% p/p, aproximadamente 25% a
aproximadamente 35% p/p, aproximadamente 25% a aproximadamente
40% p/p, aproximadamente 25% a aproximadamente 45% p/p,
aproximadamente 30% a aproximadamente 35% p/p, aproximadamente

30% a aproximadamente 40% p/p, aproximadamente 30% a aproximadamente 45% p/p, aproximadamente 30% a aproximadamente 50% p/p, aproximadamente 35% a aproximadamente 40% p/p, aproximadamente 35% a aproximadamente 45% p/p, aproximadamente 35% a aproximadamente 50% p/p, aproximadamente 40% a aproximadamente 45% p/p, aproximadamente 40% a aproximadamente 50% p/p, o aproximadamente 45% a aproximadamente 50% p/p de un aglutinante. En todavía otra modalidad, el núcleo de comprimido contiene aproximadamente 26% a aproximadamente 27% p/p, aproximadamente 32-33% p/p, o aproximadamente 43-44% p/p de un aglutinante.

El lubricante se puede seleccionar de cualquiera de los lubricantes convencionales conocidos por aquellos expertos en la técnica para formulaciones de comprimido. En una modalidad, el lubricante es estearato de magnesio. En una modalidad, el núcleo de comprimido contiene aproximadamente 0.5% a aproximadamente 3% p/p, o aproximadamente 1% a aproximadamente 3% p/p, de un lubricante. En una modalidad adicional, el núcleo de comprimido contiene aproximadamente 1% p/p de un lubricante.

En una modalidad, otros componentes incluyen diluyentes (por ejemplo, estearato de magnesio), cargadores, deslizantes (por ejemplo, talco), anti-adherentes, ajustadores de pH y/o adyuvantes se pueden incluir en el núcleo de comprimido. En una modalidad adicional, el núcleo de comprimido contiene de aproximadamente 5% a aproximadamente 10% p/p de un deslizante. En una modalidad, el deslizante es talco. Los ajustadores de pH adecuados incluyen, por ejemplo, carbonato de sodio, bicarbonato

de sodio, carbonato de potasio, carbonato de litio, entre otros. Todavía otros componentes adecuados serán fácilmente evidentes para un experto en la técnica. Ver, por ejemplo, R. Rowe, et al., Handbook of Pharmaceutical Excipients, Fourth Edición, 5 Pharmaceutical Press, Londres, Reino Unido (2003), que se incorpora aquí como referencia.

En una modalidad, una formulación de liberación modificada tiene un núcleo de comprimido que contiene:

10

aproximadamente 15% a aproximadamente 16% p/p del núcleo de comprimido de un compuesto de la fórmula I; o un profármaco o su sal farmacéuticamente aceptable;

15

aproximadamente 40% p/p del núcleo de comprimido de un componente que controla la velocidad;

aproximadamente 43% a aproximadamente 44% p/p del núcleo de comprimido de un aglutinante; y

20

aproximadamente 1% p/p del núcleo de comprimido de un lubricante.

En una modalidad adicional, una formulación de liberación 25 modificada tiene un núcleo de comprimido que contiene:

aproximadamente 15% p/p de un compuesto de la fórmula I, o un profármaco o su sal farmacéuticamente aceptable;

aproximadamente 40% p/p de hidroxipropilmetilcelulosa;

aproximadamente 44% p/p de celulosa microcristalina (por ejemplo, celulosa microcristalina Avicel®); y

5

aproximadamente 1% p/p de estearato de magnesio.

En otra modalidad, una formulación de liberación modificada tiene un núcleo de comprimido que contiene:

10

aproximadamente 16% a aproximadamente 17% p/p del núcleo de comprimido de un compuesto de la fórmula I, o un profármaco o su sal farmacéuticamente aceptable;

15

aproximadamente 43% a aproximadamente 44% p/p del núcleo de comprimido de un componente que controla la velocidad;

aproximadamente 32% a aproximadamente 33% p/p del núcleo de comprimido de un aglutinante; y

20

aproximadamente 8% a aproximadamente 9% p/p del núcleo de comprimido de un lubricante.

En una modalidad adicional, la formulación de liberación modificada también contiene aproximadamente 7% a aproximadamente 9% p/p (sólido, ganancia de peso) del núcleo de comprimido de un recubrimiento que controla la velocidad de liberación (descrito adelante) sobre el núcleo de comprimido.

25

En todavía una modalidad adicional, la formulación de liberación modificada tiene un núcleo de comprimido que contiene:

5 aproximadamente 16% p/p del núcleo de comprimido del compuesto de la fórmula I, o un profármaco o su sal farmacéuticamente aceptable;

10 aproximadamente 44% p/p del núcleo de comprimido de hidroxipropilmetilcelulosa;

aproximadamente 32% p/p del núcleo de comprimido de celulosa microcristalina;

15 aproximadamente 6% p/p del núcleo de comprimido de talco;

aproximadamente 2% p/p del núcleo de comprimido de estearato de magnesio; y

20 un recubrimiento que controla la velocidad de liberación sobre el núcleo de comprimido comprende:

aproximadamente 7% p/p (sólido, ganancia de peso) del núcleo de comprimido de etilcelulosa con plastificante (por ejemplo, utilizando dispersión de etilcelulosa Surelease® (25% p/p dispersión acuosa)); y

aproximadamente 0.6% p/p del núcleo de comprimido de hidroxipropilmetilcelulosa.

En todavía otra modalidad, la formulación de liberación modificada tiene un núcleo de comprimido que contiene:

5 aproximadamente 21% a aproximadamente 22% p/p del núcleo de comprimido de un compuesto de la fórmula I, o un profármaco o su sal farmacéuticamente aceptable;

10 aproximadamente 42% a aproximadamente 43% p/p del núcleo de comprimido de un componente que controla la velocidad;

aproximadamente 26% a aproximadamente 27% p/p del núcleo de comprimido de un aglutinante; y

15 aproximadamente 10% a aproximadamente 11% p/p del núcleo de comprimido de un lubricante.

En una modalidad adicional, la formulación de liberación modificada también contiene aproximadamente 17% a
20 aproximadamente 18% p/p (sólido, ganancia de peso) del núcleo de comprimido de un recubrimiento entérico (descrito adelante) sobre el núcleo de comprimido.

En una modalidad adicional, la formulación de liberación
25 modificada tiene un núcleo de comprimido que contiene:

aproximadamente 21% p/p del núcleo de comprimido de un compuesto de la fórmula I, o un profármaco o su sal farmacéuticamente aceptable;

aproximadamente 42% p/p del núcleo de comprimido de hidroxipropilmetilcelulosa;

5 aproximadamente 26% p/p del núcleo de comprimido de celulosa microcristalina;

aproximadamente 8% p/p del núcleo de comprimido de talco;

10 aproximadamente 3% p/p del núcleo de comprimido de estearato de magnesio; y

un recubrimiento entérico sobre el núcleo de comprimido comprende:

15 aproximadamente 14% p/p (sólido, ganancia de peso) del núcleo de comprimido de copolímero de ácido metacrílico tipo C;

aproximadamente 0.5% p/p del núcleo de comprimido de citrato de trietilo;

20 aproximadamente 0.7% p/p del núcleo de comprimido de hidróxido de sodio; y

aproximadamente 2% p/p del núcleo de comprimido de talco.

25 Los comprimidos se pueden preparar mediante métodos convencionales conocidos en la técnica. En una modalidad, un compuesto de la fórmula I se mezcla con los otros componentes de la formulación para formar una granulación. En una modalidad, la granulación se forma utilizando un compactador de rodillo. En

otra modalidad, la granulación se forma utilizando un granulador de alto corte (por ejemplo, un mezclador Collette Gral). Sin embargo, otros métodos conocidos por aquellos expertos en la técnica, incluyen, por ejemplo, un granulador de bajo corte, un
5 mezclador, agitador planetario, etc., o un procesador de lecho fluido (Glatt GPCG), granulación en seco, o precompresión, se puede utilizar para preparar granulaciones adecuadas. La granulación luego se comprime utilizando métodos convencionales para formar un comprimido.

10

Los comprimidos se pueden proporcionar con capas adicionales, opcionalmente, que contienen componentes activos, u otras capas como se puede desear para recubrimientos (como se describe adelante), separación entre capas, o similares.

15

III. Multiparticulados

Se proporcionan aquí formulaciones de liberación modificada de multiparticulados, en donde cada multiparticulado tiene un
20 núcleo esférico que contiene un compuesto de la fórmula I, o un profármaco o su sal farmacéuticamente aceptable; por lo menos un componente que controla la velocidad; y por lo menos un aglutinante.

25

En una modalidad, el núcleo de multiparticulado contiene de aproximadamente 15% a aproximadamente 35% (peso por peso (p/p) del núcleo de multiparticulado) de un compuesto de la fórmula I. En una modalidad adicional, el núcleo de multiparticulado contiene de aproximadamente 15% a aproximadamente 20% p/p,

aproximadamente 15% a aproximadamente 25% p/p, aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p, o aproximadamente 20% a aproximadamente 25% p/p, aproximadamente 20% a aproximadamente 30% p/p, aproximadamente 20% a aproximadamente 35% p/p, aproximadamente 25% a aproximadamente 30% p/p, aproximadamente 25% a aproximadamente 35% p/p, o aproximadamente 30% a aproximadamente 35% p/p de un compuesto de la fórmula I. En todavía otra modalidad, el núcleo de multiparticulado contiene aproximadamente 23% a aproximadamente 24% p/p de un compuesto de la fórmula I.

En una modalidad, el componente que controla la velocidad es un polímero que controla la velocidad seleccionado de entre polímeros hidrófilos y polímeros plastificados inertes. Los polímeros hidrófilos adecuados que controlan la velocidad incluyen, sin limitación, alcohol polivinílico (PVA), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC, hipomelosa o hipromelosa), y mezclas de éstos. Los polímeros "plásticos" inertes o insolubles adecuados incluyen, sin limitación, uno o más polimetacrilatos (es decir, polímero Eudragit® y polímeros equivalentes bajo otras marcas). Otros materiales de polímero que controlan la velocidad adecuados incluyen, por ejemplo, hidroxialquilcelulosas, óxidos de poli(etileno), alquilcelulosas, carboximetilcelulosas, derivados de celulosa hidrófilos, y polietilenglicol. En una modalidad, el componente que controla la velocidad es hidroxipropilmetilcelulosa.

De forma adecuada, el núcleo de multiparticulado contiene de aproximadamente 20% a aproximadamente 40% (peso por peso

(p/p) del núcleo de multiparticulado) de un componente que controla la velocidad. En una modalidad adicional, el núcleo de multiparticulado contiene de aproximadamente 20% a aproximadamente 25% p/p, aproximadamente 20% a aproximadamente 30% p/p, aproximadamente 20% a aproximadamente 35% p/p, aproximadamente 25% a aproximadamente 30% p/p, aproximadamente 25% a aproximadamente 35% p/p, aproximadamente 25% a aproximadamente 40% p/p, aproximadamente 30% a aproximadamente 35% p/p, aproximadamente 30% a aproximadamente 40% p/p, o aproximadamente 35% a aproximadamente 40% p/p de un componente que controla la velocidad. En todavía otra modalidad, el núcleo de multiparticulado contiene aproximadamente 30% a aproximadamente 31% p/p de un componente que controla la velocidad.

15

El aglutinante se puede seleccionar de entre aglutinantes conocidos, que incluyen, por ejemplo, celulosa, y povidona, entre otros. En una modalidad, el aglutinante se selecciona de entre celulosa microcristalina, crospovidona, y mezclas de éstos. En una modalidad adicional, el aglutinante es celulosa microcristalina, y opcionalmente celulosa microcristalina Avicel® o celulosa microcristalina Avicel® PH101.

De forma adecuada, el núcleo de multiparticulado contiene de aproximadamente 35% a aproximadamente 55% (peso por peso (p/p) del núcleo de multiparticulado) de un aglutinante. En una modalidad adicional, el núcleo de multiparticulado contiene de aproximadamente 35% a aproximadamente 40% p/p, aproximadamente 35% a aproximadamente 45% p/p, aproximadamente 35% a

aproximadamente 50% p/p, aproximadamente 40% a aproximadamente 45% p/p, aproximadamente 40% a aproximadamente 50% p/p, aproximadamente 40% a aproximadamente 55% p/p, aproximadamente 45% a aproximadamente 50% p/p, aproximadamente 45% a aproximadamente 55% p/p, o aproximadamente 50% a aproximadamente 55% p/p de un aglutinante. En todavía otra modalidad, el núcleo de multiparticulado contiene aproximadamente 46% a aproximadamente 47% p/p de un aglutinante.

10 En una modalidad, otros componentes incluyen lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio), diluyentes, cargadores, deslizantes (por ejemplo, talco), anti-adherentes, ajustadores de pH y/o adyuvantes se pueden incluir en el núcleo de comprimido. Ajustadores de pH adecuados incluyen, por ejemplo, 15 carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de litio, entre otros. Todavía otros componentes adecuados serán fácilmente evidentes para un experto en la técnica. Ver, por ejemplo, R. Rowe, et al., Handbook de Pharmaceutical Excipients, Fourth Edición, Pharmaceutical Press, 20 London, United Kingdom (2003), que se incorpora aquí como referencia.

En una modalidad es una formulación de liberación modificada de multiparticulado, en donde cada multiparticulado tiene un núcleo esférico que contiene:

25 aproximadamente 23% a aproximadamente 24% p/p del núcleo de multiparticulado de un compuesto de la fórmula I, o un profármaco o su sal farmacéuticamente aceptable;

aproximadamente 30% a aproximadamente 31% p/p del núcleo de multiparticulado de un componente que controla la velocidad; y

aproximadamente 46% a aproximadamente 47% p/p del núcleo de
5 multiparticulado de un aglutinante.

En una modalidad adicional, un recubrimiento de sello (descrito adelante) se aplica sobre el núcleo de multiparticulado de aproximadamente 1% a aproximadamente 2% p/p
10 del núcleo de multiparticulado.

En todavía una modalidad adicional, un recubrimiento entérico (descrito adelante) se aplica sobre el núcleo de multiparticulado y recubrimiento de sello de aproximadamente 8%
15 a aproximadamente 9% p/p (sólido, ganancia de peso) del núcleo de multiparticulado.

En una modalidad adicional es una formulación de liberación modificada de multiparticulado, en donde cada multiparticulado
20 tiene un núcleo esférico que contiene:

aproximadamente 23% p/p del núcleo de multiparticulado de un compuesto de la fórmula I, o un profármaco o su sal farmacéuticamente aceptable;

25

aproximadamente 30% p/p del núcleo de multiparticulado de hidroxipropilmetilcelulosa;

aproximadamente 46% p/p del núcleo de multiparticulado de

celulosa microcristalina;

un recubrimiento de sello sobre el núcleo de multiparticulado que contiene aproximadamente 1% p/p del núcleo de multiparticulado de un recubrimiento de sello que comprende hidroxipropilmetilcelulosa con polietilenglicol como plastificante (por ejemplo, un recubrimiento de sello Opadry® Clear); y

10 un recubrimiento entérico sobre el núcleo de multiparticulado, el recubrimiento entérico que contiene:

aproximadamente 7% p/p (sólido, ganancia de peso), del núcleo de multiparticulado de etilcelulosa con plastificante (por ejemplo, utilizando dispersión de etilcelulosa Surelease® (25% p/p dispersión acuosa)); y

aproximadamente 1% p/p del núcleo de multiparticulado de hidroxipropilmetilcelulosa.

20

Las formulaciones de multiparticulado se pueden preparar mediante métodos conocidos en la técnica. En una modalidad, los componentes secos, que incluyen por lo menos el compuesto de la fórmula I y el aglutinante se mezclan en seco en un mezclador adecuado, por ejemplo, un agitador planetario, por ejemplo, un mezclador Hobart. Opcionalmente el componente que controla la velocidad, y adicionalmente opcionalmente un ajustador de pH, se puede incluir en esta etapa. Posteriormente, los componentes restantes y agua se mezclan para proporcionar un producto

granulado. La granulación luego se extruye y se esferoniza a través de un dispositivo (por ejemplo, un extrusor/esferonizador Nica®) y se secan los esféricos resultantes, se tamizan y opcionalmente se mezclan para las formulaciones de
5 multiparticulado.

En otra modalidad, los componentes de la formulación de particulado se granulan con agua en un mezclador adecuado, por ejemplo, un agitador planetario, por ejemplo, un mezclador
10 Hobart. Luego, utilizando el sistema Nica®, la masa húmeda resultante se extruye a través de un tamiz 1 mm o 1.0 mm. Los extrudados luego se transfieren a un esferonizador y se hacen girar hasta que se obtienen gránulos esféricos (aproximadamente 2-3 minutos). En una modalidad, los extrudados se hacen girar en
15 aproximadamente 700 rpm. Los gránulos húmedos luego se secan en un secador de lecho fluido Aeromatic Strea™ a un nivel de humedad de 2% a 5%. Los gránulos secos luego se pasan a través de un tamiz de malla para remoción de los gránulos más grande, es decir, de gran tamaño, gránulos para proporcionar
20 formulaciones de multiparticulado. En una modalidad, se utiliza un tamiz de malla 18.

Los multiparticulados, recubiertos o no recubiertos como se describe adelante, se puede colocar dentro de una cubierta de
25 cápsula, comprimidos dentro de tabletas o capletas, o empaquetados en un paquete de lámina u otro empaque adecuado, y son adecuados para mezclar en un producto alimenticio (por ejemplo, compota de manzana o similares).

IV. Recubrimientos

En un aspecto, un recubrimiento de sello se puede aplicar al comprimido no recubierto o multiparticulado. Éste puede servir como un recubrimiento de sello inicial, como un recubrimiento de sello final (es decir, durante todos los recubrimientos aplicados), o ambos. El recubrimiento de sello se puede seleccionar de entre polímeros adecuados, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC, hipomelosa o hipromelosa), etilcelulosa, alcohol polivinílico, y combinaciones de éstos, opcionalmente contienen plastificantes y otros componentes adecuados. En una modalidad, el recubrimiento de sello es HPMC. En otra modalidad, el recubrimiento de sello comprende hidroxipropilmetilcelulosa con polietilenglicol como plastificante. Tal un recubrimiento de sello se puede hacer de recubrimiento Opadry® Clear. El recubrimiento de sello se aplica para proporcionar la ganancia de peso deseada al comprimido o multiparticulado. En una modalidad, el recubrimiento se aplica a una ganancia de peso de 0.5% - 3% (p/p), 0.5%, 1%, 2%, o 3% p/p (sólido) con respecto a la forma no cubierta. Un experto en la técnica será capaz de aplicar un recubrimiento de sello como se describe aquí mediante métodos convencionales conocidos en la técnica. Sin embargo, los medios para aplicar cualquiera de los recubrimientos descritos aquí no es una limitación de la invención.

En otra modalidad, un recubrimiento de sello inicial se puede aplicar a multiparticulados en un recubrimiento de lecho fluido, por ejemplo, por aspersión. En una modalidad, un aparato

de lecho fluido Aeromatic Strea™ se ajusta con una columna Wurster y sistema pulverizador inferior. Una cantidad apropiada como se determina por la capacidad del sistema, y en una modalidad aproximadamente 200 gramos, de los núcleos de gránulos secos (multiparticulados) se cargan dentro de la unidad. El recubrimiento, por ejemplo, recubrimiento de sello Opadry® Clear, luego se aplica bajo condiciones convencionales, y se seca. En una modalidad, el recubrimiento se aplica con una temperatura de entrada de aproximadamente 50° C a 60° C, una velocidad de rociado de solución de recubrimiento de 5 a 10 gramos por minuto, y presión de atomización de 1 a 2 bar. En una modalidad, la temperatura de multiparticulado es 35° C a 45° C, o aproximadamente 38° C a aproximadamente 43° C. Opcionalmente, se aplica talco o un material comparable a la formulación finalmente recubierta.

En otro aspecto, se aplica un recubrimiento de liberación extendida o que controla la velocidad de liberación, opcionalmente en adición a cualquiera de los otros recubrimientos descritos aquí. La capa de recubrimiento de liberación extendida se puede aplicar sobre un recubrimiento de sello inicial, sobre un recubrimiento entérico, o directamente sobre un núcleo. Este recubrimiento se aplica mediante los mismos medios como se describió anteriormente. En una modalidad, el recubrimiento de liberación se obtiene de un producto basado en etilcelulosa y HPMC. Un ejemplo de un producto basado en etilcelulosa adecuado es una dispersión de etilcelulosa acuosa (25% de sólidos). Un tal producto está disponible comercialmente como dispersión de etilcelulosa Surelease® (Colorcon, Inc.). En

una modalidad, se aplica una solución de una dispersión de etilcelulosa acuosa (25% de sólidos) al núcleo. En una modalidad, el HPMC, por ejemplo, en una cantidad de aproximadamente 5% a 15% p/p, o aproximadamente 10% p/p, se
5 mezcla con la dispersión de etilcelulosa, para formar la solución de recubrimiento. Así, la etilcelulosa puede ser aproximadamente 85% a aproximadamente 95% p/p, o aproximadamente 90% p/p, de la solución de recubrimiento. Luego de secado bajo condiciones adecuadas, por ejemplo, aproximadamente unos 5 a 10
10 minutos adicionales, el recubrimiento de liberación total está en el rango de aproximadamente 1% a aproximadamente 10%, 2% a aproximadamente 9%, 3% a aproximadamente 8%, o aproximadamente 8% a aproximadamente 9% p/p del núcleo antes de aplicación de este recubrimiento, es decir, incluye cualesquier de los
15 recubrimientos anteriores.

En aún otro aspecto, se aplica un recubrimiento entérico, opcionalmente en adición a cualquiera de los otros recubrimientos descritos aquí. La capa de recubrimiento entérico
20 se puede aplicar sobre un recubrimiento de sello inicial, sobre un recubrimiento de liberación extendida, o directamente sobre un núcleo. Este recubrimiento se aplica mediante los mismos medios como se describió anteriormente. En una modalidad, el recubrimiento entérico aplicado al comprimido o multiparticulado
25 puede incluir, pero no está limitado a, polimetacrilatos, HPMC, etilcelulosa, o una combinación de éstos.

En una modalidad adicional, el recubrimiento entérico contiene un producto que es un copolímero que contiene unidades

de un monómero seleccionado de ácido metacrílico y metacrilatos, por ejemplo, copolímero de ácido metacrílico, tipo C, USP (que es un copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo). Tal un copolímero está disponible comercialmente en la forma de una

5 dispersión acuosa con 30% sustancia seca como Eudragit® L30-D55 (Röhm GmbH & Co. KG). La sustancia seca en si misma comprende el polímero está disponible como Eudragit® L 100-55 (como un polvo). La dispersión y polvo que contiene 0.7% de laurilsulfato de sodio y 2.3% de Polisorbato 80, se calcula sobre la sustancia

10 seca, como emulsificadores. El Kollicoat MAE 30 DP (de BASF) es otro ejemplo de una dispersión acuosa de copolímero de ácido metacrílico tipo C. En todavía una modalidad adicional de la invención, el recubrimiento entérico aplicado se compone de copolímero de ácido metacrílico, tipo C, USP/NF (por ejemplo,

15 copolímero Eudragit® L 100-55), citrato de trietilo, talco (u otro comparable), y agua (sujeta a secado). En una modalidad adicional, un ajustador de pH, por ejemplo, hidróxido de sodio es parte del recubrimiento. Mientras que no se limite, el recubrimiento entérico se puede preparar de aproximadamente 70%

20 a 90% p/p de dispersión de copolímero acuosa (que contiene 30% de materia seca y 70% de agua), 1% a 5% p/p de citrato de trietilo, 1% a 10% p/p de ajustador de pH, y 5% a 15% p/p de talco (u otro material comparable) como un porcentaje del materiales de partida. En una modalidad adicional, el

25 recubrimiento entérico se puede preparar de 80% p/p de dispersión de copolímero acuosa que contiene 30% de materia seca y 70% de agua (por ejemplo, dispersión de copolímero Eudragit® L30-D55), 3% p/p de citrato de trietilo, 4% p/p de hidróxido de sodio, y 12% p/p de talco como un porcentaje de el peso de

materiales de partida.

Luego de secado bajo condiciones adecuadas, *por ejemplo*,
aproximadamente unos 5 a 10 minutos adicionales, el
5 recubrimiento entérico total está en el rango de aproximadamente
10% a aproximadamente 30% p/p, 15% a aproximadamente 25% p/p, o
aproximadamente 17% a aproximadamente 23% p/p del comprimido o
multiparticulado inicialmente recubierto o no recubierto, es
decir, que incluyen cualesquier recubrimientos anteriores. En
10 una modalidad adicional, el recubrimiento es aproximadamente 17%
a aproximadamente 18%, o aproximadamente 17.71% del núcleo de
comprimido o multiparticulado.

En todavía otra modalidad, uno o más de las capas de
15 recubrimiento contienen un compuesto de la fórmula I. Los
multiparticulados recubiertos se pueden tamizar para remover los
aglomerados y partículas de gran tamaño luego de aplicación de
cualquier capa de recubrimiento.

20 V. Kits/Empaques

También se abarcan por la invención los paquetes
farmacéuticos y kits que comprenden un recipiente, *por ejemplo*,
un empaque de hoja u otro recipiente adecuado, para
25 multipartículas, comprimidos, capsulas o capletas como se
describe aquí. En una modalidad adicional, el kits o empaque
contiene instrucciones para uso de los multiparticulados
comprimidos, capsulas o capletas

VI. Uso de formulación, Kits y, empaques

Las formulaciones de la invención son útiles en el tratamiento, y en la preparación de medicamento útiles en el
5 tratamiento de, indicaciones tal como síndrome de intestina irritable (IBS), en donde la mayor actividad de la norepinefrina (NE) del SNRI limita la aplicación debido a los efectos colaterales de constipación. Estas formulaciones también se espera que sea efectivas en aplicaciones en donde de desea la
10 reducción de los efectos colaterales de la histamina.

Las formulaciones de la presente invención se pueden utilizar para tratar o evitar trastornos del sistema nervioso central que incluyen, pero no se limitan a, depresión (que
15 incluye pero no se limita a, trastorno depresivo mayor, trastorno bipolar distimia), fibromialgia, ansiedad, trastorno de pánico, agorafobia, trastorno de tensión post traumática, trastorno disfórico premenstrual (también conocido como síndrome premenstrual), trastorno del déficit de la tensión (con o sin
20 hiperactividad); trastorno obsesivo compulsivo (que incluye tricotilomania), trastorno de ansiedad social, trastorno de ansiedad generalizado, autismo, esquizofrenia, obesidad, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, síndrome de Gilles de la Tourette, sofoco vasomotriz, adicción a la cocaína y alcohol,
25 disfunción sexual, (que incluye eyaculación precoz), trastorno limite de la personalidad , síndrome de fatiga crónica, incontinencia (que incluye incontinencia fecal, incontinencia por rebosamiento, incontinencia pasiva, incontinencia por reflejo, incontinencia por tensión urinaria, incontinencia

imperiosa, incontinencia de ejercicio urinario e incontinencia urinaria) dolor que incluye pero no se limita a migraña, dolor de espalda crónico, dolor de miembro fantasma, dolor central, dolor neuropático, por ejemplo, neuropatía diabética, y neuropatía posterpetica), síndrome Shy Drager, síndrome de Raynaud, enfermedad de Parkinson, epilepsia, y otros. Formulaciones de la presente invención también se pueden utilizar para evitar recaídas o recurrencias por depresión; para tratar deterioro cognitivo; para inducción de mejoramiento cognitivo en paciente que sufre de demencia senil, enfermedad de Alzheimer, pérdida de memoria, síndrome de amnesia y amnesia; y en regimenes para cesar de fumar u otros usos de tabaco. Adicionalmente, las formulaciones de la presente invención se pueden utilizar para tratar amenorrea hipotalámica en hembras humanas deprimidas y no deprimidas.

Otros usos para las formulaciones de la invención se conocerán por el experto en la técnica, y están destinadas a ser abarcadas por la presente invención.

20

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar la invención y no limitan su alcance. Un experto en la técnica apreciara que aunque cantidades específicas, componentes, y afecciones se destacan en los siguientes ejemplos, se pueden hacer modificaciones que significa que están abarcadas por el espíritu y alcance de la invención.

25

EJEMPLOS

Ejemplo 1 - Comprimido

Un comprimido que tiene un compuesto de la fórmula I se prepara de acuerdo con la siguiente tabla.

5

Tabla I

<u>Ingrediente</u>	<u>% p/p mg/comprimido</u>	
Compuesto de la fórmula I	15.38%	50.00
HPMC 2208 K100	40.00%	130.00
Avicel PH10143.62%	141.75	
Estearato de Magnesio	1.00%	3.25
100.00%	325.00	

10

15

A. Síntesis del Compuesto de la fórmula I

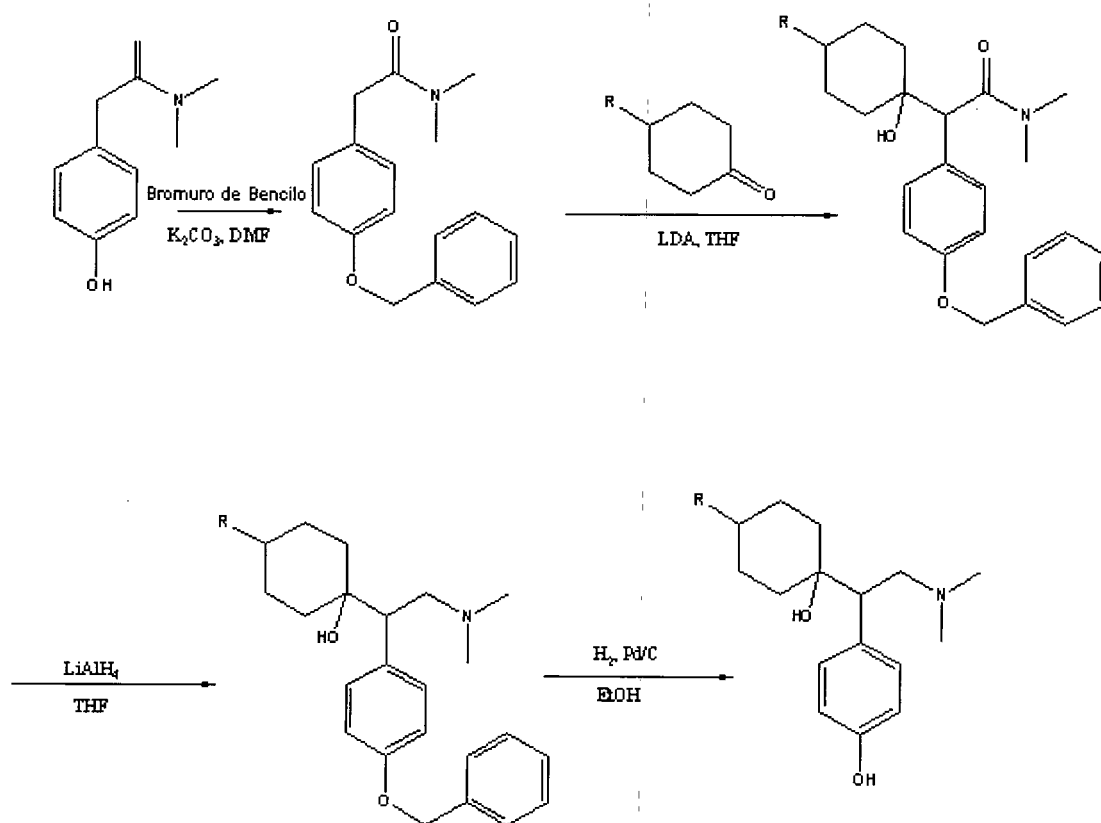
Un compuesto de la fórmula I se prepara mediante el Esquema I o Esquema II (ver adelante), como se describe en la Solicitud de Patente Publicada US No. US-2007-0015828-A1, publicada en Enero 18, 2007, que se incorpora aquí como referencia, junto con métodos sintéticos conocidos en las técnicas orgánicas sintéticas o variaciones de estos métodos por un experto en la técnica. [Ver, generalmente, *Comprehensive Organic Synthesis*, "Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry", ed., I. Fleming, Pergamon Press, New York (1991); *Comprehensive Organic Chemistry*, "La síntesis and Reactions of Organic Compounds", ed. J.F. Stoddard, Pergamon Press, New York (1979)].

20

25

ESQUEMA 1

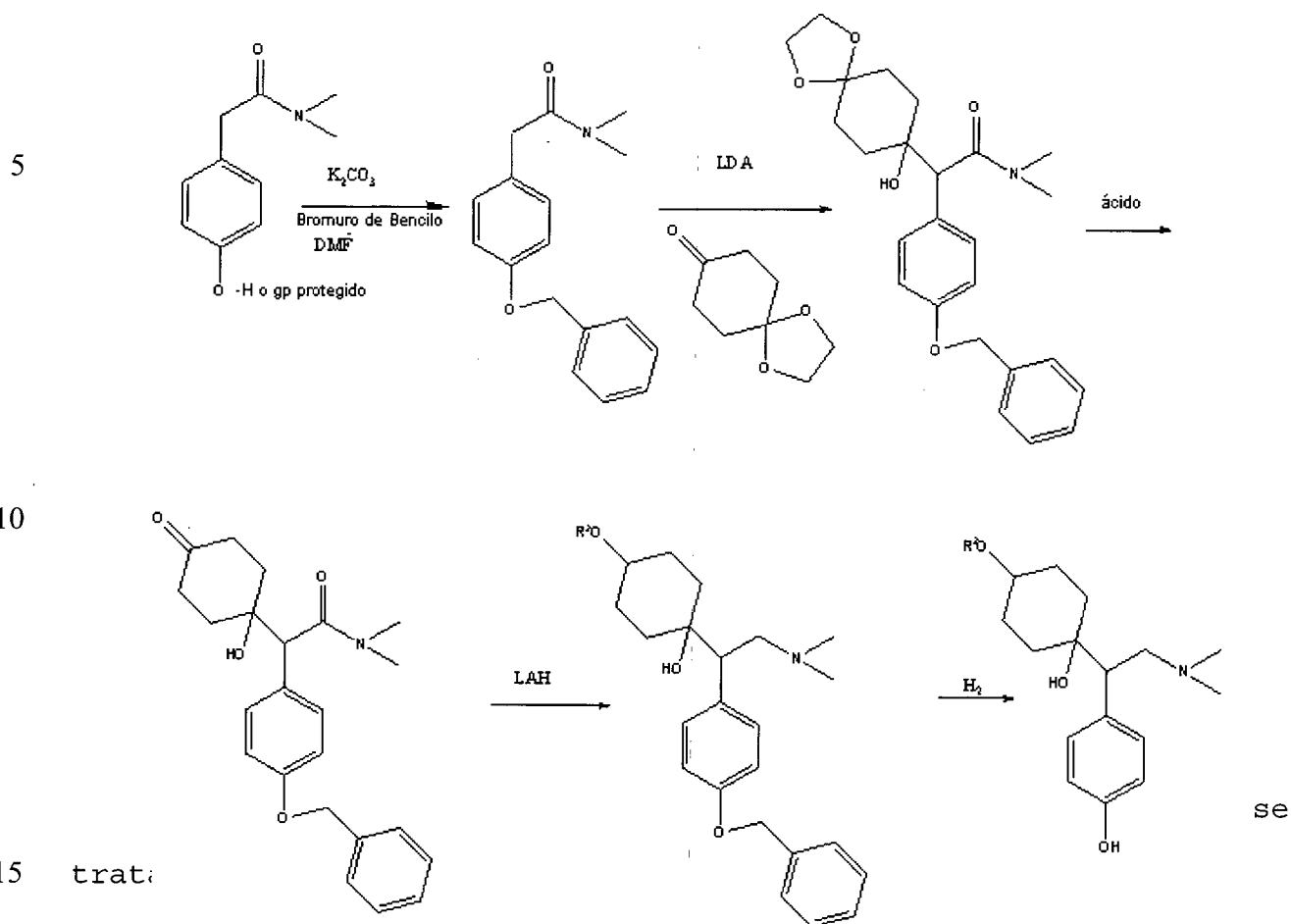
El siguiente esquema ilustra la síntesis de un compuesto de la fórmula I. Un método similar se utiliza para la síntesis de los otros compuestos de la fórmula I utilizando intermedios diferentes con los grupos apropiados. Estos intermedios están comercialmente disponibles.



R= Halógeno, Alquilo, Amino, Tio

ESQUEMA 2

El siguiente esquema ilustra la síntesis de un compuesto de la fórmula I, en donde $R^2 = O(R)$.



La mezcla se agita a temperatura ambiente seguida por calor a 60 ° C durante 1 hora. La mezcla se concentra para remover DMF, se diluye con EtOAc y se lava con agua. Se agrega MgSO₄ seco, la mezcla se filtra y se concentra a bajo volumen. Se agrega hexano para precipitar el producto intermedio cetal. Se recolectan los sólidos por vía de filtración y se secan.

Una solución del 1,4-ciclohexanodiona-mono-etileno cetal en 100 mL de THF/50 mL de MeOH se trata con ácido (por ejemplo, HCl), luego se agita a temperatura ambiente. Cuando R es diferente O(H, alquilo sustituido o no sustituido), se agrega el correspondiente grupo R al cetal antes de la reacción LDA o después de la reacción LDA utilizando métodos convencionales. La

reacción se apaga con K_2CO_3 saturado, se extrae con EtOAc y se concentra a un aceite. Se cristaliza el producto a partir de EtOAc caliente/hexanos para proporcionar el intermedio cetona.

5 Una solución de la cetona en THF se agrega a una suspensión de gránulos de hidruro de aluminio litio (LAH) en THF a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla se calienta a temperatura ambiente y se agita durante por lo menos 3 horas. La reacción se apaga con MeOH seguido por 10% de NaOH y se agita durante por lo menos 3 horas. Los sólidos
10 se remueven por filtración, seguido por un lavado (por ejemplo, con THF), y se concentra para dar un sólido. El sólido resultante se recrystaliza a partir de EtOAc/hexanos para proporcionar el éter de bencilo correspondiente.

15 Una mezcla del éter de bencilo y Pd/C en 100 mL de etanol se hidrogenan bajo presión durante la noche. El sólido se purifica por filtración seguido por un lavado de etanol. El sólido se concentra y se cristaliza a partir de EtOAc/hexano para dar el producto final.

20

Las sales para uno en las formulaciones se forman al poner en contacto cantidades estequiométricas del ácido con la base libre. La sal cristalina se prepara al cristalizar directamente a partir de un disolvente.

25

B. Formulación

El compuesto de la fórmula I, una porción de la celulosa microcristalina, la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), y una

porción del estearato de magnesio se mezclan juntos y luego se granulan en seco por vía de compactación de rodillo compactación de rodillo. Los compactos resultantes luego se clasifican al moler y/o tamizar. La celulosa microcristalina resultante se
 5 mezcla en y la granulación se lubrica con el estearato de magnesio resultante y se comprime en tabletas.

Ejemplo 2 - Comprimidos Recubiertos de Liberación Extendida

Un comprimido recubierto de liberación extendida que tienen
 10 un compuesto de la fórmula I se prepara de acuerdo con la siguiente tabla.

Tabla II

15	Ingrediente	mg / cápsula
	Núcleo de comprimido:	
	Compuesto de la fórmula I	50.00
	hidroxipropilmetilcelulosa	135.00
	celulosa microcristalina	100.00
20	talco	18.00
	estearato de magnesio	7.00
	Recubrimiento ER:	
	Etilcelulosa Surelease®	23.0*
25	dispersión	
	hidroxipropilmetilcelulosa	2.0
	Agua	N/A**

* Refleja peso seco de sólidos

** No es evidente en al fórmula final

El núcleo de comprimido se prepara como se describió anteriormente para el comprimido del Ejemplo 1. La etilcelulosa se aplica utilizando un aparato de lecho fluido ajustado con una columna Wurster y sistema pulverizador inferior. Los componentes para elaborar el recubrimiento de liberación extendida (ER) se combinan y se aplican al comprimido con una temperatura de entrada de aproximadamente 60° C, una velocidad de rociado de solución de recubrimiento de 5-10 gramos/minuto, y presión de atomización de 1-2 bar. La temperatura de comprimido deseado es 38° C a 43° C. Después de la ganancia de peso apropiada, se seca el comprimido recubierto durante aproximadamente 5 a 10 minutos.

Ejemplo 3 - Comprimido de Recubrimiento Entérico

Un comprimido de recubrimiento entérico que tiene un compuesto de la fórmula I se prepara de acuerdo con la siguiente tabla.

Tabla III

Ingrediente	mg / cápsula
Núcleo de comprimido:	
Compuesto de la fórmula I	50.00
hidroxipropilmetilcelulosa	100.00
celulosa microcristalina	62.00
talco	18.00
estearato de magnesio	7.00

Recubrimiento Entérico:

Eudragit L30-D55	34.00*
Citrato de Trietilo	1.2
Hidróxido de Sodio	1.75
Talco	5.00

5 * Refleja peso seco de sólidos

El núcleo de comprimido se prepara como se describió anteriormente para el comprimido del Ejemplo 1. Los componentes para elaborar el recubrimiento entérico se combinan y aplican
10 como se indica para el recubrimiento de liberación extendida en el Ejemplo 2.

Ejemplo 4 - Multiparticulado

15 Un multiparticulado que tiene un compuesto de la fórmula I se prepara de acuerdo con la siguiente tabla.

Tabla IV

	Ingrediente	mg/cápsula
20	Núcleo de Gránulo:	
	Compuesto de la fórmula I	50.0
	Celulosa microcristalina	100.0
	Hidroxipropilmetilcelulosa	65.0
25	Recubrimiento de Sello:	
	Recubrimiento de sello Opadry® Clear	2.50
	Recubrimiento que Controla la Liberación Sostenida:	
	Etilcelulosa Surelease®	16.0*

Dispersión

hidroxipropilmetilcelulosa	2.0
Agua	NA**

5 * Refleja peso seco de sólidos

** No es evidente en al fórmula final

El compuesto de la fórmula I. se combina con celulosa microcristalina y/o HPMC y se granula con agua en un mezclador planetario. Luego se utiliza el sistema Nicar[®], la masa húmeda resultante se extruye a través de un tamiz de 1.0 mm. Los extrudados se transfieren luego al esferonizador y se hacen girar durante aproximadamente 2-3 minutos a aproximadamente 700 rpm hasta que se obtienen los glóbulos esféricos.

15

Los glóbulos húmedos se secan luego en un secador de helecho fluido a un nivel de humedad de 2-5%. Los glóbulos secos se pasan a través de un tamiz de maya 18 para remover los glóbulos de mayor tamaño.

20

El aparato de helecho fluido se ajusta con una columna Wurster y un sistema de boquilla de rociado de fondo. El recubrimiento de sello Opadry[®] se aplica con una temperatura de entrada de aproximadamente 60°C, una velocidad de aerosol de solución de recubrimiento de 5-10 gramos/minuto, presión de atomización de 1-2 bar. La temperatura de producto deseado es 38°C-43°C. después que se alcanza la ganancia de peso de

25

recubrimiento de sello se puede aplicar el recubrimiento de etilcelulosa.

La etilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa se aplica en
5 una forma similar como el recubrimiento de sello para la ganancia de peso apropiada. Después que se aplica el recubrimiento que comprende etilcelulosa y hidroxipropilmetilcelulosa, los glóbulos se secan durante 5-10 minutos adicionales. Ellos se remueven y se seleccionan a través
10 de un tamiz maya 18 para remover los aglomerados y las partículas de mayor tamaño.

Todos los documentos listados en esta especificación se incorporan aquí como referencia. Mientras que la invención se ha
15 descrito con referencia a una modalidad particularmente preferida, se apreciara que se pueden hacer modificaciones sin apartarse del espíritu de la invención. Tales modificaciones están destinadas a caer dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

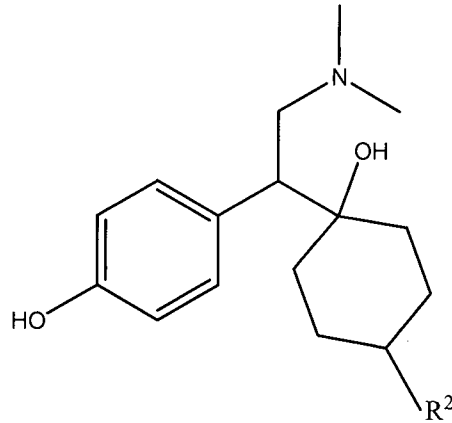
REIVINDICACIONES

1. Una formulación de liberación modificada que tiene un núcleo de comprimido que comprende:

5

un compuesto de la estructura:

10



$R^2 = \text{Cl, F, Br, CH}_3, \text{CF}_3, \text{SCH}_3, \text{NHCH}_3, \text{NO}_2, \text{CN, OH, Oalquilo}$
C₁-C₆, u Oalquilo C₁-C₆ sustituido,
o un profármaco o su sal farmacéuticamente aceptable;
por lo menos un componente que controla la velocidad;
por lo menos un aglutinante; y
por lo menos un lubricante.

20

2. La formulación de acuerdo con la reivindicación 1, comprende adicionalmente un recubrimiento sobre dicho núcleo de comprimido.

- 25 3. La formulación de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicho recubrimiento es un recubrimiento de sello.

4. La formulación de acuerdo con la reivindicación 3, en donde dicho recubrimiento de sello es un recubrimiento que

controla la velocidad de liberación.

5. La formulación de acuerdo con la reivindicación 4, en donde dicho recubrimiento comprende etilcelulosa.

5

6. La formulación de acuerdo con la reivindicación 5, en donde dicho recubrimiento es etilcelulosa con plastificante.

7. La formulación de acuerdo con la reivindicación 5, en donde dicho recubrimiento adicionalmente comprende hidroxipropilmetilcelulosa.

10

8. La formulación de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicho recubrimiento es un recubrimiento entérico.

15

9. La formulación de acuerdo con la reivindicación 8, en donde dicho recubrimiento comprende un copolímero que contiene unidades de un monómero seleccionado de ácido metacrílico y metacrilatos.

20

10. La formulación de acuerdo con la reivindicación 9, en donde dicho copolímero es copolímero de ácido metacrílico, tipo C.

25

11. La formulación de acuerdo con la reivindicación 8, en donde dicho recubrimiento entérico también contiene citrato de trietilo.

12. La formulación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

dicho componente que controla la velocidad es hidroxipropilmetilcelulosa.

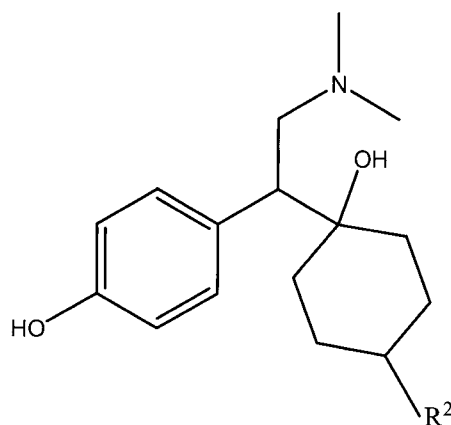
13. La formulación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho aglutinante es celulosa microcristalina.

14. La formulación de acuerdo con la reivindicación 13, en donde dicha celulosa microcristalina es celulosa microcristalina Avicel®.

15. La formulación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho lubricante es estearato de magnesio.

16. Una formulación de liberación modificada de multiparticulado, en donde cada dicho multiparticulado comprende un núcleo esférico que comprende:

un compuesto de la estructura:



R^2 = Cl, F, Br, CH_3 , CF_3 , SCH_3 , $NHCH_3$, NO_2 , CN, OH, Oalquilo C_1-C_6 , o Oalquilo C_1-C_6 sustituido, o un profármaco o su sal farmacéuticamente aceptable;

por lo menos un componente que controla la velocidad; y
por lo menos un aglutinante.

5 17. La formulación de acuerdo con la reivindicación 16,
comprende adicionalmente un recubrimiento de sello sobre
dicho núcleo de multiparticulado.

10 18. La formulación de acuerdo con la reivindicación 17, en
donde dicho recubrimiento de sello comprende
hidroxipropilmetilcelulosa.

15 19. La formulación de acuerdo con la reivindicación 17, en
donde dicho recubrimiento de sello comprende
hidroxipropilmetilcelulosa con polietilenglicol como
plastificante.

20 20. La formulación de acuerdo con la reivindicación 17,
comprende adicionalmente un recubrimiento que controla la
velocidad de liberación.

25 21. La formulación de acuerdo con la reivindicación 20, en
donde dicho recubrimiento que controla la velocidad de
liberación comprende etilcelulosa.

22. La formulación de acuerdo con la reivindicación 21, en
donde dicho recubrimiento que controla la velocidad de
liberación adicionalmente comprende
hidroxipropilmetilcelulosa.

23. La formulación de acuerdo con la reivindicación 21, en donde dicho recubrimiento que controla la velocidad de liberación comprende etilcelulosa con plastificante.

5

24. La formulación de acuerdo con la reivindicación 16, comprende adicionalmente un recubrimiento entérico sobre dicho núcleo de multiparticulado.

10 25. La formulación de acuerdo con la reivindicación 24, en donde dicho recubrimiento entérico comprende copolímero de ácido metacrílico, tipo C.

15 26. La formulación de acuerdo con la reivindicación 16, en donde dicho componente que controla la velocidad es hidroxipropilmetilcelulosa.

27. La formulación de acuerdo con la reivindicación 16, en donde dicho aglutinante es celulosa microcristalina.

20

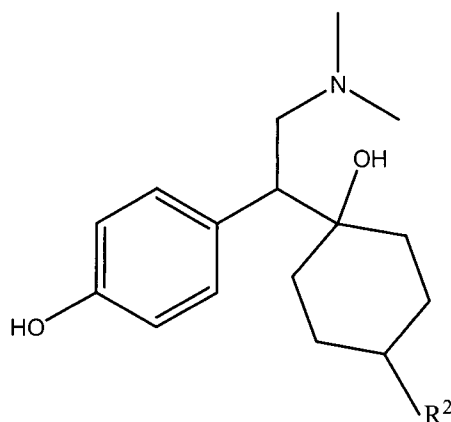
28. La formulación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^2 de dicho compuesto es OH.

29. La formulación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^2 de dicho compuesto es O-metilo.

25

30. Una formulación de liberación modificada que tiene un núcleo de comprimido comprende:

aproximadamente 15% a aproximadamente 16% p/p del núcleo de comprimido de un compuesto de la estructura:



10 R² = Cl, F, Br, CH₃, CF₃, SCH₃, NHCH₃, NO₂, CN, OH, Oalquilo C₁-C₆, o Oalquilo C₁-C₆ sustituido,

o un profármaco o su sal farmacéuticamente aceptable;

15 aproximadamente 40% p/p del núcleo de comprimido de un componente que controla la velocidad;

aproximadamente 43% a aproximadamente 44% p/p del núcleo de comprimido de un aglutinante; y

aproximadamente 1% p/p del núcleo de comprimido de un lubricante.

20 31. La formulación de acuerdo con la reivindicación 30, comprende:

15.38% p/p de dicho compuesto, o un profármaco o su sal farmacéuticamente aceptable;

25 40% p/p de hidroxipropilmetilcelulosa;

43.62% p/p de celulosa microcristalina; y

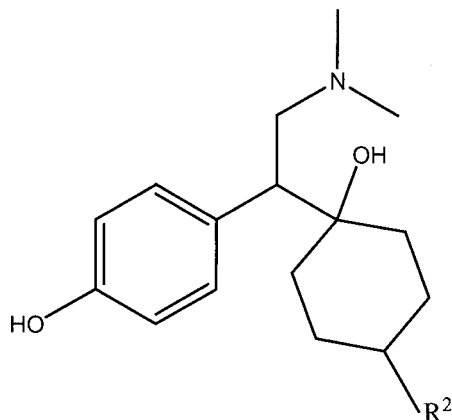
1% p/p de estearato de magnesio.

32. Una formulación de liberación modificada que tiene un

00103

núcleo de comprimido comprende:

aproximadamente 16% a aproximadamente 17% p/p del núcleo de comprimido de un compuesto de la estructura:



$R^2 = \text{Cl, F, Br, CH}_3, \text{CF}_3, \text{SCH}_3, \text{NHCH}_3, \text{NO}_2, \text{CN, OH, Oalquilo C}_1\text{-C}_6, \text{ o Oalquilo C}_1\text{-C}_6 \text{ sustituido,}$
o un profármaco o su sal farmacéuticamente aceptable;

aproximadamente 43% a aproximadamente 44% p/p del núcleo de comprimido de un componente que controla la velocidad;
aproximadamente 32% a aproximadamente 33% p/p del núcleo de comprimido de un aglutinante; y
aproximadamente 8% a aproximadamente 9% p/p del núcleo de comprimido de un lubricante.

33. La formulación de acuerdo con la reivindicación 32, comprende adicionalmente un componente que controla la velocidad de liberación sobre el núcleo de comprimido que comprende aproximadamente 8% a aproximadamente 9% p/p del núcleo de comprimido.

34. La formulación de acuerdo con la reivindicación 32, comprende:

16.13% p/p del núcleo de comprimido de dicho compuesto, o un profármaco o su sal farmacéuticamente aceptable;

43.55% p/p del núcleo de comprimido de hidroxipropilmetilcelulosa;

5 32.26% p/p del núcleo de comprimido de celulosa microcristalina;

5.81% p/p del núcleo de comprimido de talco;

2.26% p/p del núcleo de comprimido de estearato de magnesio; y

10 un recubrimiento que controla la velocidad de liberación sobre el núcleo de comprimido comprende:

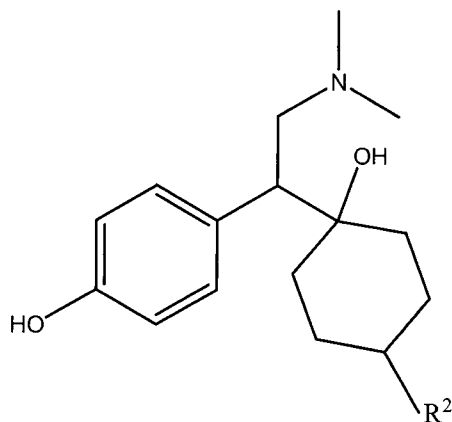
7.42% p/p del núcleo de comprimido de etilcelulosa con plastificante; y

0.65% p/p del núcleo de comprimido de
15 hidroxipropilmetilcelulosa.

35. Una formulación de liberación modificada que tiene un núcleo de comprimido comprende:

aproximadamente 21% a aproximadamente 22% p/p del núcleo de
20 comprimido de un compuesto de la estructura:

25



R^2 = Cl, F, Br, CH_3 , CF_3 , SCH_3 , $NHCH_3$, NO_2 , CN, OH, Oalquilo C_1-C_6 , o Oalquilo C_1-C_6 sustituido,

o un profármaco o su sal farmacéuticamente aceptable;
aproximadamente 42% a aproximadamente 43% p/p del núcleo de
comprimido de un componente que controla la velocidad;
aproximadamente 26% a aproximadamente 27% p/p del núcleo de
comprimido de un aglutinante; y
aproximadamente 10% a aproximadamente 11% p/p del núcleo de
comprimido de un lubricante.

36. La formulación de acuerdo con la reivindicación 35,
comprende adicionalmente un recubrimiento entérico sobre el
núcleo de comprimido que comprende aproximadamente 17% a
aproximadamente 18% p/p del núcleo de comprimido.

37. La formulación de acuerdo con la reivindicación 35,
comprende:

21.10% p/p del núcleo de comprimido de dicho compuesto, o
un profármaco o su sal farmacéuticamente aceptable;

42.19% p/p del núcleo de comprimido de
hidroxipropilmetilcelulosa;

26.16% p/p del núcleo de comprimido de celulosa
microcristalina;

7.59% p/p del núcleo de comprimido de talco;

2.95% p/p del núcleo de comprimido de estearato de
magnesio; y

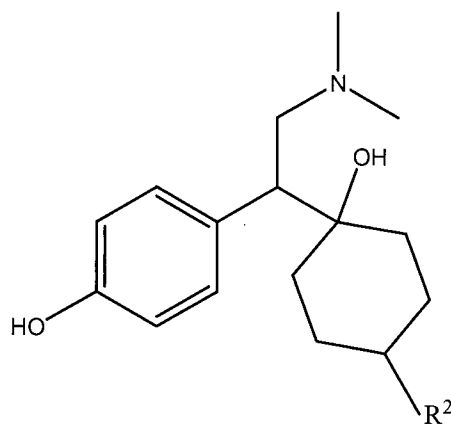
un recubrimiento entérico sobre el núcleo de comprimido
comprende:

14.35% p/p del núcleo de comprimido de copolímero de ácido
metacrílico tipo C;

0.51% p/p del núcleo de comprimido de citrato de trietilo;

0.74% p/p del núcleo de comprimido de hidróxido de sodio; y
2.11% p/p del núcleo de comprimido de talco.

38. Una formulación de liberación modificada de
5 multiparticulado, en donde cada dicho multiparticulado
comprende un núcleo esférico comprende:
aproximadamente 23% a aproximadamente 24% p/p del núcleo de
comprimido de un compuesto de la estructura:



R^2 = Cl, F, Br, CH_3 , CF_3 , SCH_3 , $NHCH_3$, NO_2 , CN, OH, Oalquilo
 C_1-C_6 , o Oalquilo C_1-C_6 sustituido,
o un profármaco o su sal farmacéuticamente aceptable;
20 aproximadamente 30% a aproximadamente 31% p/p del núcleo de
multiparticulado de un componente que controla la
velocidad; y
aproximadamente 46% a aproximadamente 47% p/p del núcleo de
multiparticulado de un aglutinante.

- 25 39. La formulación de acuerdo con la reivindicación 38,
comprende adicionalmente un recubrimiento de sello sobre el
núcleo de multiparticulado que comprende aproximadamente 1%
a aproximadamente 2% p/p del núcleo de multiparticulado.

40. La formulación de acuerdo con las reivindicaciones 38 o 39, comprende adicionalmente un recubrimiento entérico sobre el núcleo de multiparticulado que comprende aproximadamente 8% a aproximadamente 9% p/p del núcleo de multiparticulado.

41. La formulación de acuerdo con la reivindicación 38, comprende:

23.26% p/p del núcleo de multiparticulado de dicho compuesto, o un profármaco o su sal farmacéuticamente aceptable;

30.23% p/p del núcleo de multiparticulado de hidroxipropilmetilcelulosa;

46.51% p/p del núcleo de multiparticulado de celulosa microcristalina;

un recubrimiento de sello sobre el núcleo de multiparticulado comprende:

1.16% p/p del núcleo de multiparticulado de un recubrimiento de sello que comprende hidroxipropilmetilcelulosa con polietilenglicol como plastificante; y

un recubrimiento entérico sobre el núcleo de multiparticulado comprende:

7.44% p/p del núcleo de multiparticulado de etilcelulosa con plastificante; y

0.93% p/p del núcleo de multiparticulado de hidroxipropilmetilcelulosa.

42. Una cápsula que comprende los multiparticulados de una

cualquiera de las reivindicaciones 16-27 o 38-41.

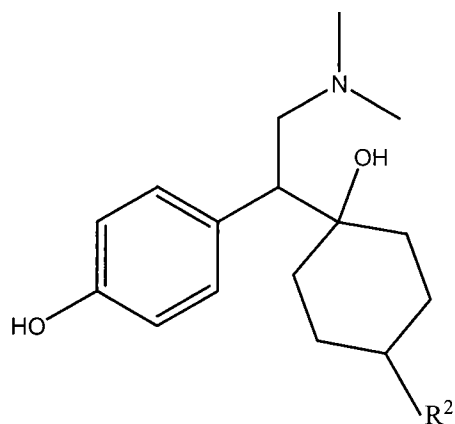
43. Un paquete de lámina que comprende los multiparticulados de una cualquiera de las reivindicaciones 16-27 o 38-41.

5

44. Uso de una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-41 para preparar un medicamento.

RESUMEN DE LA DESCRIPCIÓN

Las Formulaciones de dosificación sólida se proporcionan para un compuesto que tiene la fórmula (I):



$R^2 = \text{Cl, F, Br, CH}_3, \text{CF}_3, \text{SCH}_3, \text{NHCH}_3, \text{NO}_2, \text{CN, OH, Oalquilo C}_1\text{-C}_6, \text{ o Oalquilo C}_1\text{-C}_6 \text{ sustituido, o un profármaco o su sal farmacéuticamente aceptable.}$

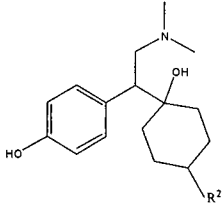
Se describen las formulaciones para comprimidos y multiparticulados que contiene un compuesto de acuerdo con la fórmula anterior, un componente que controla la velocidad, y un aglutinante, que incluyen formulaciones que contienen un recubrimiento de sello, recubrimiento que controla velocidad de liberación, y/o recubrimiento entérico. También se describen usos y kits farmacéuticos de éstos.

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT		10
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61K 9/28		
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) WYETH		
(30) Prioridad	(31) No. 60/798,272	32) Fecha 05/05/06	(33) País US	(72) Inventor(es) DIORIO, Christopher, Richard EHRNSPERGER, Eric SHAH, Syed, M.
				(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 05/12/08		(87) Publicación internacional	
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 15/11/07	
	Fecha de presentación de la solicitud: 03/05/07		N° publicación: WO/2007/130438	
	No. de solicitud PCT/US2007/010607			
(54) Titulo: FORMULACIONES DE DOSIFICACIÓN SÓLIDA				

Reivindicaciones:

1. Una formulación de liberación modificada que tiene un núcleo de comprimido que comprende:

un compuesto de la estructura:



R2 = Cl, F, Br, CH3, CF3, SCH3, NHCH3, NO2, CN, OH, Oalquilo C1-C6, u Oalquilo C1-C6 sustituido,
o un profármaco o su sal farmacéuticamente aceptable;
por lo menos un componente que controla la velocidad;
por lo menos un aglutinante; y
por lo menos un lubricante.

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional : A61K 9/28

(71) Solicitante(s)

WYETH

(72) Inventor(es) DIORIO, Christopher, Richard; EHRNSPERGER, Eric y SHAH, Syed, M.

(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

(30) Prioridad

(31) **No. Prioridad**

(32)

Fecha

(33) **País**

60/798,272

05/05/06

US

(85) Fecha inicio fase nacional: 05/12/08

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: 15/11/07

Fecha de presentación de la solicitud: 03/05/07

N° publicación: WO/2007/130438

No. de solicitud PCT/US2007/010607

(54) Título:

FORMULACIONES DE DOSIFICACIÓN SÓLIDA



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

112

SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION _____ PCT X MODELO DE UTILIDAD _____ DISEÑO INDUSTRIAL _____

(21) N° de solicitud: _____ (22) Fecha de solicitud: _____

(51) Clasificación Internacional : A61K 9/28

(71) Solicitante(s)

WYETH

(72) Inventor(es) DIORIO, Christopher, Richard; EHRNSPERGER, Eric y SHAH, Syed, M.

(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

(30) Prioridad

(31) **No. Prioridad**

(32)

Fecha

(33) **País**

60/798,272

05/05/06

US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: **05/12/08**

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

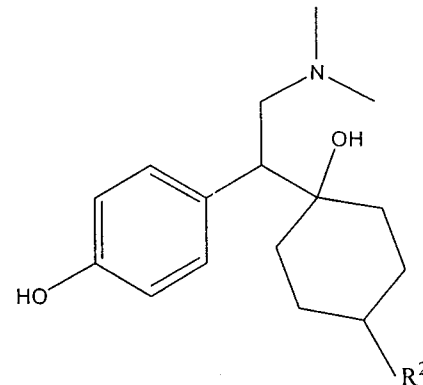
Fecha de presentación de la solicitud: **03/05/07**

No. de solicitud **PCT/US2007/010607**

(87) Publicación internacional:

Fecha: **15/11/07**

No. Publicación : **WO/2007/130438**



(54) Título: **FORMULACIONES DE DOSIFICACIÓN SÓLIDA**

(57) Resumen: Las Formulaciones de dosificación sólida se proporcionan para un compuesto que tiene la fórmula (I):

R2 = Cl, F, Br, CH3, CF3, SCH3, NHCH3, NO2, CN, OH, Oalquilo C1-C6, o Oalquilo C1-C6 sustituido,

o un profármaco o su sal farmacéuticamente aceptable.

Se describen las formulaciones para comprimidos y multiparticulados que contiene un compuesto de acuerdo con la fórmula anterior, un componente que controla la velocidad, y un aglutinante, que incluyen formulaciones que contienen un recubrimiento de sello, recubrimiento que controla velocidad de liberación, y/o recubrimiento entérico. También se describen usos y kits farmacéuticos de éstos.



No. 08-116443-00000-0000

Fecha: 2008-10-30 17:04:12 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 112



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
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 se 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 se 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 Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA	()	()

Firma Responsable:

Claudia M. Nueva C

Fecha:

OCTUBRE 30, 2008

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 114

2020
Bogotá D.C.,

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

REFERENCIA	Radicación No.	8 116443
	Solicitud internacional	PCT/US2007/010607
	Fecha inicio fase nacional	05/12/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	7348
	Folios	1

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

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

21 ENE. 2009

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

adpall