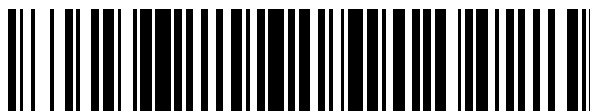


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 290 281**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

C07C 55/10 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)

C07C 215/64 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA
TRAS OPOSICIÓN

T5

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.02.2002 PCT/US2002/04103**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.08.2002 WO02064543**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.02.2002 E 02718949 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras oposición: **24.05.2017 EP 1360169**

54 Título: **Sal de succinato de O-desmetil-venlafaxina**

30 Prioridad:

12.02.2001 US 268214 P

13.06.2001 US 297963 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente modificada:
11.09.2017

73 Titular/es:

**WYETH LLC (100.0%)
235 East 42nd Street
New York, NY 10017, US**

72 Inventor/es:

**HADFIELD, ANTHONY FRANCIS;
SHAH, SYED MUZAFAR;
WINKLEY, MICHAEL WILLIAM;
SUTHERLAND, KAREN WIGGINS;
PROVOST, JAMES ANDREW;
PARK, AERI;
SHIPPLETT, REX ALWYN;
RUSSELL, BRENTON WILLIAM y
WEBER, BEAT THEODOR**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 290 281 T5

DESCRIPCIÓN

Sal de succinato de O-desmetil-venlafaxina

5 **Campo de la invención**

La presente invención proporciona una nueva sal de O-desmetil-venlafaxina, succinato de O-desmetil-venlafaxina, así como polimorfos, composiciones farmacéuticas, formas de dosificación y la utilización de los mismos.

10

Antecedentes de la invención

La O-desmetil-venlafaxina es el metabolito principal de la venlafaxina y se ha demostrado que inhibe la absorción de la norepinefrina y de la serotonina. Klamerus, K. J. *et al.*, "Introduction of the Composite Parameter to the Pharmacokinetics of Venlafaxine and its Active O-Desmethyl Metabolite", *J. Clin. Pharmacol.* 32:716-724 (1992). La O-desmetil-venlafaxina, denominada químicamente 1-[2-(dimetilamino)-1-(4-fenol)etil]-ciclohexanol, se puso como ejemplo de sal de fumarato en la patente U.S. nº 4.535.186. Sin embargo, la sal del fumarato de O-desmetil-venlafaxina presenta características fisicoquímicas de permeabilidad inadecuadas. La O-desmetil-venlafaxina se pone como ejemplo también de base libre en la publicación de la patente internacional WO nº 00/32555.

15

20

25

La formación de la sal proporciona un procedimiento para alterar las características fisicoquímicas y biológicas resultantes de un fármaco sin modificar su estructura química. Una forma salina puede tener una influencia drástica sobre las propiedades del fármaco. La selección de una sal adecuada está regida parcialmente por el rendimiento, la frecuencia y la cantidad de la estructura cristalina. Además, la higroscopia, la estabilidad, la solubilidad y las características del proceso de la forma salina son consideraciones importantes. La identificación de una forma salina que presenta una combinación adecuada de propiedades puede ser difícil.

30

La solubilidad es una característica importante de una forma salina que puede afectar su adecuación para su utilización como fármaco. Cuando la solubilidad en agua es baja, es decir inferior a 10 mg/ml, la velocidad de disolución en la administración *in vivo* puede ser la velocidad limitativa en el proceso de absorción conduciendo a poca biodisponibilidad. La higroscopia es también una característica importante. Los compuestos que son poco higroscópicos tienden a tener mejor estabilidad y tratamiento más fácil.

35

Sumario de la invención

Es divulgada en la presente memoria una nueva sal de O-desmetil-venlafaxina, succinato de O-desmetil-venlafaxina (en lo adelante denominado "succinato de ODV"). La nueva sal de la presente invención presenta propiedades que son particularmente adecuadas para su utilización como fármaco, incluyendo una mejor solubilidad, permeabilidad y biodisponibilidad. Por ejemplo, el succinato de ODV se absorbe bien en el tubo digestivo. Además, la administración oral de succinato de ODV produce una incidencia menor de náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, cefalea, malestar vaso-vagal y/o trismo que la administración oral de venlafaxina, O-desmetil-venlafaxina y las sales de O-desmetil-venlafaxina distintas del succinato de ODV. Además, las formulaciones orales de liberación sostenida del succinato de ODV producen una incidencia menor de náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, cefalea, malestar vaso-vagal y/o trismo que la administración oral de venlafaxina, O-desmetil-venlafaxina y las sales de O-desmetil-venlafaxina (distintas de las formulaciones orales de liberación sostenida de succinato de ODV). Se proporcionan también composiciones farmacéuticas que comprenden el succinato de ODV y los portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables. Preferentemente, las composiciones farmacéuticas comprenden una cantidad de succinato de ODV eficaz para tratar la indicación deseada en un animal, tal como un ser humano.

40

45

50

La presente invención es definida por las reivindicaciones: proporciona

55

- un compuesto que es un hidrato cristalino de succinato de O-desmetil-venlafaxina ("succinato de ODV");

- un compuesto que es un hidrato cristalino de succinato de ODV, que presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que presenta unos picos característicos expresados en grados 2θ ($\pm 0,2^\circ 2\theta$) a 10,20, 14,91, 20,56, 22,13, 23,71, 24,60 y 25,79;

60

- un compuesto que es un hidrato cristalino de succinato de ODV que presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que presenta unos picos característicos expresados en grados 2θ ($\pm 0,2^\circ 2\theta$) a 13,18, 14,04, 14,35, 14,66, 16,68, 17,67, 19,24, 25,13 y 31,78;

65

- un compuesto que es un hidrato cristalino de succinato de ODV que presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que presenta unos picos característicos expresados en grados 2θ ($\pm 0,2^\circ 2\theta$) a 10,25, 13,18, 14,04, 14,35, 14,66, 16,68, 17,67, 19,24, 20,38, 20,56, 23,41, 23,78, 24,57, 25,13, 25,80, y 31,78;

- 5 - un compuesto que es un hidrato cristalino de succinato de ODV, que presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que presenta unos picos característicos expresados en grados 2θ ($\pm 0,2^\circ 2\theta$) a 13,74, 22,55 y 32,42;
- 10 - un compuesto que es un hidrato cristalino de succinato de ODV que presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que presenta unos picos característicos expresados en grados 2θ ($\pm 0,2^\circ 2\theta$) a 10,36, 13,74, 14,40, 14,68, 14,96, 16,75, 17,48, 17,76, 19,26, 20,42, 20,74, 22,55, 23,58, 23,82, 24,92, 26,00, 31,86 y 32,42;
- 15 - una composición farmacéutica que comprende un hidrato cristalino de succinato de ODV y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable;
- 20 - una forma de dosificación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un hidrato cristalino de succinato de ODV y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable;
- 25 - una forma de dosificación oral que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un hidrato cristalino de succinato de ODV y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable;
- 30 - una forma de dosificación oral que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un hidrato cristalino de succinato de ODV y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, que comprende además un material polimérico que controla la velocidad; y
- 35 - la utilización del hidrato cristalino de succinato de ODV reivindicado en la preparación de un medicamento para
 - (i) el tratamiento de depresión; ansiedad; trastorno de pánico; trastorno de ansiedad generalizada; trastorno de estrés postraumático; fibromialgia; agorafobia; trastorno de déficit de atención; trastorno obsesivo compulsivo; trastorno de ansiedad social; autismo; esquizofrenia; obesidad; anorexia nerviosa; bulimia nerviosa; síndrome de Gilles de la Tourette; eritema vasomotor; adicción a la cocaína y al alcohol; disfunción sexual; trastorno límite de la personalidad; síndrome de la fatiga crónica; incontinencia urinaria; dolor; síndrome de Shy Drager; síndrome de Raynaud; enfermedad de Parkinson y epilepsia en un paciente;
 - (ii) aumentar la cognición o tratar el deterioro cognitivo en un paciente;
 - (iii) el cese del hábito tabáquico u otras utilidades del tabaco en un paciente; o
 - (iv) tratar el trastorno disfórico premenstrual en una mujer o la amenorrea hipotalámica en una mujer deprimida o no deprimida.

Es divulgada y/o reivindicada en la presente memoria la utilización de succinato de ODV o de una de sus sales mixtas para la preparación de un medicamento destinado a tratar pacientes que padecen depresión (incluyendo, pero sin limitarse al trastorno depresivo principal, trastorno bipolar y distimia), ansiedad, trastorno de pánico, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno del estrés postraumático, trastorno disfórico premenstrual y fibromialgia, agorafobia, trastorno de la falta de atención (con y sin hiperactividad), trastorno obsesivo compulsivo (incluyendo tricotilomanía), trastorno de ansiedad social, autismo, esquizofrenia, obesidad, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, síndrome de Gilles de la Tourette, eritema vasomotor, adicción a la cocaína y al alcohol, disfunción sexual (incluyendo, pero sin limitarse a, la eyaculación precoz), trastorno de la personalidad limítrofe, síndrome de la fatiga crónica, incontinencia urinaria, dolor (incluyendo pero sin limitarse a, migraña, dolor de espalda crónico, dolor límbico fantasma, dolor central, dolor neuropático tal como la neuropatía diabética y la neuropatía posterpética), síndrome de Shy Drager, síndrome de Raynaud, enfermedad de Parkinson y epilepsia. El succinato de ODV puede utilizarse también para la preparación de un medicamento para prevenir la recaída o la recurrencia de la depresión, para provocar el aumento cognitivo, para tratar la alteración cognitiva y en los regímenes para dejar de fumar u otras utilidades para el tabaco. Además, el succinato de ODV puede utilizarse para la preparación de un medicamento destinado a tratar la amenorrea hipotalámica en mujeres deprimidas y no deprimidas. Las formas de realización divulgadas y/o reivindicadas en la presente memoria incluyen la utilización de una cantidad eficaz de succinato de ODV o de un polimorfo sustancialmente puro de succinato de ODV o de mezclas de los mismos.

Son divulgadas y/o reivindicadas en la presente memoria cuatro formas polimórficas cristalinas de succinato de ODV (en adelante denominadas Formas I, II, III y IV, respectivamente) y una forma amorfa de succinato de ODV. Según una forma de realización preferida divulgada y/o reivindicada en la presente memoria, la composición farmacéutica de la presente invención comprende por lo menos aproximadamente 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 99, 99,1, 99,2, 99,3, 99,4, 99,5, 99,6, 99,7, 99,8 o 99,9% en peso de la Forma I, II, III o IV o la forma amorfa de succinato de ODV, basándose en el 100% del peso total del succinato de ODV en la

composición farmacéutica (o el peso total del succinato de ODV cristalino en la composición farmacéutica).

Es divulgado asimismo en la presente memoria un procedimiento para preparar succinato de O-desmetil-venlafaxina desmetilando la venlafaxina con una sal de la misma o una sal de metal alcalino de un trialquilborohidruro para dar O-desmetil-venlafaxina y convertir la O-desmetil-venlafaxina en succinato de O-desmetil-venlafaxina.

Breve descripción de la invención

10 La figura 1 es un difractograma por rayos X de polvo (XRPD) de la Forma I del succinato de ODV preparado en el Ejemplo 7.

La figura 2 es un XRPD de la Forma II del succinato de ODV preparado en el Ejemplo 8.

15 La figura 3 es un XRPD de la Forma III del succinato de ODV preparado en el Ejemplo 9.

La figura 4 es un XRPD de la Forma IV del succinato de ODV preparado en el Ejemplo 10.

20 La figura 5 es un XRPD de la forma amorfa del succinato de ODV preparado en el Ejemplo 11.

La figura 6 son análisis de calorimetría por exploración diferencial (DSC) de las Formas I, II y IV y de la forma amorfa de succinato de ODV desde 25 a 250°C en recipientes sellados herméticamente a una velocidad de exploración e 10°C/minuto bajo una purga de nitrógeno.

25 La figura 7 es una XRPD de la Forma I del succinato de ODV preparada en el Ejemplo 1.

La figura 8 son análisis termogravimétricos (TGA) de las Formas I, II y IV y de la forma amorfa del succinato de ODV calentada desde 25 a 300°C a un ritmo de exploración de 10°C/minuto bajo una purga de nitrógeno.

30 La figura 9 es un gráfico del coeficiente de permeabilidad intestinal de rata (Peff) determinado experimentalmente en el Ejemplo 14 y de la fracción *in vivo* humana prevista de la dosis absorbida (Fa (%)) para el succinato de ODV, metoprolol, glucosa y manitol.

35 La figura 10 es un gráfico del Peff determinado experimentalmente y de Fa calculado en el Ejemplo 14 para el succinato de ODV absorbido en el duodeno-yeyuno, íleo y colon.

La figura 11 es un gráfico de Peff determinado experimentalmente y de Fa calculado en el Ejemplo 14 para el fumarato de ODV, metoprolol, glucosa y manitol.

40 La figura 12 es un gráfico de Peff determinado experimentalmente y de Fa calculado en el Ejemplo 14 para el fumarato de ODV absorbido en el duodeno-yeyuno, íleo y colon.

La figura 13 es una comparación de la absorción específica en el sitio del fumarato de ODV frente al succinato de ODV en el duodeno-yeyuno, íleo y colon en el Ejemplo 14.

45 La figura 14 es un esquema de la reacción para preparar la base libre de O-desmetil-venlafaxina a partir de venlafaxina con L-selectride.

Descripción detallada de la invención

50 Definiciones

El término "aproximadamente" significa generalmente dentro del 10%, preferentemente dentro del 5%, y más preferentemente dentro del 1% de un valor o intervalo dado. Alternativamente, el término "aproximadamente" significa dentro de un error estándar aceptable de la media, cuando se considera por cualquier experto en la materia.

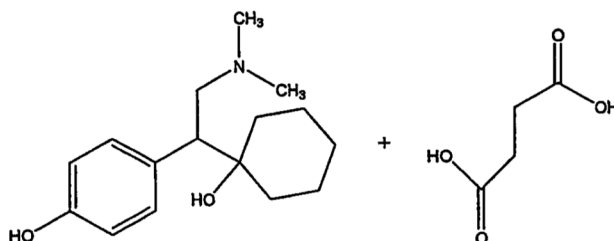
El término "monohidrato" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un hidrato en el que una molécula de agua está asociada a cada molécula de succinato de ODV.

60 El término "hemihidrato" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un hidrato en el que una molécula de agua está asociada a cada dos moléculas de succinato de ODV.

65 El término "tratar" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a prevenir, mejorar, controlar o curar los síntomas o trastornos deseados.

La expresión "sustancialmente el mismo" cuando se utiliza para describir patrones de difracción por rayos X de polvo, significa incluir patrones en los que los picos están dentro de una desviación estándar de $\pm 0,2\theta$.

- 5 La presente invención se refiere a una nueva sal de O-desmetil-venlafaxina, succinato de O-desmetil-venlafaxina (en adelante denominada "succinato de ODV"). El succinato de ODV proporciona propiedades óptimas para la formulación debido a su gran solubilidad, permeabilidad y biodisponibilidad y presenta la fórmula estructural:



- 10 Las sales del ácido succínico de O-desmetil-venlafaxina existen como enantiómeros y la presente invención incluye mezclas racémicas así como formas estereoquímicamente puras de la misma. La expresión "succinato de ODV" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a mezclas racémicas y formas estereoisoméricamente puras de succinato de ODV, a menos que se indique de otro modo.
- 15 La expresión "estereoisoméricamente puro" se refiere a los compuestos que se componen de una proporción mayor del isómero deseado que del antípoda óptico. Un compuesto estereoisoméricamente puro se prepara generalmente a partir de por lo menos aproximadamente el 90% del isómero deseado, referido al 100% del peso total del succinato de ODV.
- 20 El ácido succínico es un ácido dicarboxílico y la invención incluye por consiguiente ambas sales en las que la relación de O-desmetil-venlafaxina a ácido (en moles) es 1:1 (es decir, un monosuccinato) y las sales en las que la relación de O-desmetil-venlafaxina a ácido (en moles) es 2:1 (es decir un bis isosuccinato), así como las sales mixtas, con por ejemplo un metal alcalino o un catión amonio. La invención incluye también mezclas de succinato de ODV y la base libre de O-desmetil-venlafaxina. Los polimorfos cristalinos (es decir las Formas I, II, III y IV) y la forma amorfa del succinato de ODV expuesta a continuación son sales de monosuccinato, es decir, la relación molar de O-desmetil-venlafaxina al ácido es 1:1. Las sales de la presente invención pueden ser cristalinas y pueden existir como más de un polimorfo. Cada polimorfo forma otro aspecto de la invención. Los hidratos de la sal están comprendidos por la invención. En particular se prefiere la forma monohidratada del succinato de O-desmetil-venlafaxina.
- 30 El succinato de ODV generalmente presenta una solubilidad en agua superior a 30 mg/ml. Preferentemente, la solubilidad acuosa del succinato de ODV es por lo menos 25, 30, 32, 35, 40 ó 45 mg/ml a 25°C.
- 35 Las sales del ácido succínico pueden formarse al poner en contacto cantidades estequiométricas del ácido con la base libre de O-desmetil-venlafaxina. Alternativamente, puede utilizarse el ácido en exceso, normalmente no más de 1,5 equivalentes. Preferentemente la base y/o el ácido están en solución, más preferentemente ambos están en solución.
- 40 La sal cristalina puede prepararse directamente cristalizando en un disolvente. Puede obtenerse mejor rendimiento por evaporación de algún o todo el disolvente o por cristalización a temperaturas elevadas seguido de enfriamiento controlado, preferentemente en etapas. El control minucioso de la temperatura de precipitación y la siembra pueden utilizarse para mejorar la reproducibilidad del proceso de producción y la distribución del tamaño de partícula y forma del producto.
- 45 Por consiguiente es divulgado en la presente memoria un procedimiento para preparar un succinato de O-desmetil-venlafaxina o una forma polimórfica de éste que comprende uno de los siguientes:
- 50 a) hacer reaccionar el ácido succínico o una mono-sal farmacéuticamente aceptable del mismo con la base libre de O-desmetil-venlafaxina; por lo menos uno de dicho ácido y base estando en solución y si se desea convertir una sal monosuccinato formada en una sal mixta farmacéuticamente aceptable;
- o
- 55 b) disolver la base libre de O-desmetil-venlafaxina y el ácido succínico en acetona acuosa y enfriar la solución resultante durante un periodo de aproximadamente 3 horas o mayor para dar la Forma I del monosuccinato de O-desmetil-venlafaxina;

- o
- c) preparar una suspensión que contiene
- 5 (i) la Forma I de monosuccinato de O-desmetil-venlafaxina y
- (ii) la Forma II o la Forma III del monosuccinato de O-desmetil-venlafaxina, o una mezcla de los mismos; con
- 10 (iii) acetona, acetonitrilo, una mezcla de acetonitrilo y agua o una mezcla de etanol y tolueno a temperatura ambiente;
- y recuperar la Forma I del monosuccinato de O-desmetil-venlafaxina;
- 15 o
- d) evaporar una solución de la Forma I del succinato de O-desmetil-venlafaxina disuelta en acetona para dar la Forma II del succinato de O-desmetil-venlafaxina;
- 20 o
- e) enfriar bien una solución de acetona saturada o una solución de etanol:agua 95:5 v/v de la Forma I de monosuccinato de O-desmetil-venlafaxina para dar la Forma II del monosuccinato de O-desmetil-venlafaxina;
- 25 o
- f) añadir un antisolvente a una solución de la Forma I del monosuccinato de O-desmetil-venlafaxina para precipitar la Forma II del monosuccinato de O-desmetil-venlafaxina;
- 30 o
- g) evaporar una solución de la Forma I del monosuccinato de O-desmetil-venlafaxina en agua para dar la Forma II de monosuccinato de O-desmetil-venlafaxina;
- 35 o
- h) evaporar una solución de la Forma I del monosuccinato de O-desmetil-venlafaxina en acetónitrilo o etanol/hexanos o etanol/cloroformo para dar la Forma II del monosuccinato de O-desmetil-venlafaxina;
- 40 o
- i) enfriar una solución acuosa o de agua/acetona del monosuccinato de O-desmetil-venlafaxina aplicando un vacío y/o un baño de hielo o de hielo/agua para dar la Forma II del monosuccinato de O-desmetil-venlafaxina;
- 45 o
- j) someter la forma amorfa del succinato de O-desmetil-venlafaxina a una humedad relativa del 75% o mayor para dar la Forma II del monosuccinato de O-desmetil-venlafaxina monohidratado;
- 50 o
- k) moler con bolas o criomoler la Forma I de succinato de O-desmetil-venlafaxina para dar la Forma III del monosuccinato de O-desmetil-venlafaxina;
- 55 o
- l) poner en suspensión cantidades iguales de las Formas I y II del succinato de O-desmetil-venlafaxina en acetonitrilo a temperatura elevada (p. ej. aproximadamente 54°C) durante varios días (p. ej., ocho días), filtrar y calentar el sólido resultante durante un tiempo suficiente para dar la Forma IV del monosuccinato de O-desmetil-venlafaxina;
- 60 o
- 65 calentar las Formas I, II, III o IV del succinato de O-desmetil-venlafaxina, o una mezcla del mismo para

formar una fusión y enfriar la fusión para formar succinato de O-desmetil-venlafaxina amorfo en forma de cristal.

Forma I

5 La Forma I polimorfa cristalina del succinato de ODV es un monohidrato y es estable a temperatura ambiente. La Forma I es físicamente estable hasta por lo menos aproximadamente 105°C y a una humedad relativa entre el 5 y el 95%. Según la calorimetría de exploración diferencial (DSC), la Forma I presenta una endoterma a aproximadamente 131°C (véase la figura 6). La Forma I del succinato de ODV presenta un modelo de XRPD sustancialmente idéntico al que se presenta en las figuras 1 (Forma I molida y 7 (Forma I no molida). Las posiciones e intensidades del pico para el patrón XRPD en la figura 1 se proporcionan en la Tabla 1 a continuación.

15 **Tabla 1**

| Picos de XRPD característicos (expresados en grados $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$) e intensidades relativas de las líneas de difracción para la Forma I del succinato de ODV | |
|---|------------------|
| Grados $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$ | I/I ₁ |
| 10,20 | 17 |
| 14,91 | 12 |
| 20,56 | 18 |
| 22,13 | 11 |
| 23,71 | 13 |
| 24,60 | 14 |
| 25,79 | 100 |

En particular, los picos (expresados en grados $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$) a 10,20, 14,91, 20,56, 22,13, 23,71, 24,60 y 25,79 son característicos de la Forma I.

20 La Forma I puede prepararse a partir de la base libre de O-desmetil-venlafaxina de la manera siguiente. La base libre de O-desmetil-venlafaxina y el ácido succínico se disuelven en acetona acuosa. La solución resultante puede filtrarse opcionalmente para eliminar cualquier subproducto, tal como los producidos durante la precipitación de la base libre de la O-desmetil-venlafaxina. La solución se enfría lentamente a continuación (p. ej., durante 3 horas o más) para dar la Forma I del succinato de ODV. Los cristales de la Forma I pueden recuperarse por cualquier procedimiento conocido en la técnica.

La Forma I puede prepararse también preparando una suspensión que contiene (a) la Forma I y (b) la Forma II, la Forma III o una mezcla de las mismas con (c) acetona, acetonitrilo, una mezcla de acetonitrilo y agua (p. ej., una mezcla 9:1), o una mezcla de etanol y tolueno (p. ej., una mezcla 1:1) a temperatura ambiente.

Algunos cristales preparados por los procedimientos mencionados anteriormente pueden recuperarse por la técnica conocida por los expertos en la materia, tal como, por ejemplo, filtración.

Forma II

35 La Forma II polimorfa cristalina del succinato de ODV es un monohidrato y es más estable térmicamente que la Forma III. Según DSC, la Forma II presenta una endoterma a aproximadamente 127°C (véase la figura 8). La Forma II del succinato de ODV presenta un modelo de XRPD sustancialmente idéntico al que se presenta en la figura 2. Las posiciones e intensidades del pico para el patrón XRPD en la figura 2 se proporcionan en la Tabla 2 a continuación.

40 **Tabla 2**

| Picos de XRPD característicos (expresados en grados $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$) e intensidades relativas de las líneas de difracción para la Forma II del succinato de ODV | |
|--|------------------|
| Grados $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$ | I/I ₁ |
| 10,25 | 22 |
| 13,18 | 14 |
| 14,04 | 10 |
| 14,35 | 35 |
| 14,66 | 18 |
| 16,68 | 52 |
| 17,67 | 29 |
| 19,24 | 29 |
| 20,38 | 16 |

| | |
|-------|-----|
| 20,56 | 25 |
| 23,41 | 24 |
| 23,78 | 16 |
| 24,57 | 13 |
| 25,13 | 10 |
| 25,80 | 100 |
| 31,78 | 14 |

En particular, los picos (expresados en grados $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$) a 13,18, 14,04, 14,35, 14,66, 16,88, 17,67, 19,24, 25,13 y 31,78 son característicos de la Forma II.

5 La Forma II puede prepararse por evaporación rotativa de la Forma I disuelta en acetona.

10 La Forma II puede prepararse también por enfriamiento lento bien de acetona saturada o de soluciones de etanol:agua 95:5 de la Forma I del succinato de ODV. Según una forma de realización, el enfriamiento lento se realiza de la forma siguiente. Se prepara una mezcla del disolvente y la Forma I del succinato de ODV y se calienta y se agita en una placa caliente (preferentemente entre 60 y 75°C). Se añade disolvente hasta que se disuelve casi todo el succinato de ODV. La mezcla resultante se filtra opcionalmente (p. ej., por un filtro de nilón de 0,2 μm) en un vial limpio precalentado, preferentemente en la misma placa caliente. Se apaga la fuente calorífica, y la placa caliente y el vial se dejan enfriar a temperatura ambiente. El vial se deja a continuación en reposo a temperatura ambiente toda la noche. Si no se generan sólidos, el vial se coloca en un frigorífico durante por lo menos un día. De nuevo, si no se generan sólidos, el vial se coloca en un frigorífico durante por lo menos un día. Se eliminan los sólidos por filtración al vacío y se dejan en aire seco. En los casos en los que no se obtiene ningún sólido, una parte del disolvente se deja evaporar y el procedimiento se repite con calentamiento y filtración.

20 Incluso otro método para preparar la Forma II es mediante la precipitación de la Forma I del succinato de ODV a partir de una mezcla disolvente/antisolvente de etanol/hexanos. Los disolventes adecuados incluyen aquellos en los que el succinato de ODV presenta una solubilidad superior a 1 mg/ml. Los antisolventes adecuados incluyen aquellos en los que el succinato de ODV presenta una solubilidad baja, p. ej., una solubilidad inferior a 1 mg/ml. Según una forma de realización divulgada en la presente memoria, el disolvente se satura con succinato de ODV. La mezcla se calienta, si es necesario, para disolver el succinato de ODV. La mezcla se filtra (p. ej., a través de un filtro de nilón de 0,2 μm) en un vial de antisolvente frío (p. ej., un disolvente en el que el succinato de ODV presenta una solubilidad inferior a 0,1%). La mezcla resultante puede colocarse en un congelador para aumentar el rendimiento.

30 La Forma II puede prepararse por evaporación lenta de la Forma I del succinato de ODV en agua. Por ejemplo, la Forma I del succinato de ODV puede disolverse en agua y a continuación dejarse en un recipiente perforado a temperatura ambiente para formar la Forma II cristalina polimorfa.

35 La Forma II puede prepararse por evaporación rápida de la Forma I del succinato de ODV en soluciones madre de acetonitrilo o etanol/hexanos o etanol/cloroformo. Por ejemplo, la Forma I del succinato de ODV puede disolverse en el disolvente y a continuación se deja en un recipiente abierto a temperatura ambiente para formar la Forma II cristalina polimorfa.

40 La Forma II puede prepararse por enfriamiento rápido de una solución acuosa o de agua/acetona del succinato de ODV. Puede realizarse el enfriamiento rápido por cualquier procedimiento conocido en la técnica, tal como, por ejemplo, aplicando un vacío y/o un baño de hielo o de hielo/agua.

45 La Forma II puede prepararse sometiendo la forma amorfa del succinato de ODV a una humedad relativa del 75% o superior (p. ej., a temperatura ambiente).

Cualquiera de los cristales preparados por los procedimientos mencionados anteriormente puede recuperarse por técnicas conocidas.

Forma III

50 La Forma III polimorfa cristalina del succinato de ODV es un hidrato. La relación molar de agua a succinato de ODV es inferior a 1 pero mayor de $\frac{1}{2}$ (es decir, la Forma III del succinato de ODV está comprendida entre un semihidrato y un monohidrato). La Forma III del succinato de ODV presenta un modelo de XRPD sustancialmente idéntico al que se presenta en la figura 3. Las posiciones e intensidades del pico para el patrón de XRPD en la figura 3 se proporcionan en la Tabla 3 a continuación.

Tabla 3

| Picos de XRPD característicos (expresados en grados $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$) e intensidades relativas de las líneas de difracción para la Forma III del succinato de ODV | |
|---|------------------|
| Grados $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$ | I/I ₁ |
| 10,36 | 23 |
| 13,74 | 11 |
| 14,40 | 20 |
| 14,68 | 18 |
| 14,96 | 16 |
| 16,75 | 49 |
| 17,48 | 17 |
| 17,76 | 17 |
| 19,26 | 24 |
| 20,42 | 13 |
| 20,74 | 20 |
| 22,55 | 11 |
| 23,58 | 16 |
| 23,82 | 20 |
| 24,92 | 12 |
| 26,00 | 100 |
| 31,86 | 17 |
| 32,42 | 10 |

5 En particular, los picos (expresados en grados $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$) a aproximadamente 13,74, 22,25 y 32,42 son característicos de la Forma III.

10 La Forma III puede prepararse moliendo con bolas o criomoliendo la Forma I del succinato de ODV. La molienda con bola se realiza colocando una bola en el cilindro con el succinato de ODV y a continuación agitando el cilindro. La criomolienda se realiza colocando el succinato de ODV en una probeta y agitando la probeta mientras se mantiene la temperatura de la probeta a temperaturas criogénicas (p. ej., a $<-90^\circ\text{C}$).

Cualquiera de los cristales preparados por los procedimientos mencionados anteriormente puede recuperarse mediante cualquier técnica conocida.

15 Forma IV

20 La Forma IV polimorfa cristalina del succinato de ODV es anhidra. Según DSC, la Forma IV presenta una endoterma a aproximadamente 145°C (véase la figura 6). La Forma IV del succinato de ODV presenta un modelo de XRPD sustancialmente idéntico al que se presenta en la figura 4. Las posiciones e intensidades para el patrón XRPD en la figura 4 se proporcionan en la Tabla 4 a continuación.

Tabla 4

| Picos de XRPD característicos (expresados en grados $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$) e intensidades relativas de las líneas de difracción para la Forma IV del succinato de ODV | |
|--|------------------|
| Grados $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$ | I/I ₁ |
| 10,46 | 36 |
| 11,29 | 15 |
| 13,69 | 10 |
| 14,48 | 60 |
| 15,17 | 18 |
| 16,62 | 74 |
| 17,22 | 14 |
| 17,61 | 42 |
| 19,22 | 10 |
| 19,64 | 48 |
| 20,91 | 83 |
| 21,61 | 33 |
| 22,55 | 12 |
| 23,84 | 89 |
| 24,77 | 21 |
| 25,34 | 15 |
| 25,92 | 21 |

| | |
|-------|-----|
| 26,40 | 100 |
| 28,86 | 24 |
| 29,80 | 12 |
| 30,60 | 21 |
| 33,17 | 10 |
| 36,85 | 21 |
| 37,70 | 12 |

En particular, los picos (expresados en grados $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$) a aproximadamente 11,29, 17,22, 19,64, 20,91, 21,61, 28,86, 29,80, 30,60, 36,85 y 37,70 son característicos de la Forma IV.

- 5 La Forma IV puede prepararse poniendo en suspensión cantidades iguales de la Forma I y de la Forma II en acetonitrilo a aproximadamente 54°C durante varios días (p. ej., ocho días), filtrando y calentando el sólido resultante durante 18 horas a aproximadamente 120°C . Los cristales pueden recuperarse por cualquier procedimiento conocido en la técnica.

10 Forma amorfa

La forma amorfa del succinato de ODV presenta un patrón de XRPD sustancialmente idéntico al mostrado en la figura 5. La figura 5 presenta una forma amorfa del succinato de ODV. El comienzo de la transición al cristal (T_g) de la forma amorfa tiene lugar a 18°C . Según DSC, la forma amorfa experimenta una endoterma principal a aproximadamente 120°C (véase la figura 6). Sin estar ligados a ninguna teoría, los inventores creen que la forma amorfa se convirtió en una forma cristalina antes de alcanzar los 120°C , ya que las formas amorfas típicamente no presentan endotermas, mientras que las formas cristalinas sí.

La forma amorfa puede producirse formando una fusión por calentamiento de las Formas I, II, III o IV, o una mezcla de las mismas y enfriando la fusión para formar un cristal. Por ejemplo, la forma amorfa puede prepararse manteniendo las Formas I, II, III o IV o una mezcla de las mismas a aproximadamente 150°C durante 6 a 18 minutos para formar una fusión y a continuación enfriar la fusión para formar un cristal. El enfriamiento puede realizarse lenta o rápidamente (p. ej., por enfriamiento rápido).

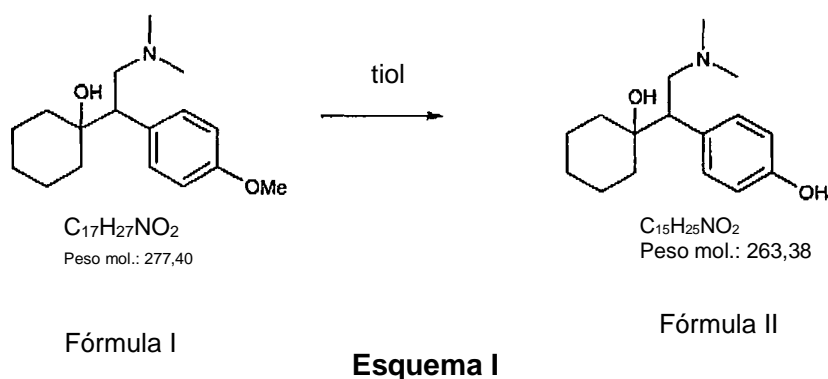
25 La forma amorfa puede convertirse en la Forma II colocando el material amorfo en un medio con humedad relativa elevada (p. ej., superior al 50 ó 75% de humedad relativa).

Preparación de la base libre de ODV

30 La base libre de O-desmetil-venlafaxina (ODV) puede prepararse según el procedimiento general esbozado en la patente U.S. nº 4.535.186.

Otro procedimiento de preparación de la base libre de ODV es desmetilando un compuesto de Fórmula I (venlafaxina) para proporcionar un compuesto de Fórmula II como se describe en el Esquema I a continuación.

35



40 Se desmetila el material de partida, venlafaxina (Fórmula 1), como se describe en el Esquema I. La venlafaxina puede prepararse según los procedimientos conocidos en la técnica, tales como los descritos en la patente U.S. nº 4.535.186.

La desmetilación se realiza utilizando un alcano de alto peso molecular, areno o anión tiolato de arilalquilo, tales como los aniones de tiolato de alcano de cadena lineal o ramificada que tienen de 8 a 20 átomos de carbono, los

aniones de tiolato de areno mono o bicíclicos que tienen de 6 a 10 átomos de carbono o los aniones de tiolato de arilalquilo mono o bicíclicos que tienen de 7 a 12 átomos de carbono en presencia de un disolvente prótico o aprótico. Opcionalmente, una base tal como un alcóxido compuesto por un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono puede estar presente para generar el anión tiolato.

5 Preferentemente el tiol alifático tiene de 10 a 20 átomos de carbono y aún más preferentemente el tiol alifático es dodecanotiol. El tiol aromático es preferentemente bencenotiol. El anión tiolato de arilalquilo preferentemente es toluenotiol o naftilmetanotiol.

10 Cuando está presente el alcóxido es preferentemente un alcóxido inferior (metóxido, etóxido y similares) tal como metóxido sódico (metilato sódico, metanolato sódico).

15 El disolvente es preferentemente un disolvente hidroxílico o etéreo, y más preferentemente un alcohol, etilenglicol o éter de etilenglicol. Los éteres de etilenglicol incluyen, pero no se limitan a, monoetiléter de etilenglicol, dimetiléter de trietilenglicol y polietilenglicol. Preferentemente el disolvente es un éter de alto punto de ebullición inerte y polar de etilenglicol tal como polietilenglicol y aún más preferentemente PEG 400 (polietilenglicol con un intervalo de peso molecular entre aproximadamente 380 y 420).

20 La reacción se realiza preferentemente a una temperatura comprendida entre 150°C y 220°C, más preferentemente entre 170°C y 220°C, y aún más preferentemente entre 180°C y 200°C. La reacción se deja progresar generalmente hasta, en teoría, que no quede más del 1% de venlafaxina. La reacción puede completarse en 2 a 5 horas y más preferentemente en 2 a 3,5 horas.

25 Preferentemente la venlafaxina se disuelve en polietilenglicol 400 que contiene dodecanotiol y metilato sódico en solución en metanol a medida que la temperatura aumenta desde 180°C a 200°C, en agitación durante 2 a 3,5 horas.

30 A continuación se enfría la mezcla de reacción entre 65°C y 75°C y puede añadirse un alcohol como diluyente antes de la neutralización en el punto isoelectrico (pH 9,5 a pH 10,0) con un agente de neutralización apropiado tal como el ácido clorhídrico. El medio alcohólico puede ayudar también a la cristalización del producto a medida que se inicia la neutralización.

35 Preferentemente el alcohol comprende un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono, tal como metanol, etanol, isopropanol, butanol y similares, y mezclas de los mismos. Preferentemente el alcohol es isopropanol.

Los rendimientos de este procedimiento son superiores a aproximadamente el 75% y generalmente entre aproximadamente el 85% a más del 90%.

40 Es divulgado en la presente memoria un procedimiento para preparar el succinato de ODV que comprende preparar la base libre de ODV desmetilando la venlafaxina o una sal de la misma (p. ej., una sal no reducible de venlafaxina, tal como la sal del hidrocloreto) con una sal de metal alcalino de un trialkilborohidruro. Los grupos alquilo en el trialkilborohidruro pueden ser independientemente alquilo C₁-C₆ y preferentemente son independientemente alquilo C₁-C₄. Los sustituyentes alquilo en el trialkilborohidruro pueden ser los mismos o diferentes. Los metales alcalinos adecuados incluyen, pero no se limitan a, litio, sodio y potasio. Los trialkilborohidruros adecuados incluyen, pero no se limitan a, selectride (tri-sec-butilborohidruro) o trietilborohidruro. Los ejemplos no limitativos de las sales adecuadas incluyen L-selectride, K-selectride, trietilborohidruro de litio y trietilborohidruro de potasio. Las sales preferidas incluyen, pero no se limitan a, L-selectride y trietilborohidruro de litio. Una sal más preferida es la L-selectride.

50 Generalmente, el procedimiento de desmetilación se realiza en uno o más de los disolventes siguientes: 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano (THF), 1,2-dietoxietano y diglima (éter bis (2-metoxietil)). La reacción se lleva a cabo preferentemente en el punto de ebullición o inferior a éste del disolvente. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura entre 60 y 140°C, más preferentemente entre 80 y 100°C y aún más preferentemente entre 85 y 95°C. La reacción se realiza generalmente hasta que la mayoría de la venlafaxina se ha desmetilado y preferentemente hasta que se ha desmetilado por lo menos el 80, 90, 95 ó 99% de la venlafaxina. Generalmente, la reacción se realiza desde 8 a 48 horas. Según una forma de realización, la reacción se realiza desde 12 hasta 36 horas y preferentemente durante aproximadamente 24 horas.

60 La reacción produce una sal de metal alcalino de O-desmetil-venlafaxina. La sal del metal alcalino puede transformarse en su base libre por procedimientos conocidos en la técnica, tal como neutralización con ácido (p. ej. en el punto isoelectrico).

65 Este procedimiento para desmetilar la venlafaxina no cambia la actividad óptica del material de partida de venlafaxina. En otras palabras, si el material de partida es una mezcla racémica de venlafaxina, el producto de este procedimiento de desmetilación también será una mezcla racémica. Si el material de partida es un

enantiómero ópticamente puro, el producto de este procedimiento de desmetilación será el mismo enantiómero ópticamente puro.

Un ejemplo de este esquema de reacción para producir la base libre de O-desmetil-venlafaxina se presenta en la figura 14.

Este procedimiento para desmetilar la venlafaxina puede producir la base libre de ODV en una forma sustancialmente pura (p. ej. con <0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1, 0,09, 0,08, 0,07, 0,06 ó 0,05% de impurezas (p/p) (excluyendo los compuestos inorgánicos) medido por HPLC).

La desmetilación con un trialkilborohidruro produce varios subproductos peligrosos que contienen boro. Por ejemplo, la utilización de L-selectride da como resultado la formación de tris(1-metilpropil)borano y tris(1-metilpropil)boroxina como subproductos. Estos subproductos pueden desactivarse (o estabilizarse) por oxidación y, opcionalmente, hidrólisis (de los ésteres de borato intermedios). La oxidación puede llevarse a cabo haciendo reaccionar los subproductos que contienen boro con un agente oxidante, tal como peróxido de hidrógeno, perboratos (p. ej., perborato sódico) o una mezcla de los mismos. Un agente de oxidación preferido es una solución de perborato alcalino (p. ej., una solución acuosa que contiene hidróxido sódico y perborato sódico tetrahidratado). Preferentemente, los subproductos que contienen boro se añaden al agente oxidante o a una solución que comprende el agente oxidante.

Como se describe en Reviews in Contemporary Pharmacology, volumen 9(5) páginas 293-302 (1998), la O-desmetil-venlafaxina presenta el perfil farmacológico siguiente mostrado en la Tabla 5 a continuación.

Tabla 5

| | |
|---|------------------------|
| Efecto (<i>in vivo</i>) | O-desmetil-venlafaxina |
| Inversa de la hipotermia de reserpina-iriduce (efecto mínimo; mg/kg i.p.) | 3 |
| Efecto (<i>in vitro</i>) | |
| Inhibición de la reabsorción de la amina (IC ₅₀ ; µM) | |
| - Norepinefrina | 1,16 |
| - Serotonina | 0,18 |
| - Dopamina | 13,4 |
| Afinidad para varios neuroreceptores (% de inhibidor a 1 µM) | |
| - D ₂ | 6 |
| - Colinérgico | 7 |
| - α adrenérgico | 0 |
| - histamina H1 | 0 |
| - opiáceo | 7 |

Por lo tanto, los compuestos y composiciones de la presente invención pueden utilizarse para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir trastornos del sistema nervioso central que incluyen, pero no se limitan a la depresión (incluyendo pero sin limitarse al trastorno depresivo principal, al trastorno bipolar y a la distimia), fibromialgia, ansiedad, trastorno del pánico, agorafobia, trastorno del estrés postraumático, trastorno disfórico premenstrual (conocido también como síndrome premenstrual), trastorno del déficit de atención (con y sin hiperactividad), trastorno obsesivo compulsivo (incluyendo la tricotilomanía), trastorno de ansiedad social, trastorno de ansiedad generalizado, autismo, esquizofrenia, obesidad, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, síndrome de Gilles de la Tourette, eritema vasomotor, adicción a la cocaína y al alcohol, disfunción sexual (incluyendo la eyaculación precoz), trastorno de la personalidad limítrofe, trastorno de la fatiga crónica, incontinencia (incluyendo la incontinencia fecal, la incontinencia por rebose, la incontinencia pasiva, la incontinencia por reflejo, la incontinencia urinaria por estrés, la incontinencia por tenesmo vesical, la incontinencia urinaria por esfuerzo y la incontinencia urinaria), dolor (incluyendo pero sin limitarse a cefalea, dolor de espalda crónico, dolor fantasma límbico, dolor central, dolor neuropático tal como la neuropatía diabética y la neuropatía posherpética), síndrome de Shy Drager, síndrome de Raynaud, enfermedad de Parkinson, epilepsia y otras. Pueden utilizarse también compuestos y composiciones de la presente invención para la preparación de un medicamento destinado a prevenir la recaída o recurrencia en la depresión; para tratar la alteración cognitiva; para la inducción del aumento cognitivo en un paciente que padece demencia senil, enfermedad de Alzheimer, pérdida de memoria, amnesia y síndrome de amnesia; y en regímenes para dejar de fumar u otras utilidades del tabaco. Además, los compuestos y composiciones de la presente invención pueden utilizarse para la preparación de un medicamento destinado a tratar la amenorrea hipotalámica en mujeres deprimidas y no deprimidas.

En algunas formas de realización divulgadas y/o reivindicadas en la presente memoria, el succinato de O-desmetil-venlafaxina sirve para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la depresión, ansiedad, trastorno de pánico, trastorno de ansiedad generalizado, trastorno postraumático y trastorno disfórico premenstrual.

- Es divulgada y/o reivindicada en la presente memoria la utilización de compuestos de la presente invención para la preparación de un medicamento destinado a tratar, prevenir, inhibir o aliviar cada una de las enfermedades relacionadas anteriormente en un mamífero, preferentemente en un ser humano, el medicamento que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, una cantidad eficaz es una cantidad suficiente para prevenir, inhibir o aliviar uno o más síntomas de las enfermedades mencionadas anteriormente.
- La cantidad de dosis útil para tratar, prevenir, inhibir o aliviar cada una de las enfermedades mencionadas anteriormente variará con la gravedad de la dolencia que se ha de tratar y la vía de administración. La dosis, y la frecuencia de la dosis variarán también según la edad, peso corporal, respuesta y antecedentes médicos del pasado de cada paciente humano. Generalmente en el intervalo de dosis diaria recomendado para las dolencias descritas en la presente memoria se basa en el intervalo entre 10 mg y 1.000 mg de O-desmetil-venlafaxina al día y más preferentemente en el intervalo de 15 mg a 350 mg/día y aún más preferentemente de 15 mg a 140 mg/día. En otras formas de realización divulgadas y/o reivindicadas en la presente memoria la dosis estará comprendida entre 30 mg y 90 mg/día. La dosis se describe con respecto a la base libre y se ajusta según la sal de succinato. Al tratar el paciente, se prefiere generalmente que la terapia se inicie a una dosis inferior y se aumente si es necesario. Las dosis para pacientes no humanos pueden ser ajustadas como corresponde por un experto en la materia.
- Otra forma de realización divulgada y/o reivindicada en la presente memoria consiste en la utilización de un compuesto de la invención para la preparación de un medicamento destinado a reducir la frecuencia de las náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, cefalea, malestar vaso-vagal y/o el trismo resultante de la administración oral de venlafaxina, O-desmetil-venlafaxina o una sal de O-desmetil-venlafaxina distinta del succinato de O-desmetil-venlafaxina a un paciente.
- Todavía otra forma de realización divulgada en la presente memoria consiste en la utilización de un compuesto de la invención para la preparación de un medicamento destinado a tratar cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la que la frecuencia de las náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, cefalea, malestar vaso-vagal y/o el trismo resultante de la administración oral del succinato de O-desmetil-venlafaxina se reduce mediante administración oral de una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma de dosificación oral de liberación sostenida que comprende succinato de O-desmetil-venlafaxina con una concentración pico en el plasma de la sangre o inferior a aproximadamente 225 ng/ml.
- El succinato de O-desmetil-venlafaxina puede también proporcionarse en combinación con venlafaxina. La dosis de venlafaxina es preferentemente de 75 miligramos a 350 miligramos/día y más preferentemente de 75 mg a 225 mg/día. Aún más preferentemente la dosis de venlafaxina es de 75 mg a 150 mg/día. La relación de O-desmetil-venlafaxina a venlafaxina variará de un paciente a otro dependiendo de la velocidad de respuesta del paciente, pero generalmente será por lo menos O-desmetil-venlafaxina a venlafaxina 6:1.
- Puede emplearse cualquier vía de administración adecuada para proporcionar al paciente una cantidad eficaz de succinato de O-desmetil-venlafaxina. Por ejemplo, pueden emplearse las vías oral, por las mucosas (p. ej. nasal, sublingual, bucal, rectal o vaginal), parenteral (p. ej., intravenosa o intramuscular), transdérmica y subcutánea. Las vías preferidas de administración incluyen la oral transdérmica y por la mucosa.
- El succinato de O-desmetil-venlafaxina puede combinarse con un vehículo o excipiente farmacéutico (p. ej., los vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables) según la técnica de composición farmacéutica convencional para formular una composición farmacéutica o forma de dosificación. Los vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen pero no se limitan a, los descritos en Remington's, *The Science and Practice of Pharmacy* (Gennaro, A. R., ed., 19ª edición, 1995, Mack Pub. Co.). La expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aditivos o composiciones que son fisiológicamente tolerables y no producen típicamente una reacción alérgica o similar desfavorable, tales como molestias gástricas, mareos y similares, cuando se administra a un animal, tal como un mamífero (p. ej., un ser humano). Para las composiciones farmacéuticas líquidas orales, pueden incluirse vehículos y excipientes farmacéuticos, pero no se limitan a agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes, agentes colorantes y similares. Las composiciones farmacéuticas orales sólidas pueden incluir, pero no se limitan a almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes y agentes disgregadores. La composición farmacéutica y la forma de dosificación pueden incluir también venlafaxina o una sal de la misma como se expuso anteriormente.
- Según una forma de realización divulgada y/o reivindicada en la presente memoria, la mayoría de las partículas de succinato de ODV en una composición farmacéutica o forma de dosificación de la presente invención presenta un tamaño de partícula entre 45 y 400 micras. Preferentemente, más del 60 ó 65% de las partículas presentan un tamaño de partícula entre 45 y 400 micras.
- Las formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a comprimidos, cápsulas, grageas, pastillas, dispersiones, suspensiones, supositorios, pomadas, cataplasmas, pastas, polvos, cremas, soluciones, cápsulas (incluyendo

esferoides encapsulados) y emplastes. Las formas de dosificación pueden incluir también la liberación inmediata así como formulaciones adaptadas para la liberación controlada, mantenida, prolongada o retardada. Aún más preferentemente los comprimidos y cápsulas constituyen la forma de dosificación. Los comprimidos y esferoides pueden estar recubiertos mediante técnicas acuosas y no acuosas habituales según se requiera.

Cada forma de dosificación contiene generalmente de 15 a 350 mg de succinato de ODV (medidas en equivalente de base libre). Más preferentemente, cada forma de dosificación contiene entre 30 y 200 mg de succinato de ODV (medidos en equivalente de base libre) e incluso más preferentemente entre 75 y 150 mg de succinato de ODV (medido en equivalente de base libre).

Según una forma de realización preferida divulgada y/o reivindicada en la presente memoria, la composición farmacéutica es una formulación de liberación prolongada, tal como se describe en la patente U.S. nº 6.274.171. Por ejemplo, una formulación de liberación prolongada puede comprender esferoides compuestos por succinato de ODV, celulosa microcristalina, y, opcionalmente, hidroxipropilmetilcelulosa. Los esferoides están preferentemente recubiertos con una composición de recubrimiento en película que comprende etilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa.

Según otra forma de realización preferida divulgada y/o reivindicada en la presente memoria, la composición farmacéutica es una formulación de liberación sostenida (p. ej., en forma de comprimido). La formulación de liberación sostenida puede comprender succinato de ODV, un material polimérico controlador de la velocidad (es decir, un material que controla la velocidad a la que se libera el succinato de ODV) y, opcionalmente, otros adyuvantes. Los materiales poliméricos controladores de la velocidad adecuados incluyen, pero no se limitan a, hidroxialquilcelulosa, tal como hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC); óxido de poli(etileno); alquilcelulosa, tal como etilcelulosa y metilcelulosa; carboximetilcelulosa; derivados hidrófilos de celulosa y polietilenglicol. La formulación de liberación sostenida comprende entre 30 p/p y 50% p/p de succinato de ODV y desde aproximadamente 25 p/p a aproximadamente 70% p/p de un material polimérico controlador de la velocidad. Opcionalmente, la formulación de liberación sostenida puede comprender además entre 0,5 p/p y 10% p/p y preferentemente entre 2 p/p y 10% de celulosa microcristalina. Una formulación de liberación sostenida preferida comprende entre 32 p/p y 44% p/p de succinato de ODV y entre 45 p/p y 66% p/p de hidroxipropilmetilcelulosa. Típicamente la formulación de liberación sostenida proporciona concentraciones en el plasma terapéuticamente eficaces mantenidas durante por lo menos un periodo de 16 ó 20 horas. Las concentraciones pico en el suero durante el periodo de 16 ó 20 horas son generalmente superiores a 150 ng/ml. La formulación de liberación sostenida también presenta un nivel reducido de náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, cefalea, malestar vaso-vagal y/o trismo.

Los ejemplos siguientes son ilustrativos.

Ejemplo 1

Preparación de la Forma I del succinato de ODV

Se mezclaron acetona (2.111 ml), agua (667 ml) y O-desmetil-venlafaxina (250,0 g, 0,949 moles) para formar una suspensión blanca espesa que se agitó a 23°C durante 0,5 horas. Se añadió ácido succínico (115,5 g, 0,978 moles) con acetona (236 ml) y agua (75 ml). Se calentó la suspensión a 58°C y se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró y se dejó enfriar entre 30 y 34°C. La suspensión se agitó entre 30 y 31°C durante 3 horas, a continuación se enfrió entre 0 y 5°C y se agitó a esta temperatura durante una hora más. Se aislaron los sólidos por filtración y se secó la torta húmeda a 30°C durante 12 horas (50 mm Hg, 0,067 bar) a continuación a 40°C durante 24 horas (50 mm Hg) para proporcionar succinato de O-desmetil-venlafaxina monohidratado en forma de cristales blancos (325,5 g, 85,7%).

p.f.: 122,3 °C y 139,6 °C

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 10-9 (bs, 2H), 7,00 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,65 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,4-3,2 (bs, 1H), 3,12 (dd, J = 7,0, 12,2 Hz, 1H), 2,74 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 2,7-2,58 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,28 (s, 4H), 1,50-1,25 (m, 6H), 1,20-0,80 (4H), 99,40% de pureza (por HPLC).

En la figura 7 se presenta un patrón de XRPD para los cristales (no molido). En la Tabla 6 a continuación se presentan los picos característicos de XRPD.

Tabla 6

| Difractograma de potencia por rayos-X (CuK2α) | |
|---|---------------------|
| Ángulo (°2θ) | Intensidad relativa |
| 5,285 | 30,6 |
| 10,435 | 54,6 |

| | |
|--------|-------|
| 20,680 | 10,4 |
| 20,850 | 23,2 |
| 25,660 | 6,6 |
| 25,955 | 55,5 |
| 26,125 | 100,0 |

Los cristales de la Forma I examinados en la figura 7 no se molieron, en tanto que los de la figura 1 se molieron antes de examinarse. Sin estar ligados a ninguna teoría, los inventores teorizan que el XRPD para los cristales no molidos se diferencia del de los cristales molidos debido a la orientación preferida de los cristales no molidos.

5

Densidad aparente: 0,369 g/ml.
Solubilidad en agua: 32,2 mg/ml a 25°C.

La solubilidad acuosa (indicada anteriormente) de la Forma I del succinato de ODV se determinó según el procedimiento siguiente.

10

Materiales

15

Espectrofotómetro – Capaz de aislar un ancho de banda de 2 nm o inferior a la longitud de onda de la máxima absorbancia y de medir las absorbancias en el intervalo entre 0,0 y 1,0 con una precisión de 0,01. Un espectrofotómetro modelo 219 de Cary o equivalente es adecuado.

Celdas – Sílice, 1 cm.

20

Filtros – Filtros de nilón de 0,45 micras que son resistentes a los productos químicos o equivalentes.

Botellas – Botellas de vidrio con la boca roscada que tienen una capacidad de 15 ml o superior.

25

Agitador – Un agitador lateral, agitador a muñeca o un vibrador que no genere calor es adecuado.

Preparación de la muestra

A. Para disolventes no absorbentes de UV

30

1. Pesar en una botella una cantidad de muestra equivalente a aproximadamente 1 ½ veces la solubilidad.

2. Pipetear 10,0 ml de agua en la botella y asegurar el tapón herméticamente.

35

3. Agitar las botellas a temperatura ambiente durante por lo menos 16 horas.

4. Obtener una capa de filtrado transparente mediante centrifugación o filtración con cuidado de evitar la evaporación.

40

5. Transferir cuantitativamente la solución a un matraz volumétrico y diluir al volumen con agua.

6. Limpiar el instrumento con agua.

7. Hacer diluciones cuantitativas para llegar a una concentración adecuada para la medición.

45

B. Para disolventes absorbentes de UV

1. Pesar en una botella una cantidad de muestra equivalente a aproximadamente 1 ½ veces la solubilidad.

50

2. Pipetear 10,0 ml de agua en la botella y asegurar el tapón herméticamente.

3. Agitar las botellas a temperatura ambiente durante por lo menos 16 horas.

55

4. Obtener una capa de filtrado transparente mediante centrifugación o filtración con cuidado de evitar la evaporación.

5. Evaporar una cantidad aproximada de disolvente en un baño de vapor y redissolver el resto, en el disolvente utilizado para preparar el patrón. Transferir cuantitativamente a un matraz volumétrico el mismo disolvente utilizado en la preparación de la solución patrón.

60

6. Preparar las diluciones necesarias para obtener una concentración adecuada para medición cuantitativa.

Procedimiento

- 5 1. Obtener el espectro de la muestra y las preparaciones patrón entre 350 y 200 nm, utilizando agua como blanco. El intervalo de longitud de onda puede variar dependiendo del corte en UV del agua.
2. Calcular la solubilidad acuosa mediante la ecuación siguiente:

$$\text{mg/ml} = \frac{(\text{As})(\text{Ds})(\text{Wg} - \text{Wt})(\text{S})}{(\text{Ar})(\text{Dr})(\text{V})}$$

10 en la que

- As = absorbancia de la preparación de la muestra
 Ds = factor de dilución de preparación de la muestra, ml
 15 Wg = peso en gramo del patrón de referencia y del receptor, mg
 Wt = peso de la tara, mg
 S = concentración del patrón de referencia, decimal
 Ar = absorbancia de la preparación del patrón de referencia
 20 Dr = factor de dilución de la preparación del patrón de referencia, ml
 V = cantidad de disolvente evaporado, ml

Ejemplo 2Forma de dosificación en cápsula de gelatina dura

25

| Ingrediente | mg/cápsula | % p/p |
|-------------------------|----------------------------|-------|
| Succinato de ODV | 116,7 (75 como base libre) | 39,5 |
| Flujo rápido de lactosa | 177,3 | 60,0 |
| Estearato de magnesio | 1,5 | 0,5 |
| Total | 295,5 | 100,0 |

30 Se tamiza y se mezcla el ingrediente activo con los excipientes relacionados. Las cápsulas de gelatina dura de tamaño adecuado se rellenan utilizando la maquinaria y los procedimientos adecuados bien conocidos en la técnica. Pueden prepararse otras dosis alterando el peso de relleno y, si es necesario, cambiando el tamaño de la cápsula que se aconseja.

Ejemplo 3Preparación de base libre de O-desmetil-venlafaxina

35

40 Se calientan a 190°C dodecanotiol (122 g), venlafaxina (111 g) y una solución metanólica de metanolato sódico (30%, 90 g) y PEG 400. Se destila el metanol y se agita la solución durante 2 horas a 190°C. A continuación se disminuye la temperatura, se añade 2-propanol (450 g) y se ajusta el pH a 9,5 con HCl acuoso. Se recoge el precipitado por filtración por aspiración y se lava la torta con 2-propanol, tolueno, 2-propanol y agua. La O-desmetil-venlafaxina húmeda se seca al vacío.

Rendimiento: 87 g.

45 RMN ¹H: (Gemini 200, Varian, 200 MHz) (DMSO-d₆) δ = 9,11 (s, br, 1H; OH), 6,98 (d, br, J = 8,4, 2H; arom.), 6,65 (d, br, J = 8,4, 2H; arom.), 5,32 (s, br, 1H; OH), 3,00 (dd, J = 12,3 y 8,5, 1H), 2,73 (dd, J = 8,5 y 6,3, 1H), 2,36 (dd, J = 12,3 y 6,3, 1H), 2,15 (s, 6H, 2 x Me), 1,7-0,8 (m, 10H, c-hex).

Ejemplo 4Preparación de base libre de O-desmetil-venlafaxina

50

55 Se cargan venlafaxina (5,6 g) y la sal de bencenotiol sódico (6,9 g) en PEG 400 (25 g). La mezcla de reacción se calienta a 150°C durante 5 horas. A continuación se disminuye la temperatura y se añade agua (60 g). Se ajusta el pH a 3,5 con H₃PO₄. Se eliminan los subproductos orgánicos por extracción con heptanos (25 g). El pH de la capa acuosa se ajusta a continuación a 9,5 con amoníaco acuoso. Se recoge el precipitado por filtración por aspiración, se vuelve a poner en suspensión en agua (100 g), se aísla por filtración con aspiración y se seca al vacío.

Rendimiento: 1 g.

RMN ¹H: (Gemini 200, Varian, 200 MHz) (DMSO-d₆) δ = 9,11 (s, br, 1H; OH), 6,98 (d, br, J = 8,4, 2H; arom.), 6,65 (d, br, J = 8,4, 2H; arom.), 5,32 (s, br, 1H; OH), 3,00 (dd, J = 12,3 y 8,5, 1H), 2,73 (dd, J = 8,5 y 6,3, 1H), 2,36 (dd, J = 12,3 y 6,3, 1H), 2,15 (s, 6H, 2 × Me), 1,7-0,8 (m, 10H, c-hex).

Ejemplo 5

Preparación de base libre de O-desmetil-venlafaxina

Se cargan dodecanotiol (69 g), venlafaxina (55 g) y una solución etanólica de etanolato sódico (21%, 82 g) a un recipiente a presión. Se eleva la temperatura a 150°C y se agita la mezcla de reacción durante 2 días. A continuación se baja la temperatura y se filtra la reacción. Se ajusta el pH del filtrado a 9,5 con ácido clorhídrico. Se recogen los cristales por filtración por aspiración. Se lava la torta con etanol y se seca al vacío.

Rendimiento: 42 g.

RMN ¹H: (Gemini 200, Varian, 200 MHz) (DMSO-d₆) δ = 9,11 (s, br, 1H; OH), 6,98 (d, br, J = 8,4, 2H; arom.), 6,65 (d, br, J = 8,4, 2H; arom.), 5,32 (s, br, 1H; OH), 3,00 (dd, J = 12,3 y 8,5, 1H), 2,73 (dd, J = 8,5 y 6,3, 1H), 2,36 (dd, J = 12,3 y 6,3, 1H), 2,15 (s, 6H, 2 × Me), 1,7-0,8 (m, 10H, c-hex).

Ejemplo 6

Preparación de la base libre de O-desmetil-venlafaxina

Un matraz de varias bocas de 12 l, equipado con un agitador mecánico, un termómetro, un embudo de decantación de 1 l para equilibrar la presión y un cabezal de destilación Claisen equipado con un condensador descendente acoplado a un receptor de 5 l con una toma de vacío, se colocó en una camisa calefactora. Se purgó el sistema con nitrógeno y se mantuvo bajo atmósfera de nitrógeno. Se cargó el matraz de destilación con 4,00 l (4,00 moles, 5,55 molar en exceso) de L-selectride 1 M. El embudo de decantación se cargó con una solución de 200,00 g (0,720 moles) de base de venlafaxina en 0,6936 kg (800 ml) de 1,2-dimetoxietano anhidro manteniendo la atmósfera de nitrógeno. La solución de base de venlafaxina se añadió a la solución agitada de L-selectride durante un periodo de 15 minutos utilizando enjuagues de 1,2-dimetoxietano (2 × 400 ml, 2 × 0,3468 kg). Se venteó el hidrógeno y se barboteó a través de un tubo de dispersión en agua. Ningún cambio de temperatura significativo tuvo lugar durante la adición.

El embudo de decantación se reemplazó por un embudo similar de 4 l cargado con 2,4276 kg (2.800 ml) de 1,2-dimetoxietano anhidro. Se purgó otra vez el sistema con nitrógeno y se mantuvo una atmósfera de nitrógeno. La solución se calentó y se destiló a la presión atmosférica hasta que la concentración del líquido alcanzó la marca de 4 l y la temperatura del matraz de reacción fue de 84 a 85°C. Mientras se destila, se añadieron gota a gota 2,4276 kg (2.800 ml) de 1,2-dimetoxietano a un ritmo que mantenía la concentración de líquido a la concentración de 4,00 l hasta que la temperatura en el matraz de reacción alcanzó 93 a 94°C. Se observó una precipitación cristalina. Se descartó el destilado.

La suspensión agitada de los cristales se enfrió a 90°C, se paró el agitador y se retiró el embudo de decantación y el equipo de destilación. El matraz se equipó a continuación con un condensador de reflujo dotado de una entrada de nitrógeno. Se purgó el sistema con nitrógeno y se mantuvo una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la suspensión y se calentó a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante aproximadamente 19 horas. La temperatura inicial de la suspensión a reflujo fue de 94 a 96°C y la temperatura final fue de 97°C. Se produjo una copiosa cristalización. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente.

Se purgaron con nitrógeno 12 l de agua destilada en un matraz Duran de 20 l para eliminar el oxígeno y el dióxido de carbono. El purgado se repitió a medida que era necesario. Esta agua se denominó en adelante "agua destilada purgada con nitrógeno".

Se retiró la camisa de calentamiento y se sustituyó por un baño de agua con hielo para llevar la temperatura de la mezcla de reacción próxima a la temperatura ambiente. El matraz se equipó con un embudo de decantación de 1.000 ml para equilibrar la presión. La mezcla de reacción agitada se enfrió con un baño de alcohol con hielo para obtener una temperatura entre 15 y 20°C. Mientras se mantenía la atmósfera de nitrógeno, la mezcla de reacción se enfrió mediante la adición gota a gota de 0,296 kg (296 ml) del agua destilada purgada con nitrógeno. Se controló la adición con el fin de mantener la temperatura por debajo de 25°C. La temperatura aumentó entre 15 y 24°C como resultado de una exoterma. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Un precipitado gelatinoso espeso, que se formó inicialmente, se convirtió en un precipitado cristalino durante este periodo. Mientras se mantenía la mezcla de reacción en atmósfera de nitrógeno, el matraz se equipó con un cabezal de destilación Claisen, un condensador descendente con una toma de vacío y un matraz receptor de 5 l enfriado en un baño de agua con hielo. La mezcla de reacción agitada se destiló en vacío con

bomba (109 a 134 mm Hg) por debajo de la marca de 2,80 l a una temperatura en el matraz de destilación entre 25 y 38°C. Se descartó el destilado. Se añadieron 3,00 kg (3.000 ml) de agua destilada purgada con nitrógeno.

5 La mezcla agitada se destiló con bomba de vacío (113 a 187 mm Hg) menos de 2,80 l a una temperatura en el matraz de destilación entre 35 y 50°C para formar una mezcla bifásica. El destilado (Destilado A) se descartó por el procedimiento del Tratamiento del Residuo descrito a continuación. La mezcla bifásica caliente (35 a 40°C) se transfirió a un embudo separador de 4 l utilizando los enjuagues de 600 ml de agua destilada purgada con nitrógeno y 0,5296 kg (600 ml) de tolueno. Las dos fases se mezclaron y a continuación se dejaron separar. Se descartó una pequeña cantidad de sólido en la interfase. Se extrajo la capa acuosa seguidamente con tolueno (2 x 0,5196 kg, 2 x 600 ml) y heptano (0,5472 kg, 800 ml). Se descartaron las fases orgánicas (Extracto A) por el procedimiento del Tratamiento de Residuos descrito más adelante. Una cantidad suficiente de agua destilada purgada con nitrógeno se añadió a la capa acuosa para conseguir un volumen de 3,60 l.

15 Se equipó un matraz de varias bocas de 12 l con un agitador mecánico, un termómetro y un condensador con una entrada de nitrógeno. Se purgó el matraz con nitrógeno y se mantuvo una atmósfera de nitrógeno en el matraz.

20 La capa acuosa de 3,60 l se transfirió al matraz vacío de 12 l. Se enfrió la solución agitada bajo nitrógeno entre 10 y 15°C con un baño de agua con hielo. Desde un embudo de decantación para equilibrar la presión de 1.000 ml, se añadieron gota a gota 410 ml de ácido clorhídrico 12 N a la solución agitada mientras se mantenía la temperatura entre 10 y 15°C con un baño de agua con hielo y hasta alcanzar un pH de $3,5 \pm 0,2$. Se formó un pequeño precipitado.

25 Se filtró la suspensión resultante a través de un relleno de Celite en tejido de polipropileno en un embudo Buchner de 19 cm en un matraz de varias bocas de 5 l equipado con un agitador mecánico, un termómetro, un condensador con una entrada de nitrógeno y un embudo de decantación para equilibrar la presión de 1.000 ml. El relleno del filtro se lavó con 300 ml de agua destilada purgada con nitrógeno.

30 Se retiró el embudo del filtro. Se roció el sistema con nitrógeno y a continuación se mantuvo en atmósfera de nitrógeno. A la solución agitada, se añadieron 76 ml de hidróxido sódico 10 N desde el embudo de decantación hasta alcanzar un pH de $9,6 \pm 0,2$. La suspensión de cristales resultante se enfrió entre 5 y 10°C y la suspensión de cristales se mantuvo entre 0 y 5°C durante aproximadamente 1 hora.

35 Se recogió el sólido en un tejido de polipropileno en un embudo Buchner de 19 cm. Se lavó la torta filtrante con 3 x 200 ml de agua destilada purgada con nitrógeno. El filtrado se descartó.

40 Se equipó un matraz de varias bocas de 12 l con un agitador mecánico, un termómetro y un condensador con una entrada de nitrógeno. Se purgó el matraz con nitrógeno y se mantuvo la atmósfera de nitrógeno en el matraz. Se cargó el matraz con 300 ml de agua destilada purgada con nitrógeno y se enfrió entre 15 y 20°C en un baño de agua con hielo. Los sólidos recogidos del tejido de polipropileno se añadieron al agua agitada en el matraz y se agitó entre 15 y 20°C hasta que se obtuvo una suspensión fina (aproximadamente 30 minutos).

45 Se recogió el sólido en un tejido de propileno en un embudo Buchner de 19 cm utilizando 600 ml de agua destilada purgada con nitrógeno para completar la transferencia. La torta filtrante se lavó con agua (3 x 300 ml) y se filtró. Se formó un tabique en la parte superior del filtro con una lámina de goma látex y se aplicó un aspirador de vacío al matraz del filtro durante aproximadamente 5 horas. Se secó el sólido blanco en una estufa de vacío bajo vacío de bomba de aceite a 80°C durante aproximadamente 18 horas. Se trituró el sólido y se volvió a secar si es necesario hasta peso constante. El rendimiento fue de 90,7% (172,3 g) (análisis HPLC: concentración o pureza (p/p): 98,8%, impurezas (excluyendo los inorgánicos) (p/p): 0,046%, cenizas (inorgánicos) (p/p): 0,14%).

50 Tratamiento del residuo

55 El residuo que ha de descargarse contenía subproductos, tales como tris(1-metilpropil)-borano y tris(1-metilpropil)-boroxina. Se equipó un matraz de varias bocas de 22 l o 50 l con un agitador mecánico, un termómetro y un condensador con una entrada de nitrógeno. Se purgó el matraz con nitrógeno utilizando una válvula Firestone y se mantuvo una atmósfera de nitrógeno en el matraz.

60 Se combinaron el Destilado A y el Extracto A en el matraz para obtener una mezcla bifásica (4,00 l con 400 ml de una fase del fondo acuosa) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se arrancó el agitador y se añadieron 600 ml de hidróxido sódico 10 N y 600 ml de agua. Se añadieron en porciones una suspensión de perborato sódico tetrahidratado (1,848 kg, 12,01 moles, ~3 equivalentes por mol de tris(1-metilpropil)borano) en 12 l de agua con enfriamiento en agua con hielo durante aproximadamente 20 minutos para mantener la temperatura entre 28 y 38°C. Una vez hubo disminuido la exoterma, se agitó la mezcla entre 22 y 23°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante aproximadamente 18 horas. Se disolvió el sólido y continuaron dos fases líquidas.

65 Se paró el agitador y se dejaron separar las fases. La fase superior se examinó por cromatografía de

gases/espectrometría de masas para determinar si era todavía detectable algo de tris(1-metilpropil)borano o de tris(1-metilpropil)boroxina. Si se detectaba algo, se añadían 80 g (0,52 moles) de perborato sódico en forma de suspensión en 400 ml de agua y la suspensión se agitó entre 22 y 23°C durante aproximadamente 18 horas. Una vez tris(1-metilpropil)borano y tris(1-metilpropil)boroxina no eran ya detectables en la fase superior, se comprobó su capacidad de oxidación en la fase acuosa (por ejemplo, debida a peróxidos y perborato sódico en exceso) con papel de yoduro de almidón.

Las fases de la solución se separaron a continuación. La capa orgánica se combinó con otro residuo orgánico procedente de la síntesis que se ha de descartar. La capa acuosa se combinó con otro residuo acuoso procedente de la síntesis que debe descartarse.

En los Ejemplos 7 a 11 a continuación se utilizaron los procedimientos siguientes.

Difracción por rayos-X potentes

Se realizaron análisis XRPD en un difractómetro por rayos X de polvo Shimadzu XRD-6000 utilizando la radiación $K\alpha$ de Cu. El instrumento está equipado con un tubo de rayos X de foco fino. La potencia y el amperaje del tubo se ajustaron a 40 kV y 40 mA, respectivamente. Las ranuras de divergencia y dispersión estaban a 1° y la ranura de recepción se ajustó a 0,15 mm. Se detectó la radiación difractada mediante un sensor de centelleo de NaI. Se utilizó una exploración en continuo theta-dos theta a 3 °/min (etapa 0,4 s/0,02°) desde 2,5 a 40 °2 θ . Se analizó un patrón de silicio cada día para comprobar la alineación del instrumento.

En los casos en los que la orientación preferida [ver a continuación] se producía durante la difracción por rayos X de polvo, se colocó a veces succinato de ODV entre el papel de pesada plegado, a continuación se molía con una mano de mortero de ágata y se volvía a analizar por XRPD.

Análisis termogravimétrico (TGA)

El análisis termogravimétrico se realizó en un analizador termogravimétrico de TA Instruments 2950. Los patrones de calibración fueron níquel y Alumel™. Se colocaron aproximadamente 8 a 20 mg de muestra en el recipiente, se pesaron minuciosamente y se insertaron en el horno TG. Se calentaron las muestras bajo nitrógeno a un ritmo de 10°C/min, hasta una temperatura final de 300°C. Se utilizó derivado en peso (%/°C) para determinar la pérdida de peso total entre 40°C y la temperatura a la que el derivado era cero (normalmente 150°C). En la figura 8 se presentan a continuación los resultados de TGA de los Ejemplos 8 a 12.

Calorimetría de exploración diferencial

Se realizaron los análisis por DSC en un calorímetro 2920 de exploración diferencial de TA Instruments. Se colocaron aproximadamente de 3 a 5 mg de muestra en un recipiente DSC, y se registró minuciosamente el peso. El recipiente se selló herméticamente. Cada una de las muestras se calentó bajo nitrógeno a un ritmo de 10°C/min, hasta la temperatura final de 250°C. Se utilizó indio metálico como patrón de calibración. Las temperaturas de DSC comunicadas están en el máximo de transición. Los resultados de DSC para los Ejemplos 8, 9, 11 y 12 se presentan a continuación en la figura 6.

Transición al vidrio DSC

Para los estudios de temperatura de transición al vidrio (T_g) del material amorfo, se calentó la muestra bajo nitrógeno a un ritmo de 10°C/min hasta una temperatura final de 250°C. El recipiente de la muestra se selló herméticamente.

Ejemplo 7

Preparación de la Forma I del succinato de ODV

Un matraz de varias bocas de 5 l, equipado con un agitador, un termómetro y un condensador, con una entrada de nitrógeno acoplada a la válvula Firestone se colocó en una camisa de calentamiento. El sistema se purgó con nitrógeno y se mantuvo una atmósfera de nitrógeno. Se cargaron en el matraz 1,668 kg (2111 ml) de acetona y 0,667 kg (667 ml) de agua. Se arrancó el agitador y se añadieron 0,250 kg (0,949 moles) de base exenta de O-desmetil-venlafaxina (preparada como se describe en el Ejemplo 6). Se agitó la suspensión durante 30 minutos. Se añadieron 0,1155 kg (0,978 moles) de ácido succínico y se completó la transferencia con enjuagues de acetona (0,186 kg, 236 ml) y agua (0,075 kg, 75 ml). Se agitó la suspensión, se calentó a 60°C (\pm 3°C) y se mantuvo a 60°C (\pm 3°C) mientras se agitaba durante 30 a 60 minutos. Se obtuvo una solución transparente a turbia. La mezcla se filtró a continuación a través de un filtro compuesto de tejido de polipropileno con un papel de filtro debajo en un matraz de varias bocas de 5 l equipado con un agitador mecánico, un termómetro y un condensador provisto de una salida para vacío. El embudo del filtro se enjuagó con acetona acuosa caliente (50 a 60°C) (24:76 v/v, 427 ml). Se purgó el sistema con nitrógeno y se enfrió la solución entre 30 y 35°C para

provocar la cristalización. La suspensión de cristales agitada se mantuvo a esta temperatura durante aproximadamente 4 horas. La suspensión agitada de cristales se enfrió entre 0 y 5°C y se mantuvo a esta temperatura durante aproximadamente 1 hora. Se recogieron los cristales sobre un filtro de tejido de polipropileno con un papel de filtro debajo en un embudo de 15 cm. Se lavó la torta filtrante con acetona acuosa fría (0 a 5°C) (24:76 v/v, 2 x 300 ml) y se filtró durante 5 minutos. Se formó un tabique en la parte superior del filtro con una lámina de goma látex. Se aplicó un aspirador a la torta filtrante durante 1 hora. El peso de la torta filtrante fue aproximadamente de 0,351 kg. Se secó el producto al vacío (50 mm de Hg) a 30 ± 5°C durante 12 horas. Se secó al vacío a continuación el producto (50 mm Hg) a 45 ± 5°C durante 24 horas.

10 En la figura 1 se presenta una XRPD del succinato de ODV.

Preparación alternativa de la Forma I del succinato de ODV

15 Un matraz de varias bocas de 5 l, equipado con un agitador, un termómetro y un condensador, con una entrada de nitrógeno acoplada a la válvula Firestone se coloca en una camisa de calefacción. Se purga el sistema con nitrógeno y se mantuvo una atmósfera de nitrógeno. Se cargaron al matraz 1,651 kg (2090 ml) de acetona y 0,660 kg (660 ml) de agua. Se arranca el agitador y se añaden 0,250 kg (0,949 moles) de base exenta de O-desmetil-venlafaxina (preparada como se describe en el Ejemplo 6). Se agita la suspensión durante 30 minutos. Se añaden 0,1155 kg (0,978 moles) de ácido succínico. Se agita la suspensión, se calienta a 60°C (± 3°C) y se mantiene a 60°C (± 3°C) mientras que se agita durante 30 a 60 minutos. Se filtra la mezcla a continuación a través de un filtro compuesto por Celite en tejido de polipropileno con un papel de filtro debajo en un matraz de varias bocas de 5 l equipado con un agitador mecánico, un termómetro y un condensador dotado con una salida para vacío. El embudo del filtro se enjuaga con acetona acuosa caliente (50 a 60°C) (24:76 v/v, 427 ml). Se purga el sistema con nitrógeno y la solución se enfría entre 30 y 35°C para provocar la cristalización. La suspensión de cristales agitada se mantiene a esta temperatura durante aproximadamente 4 horas. La suspensión de cristales agitada se enfría entre 0 y 5°C y se mantiene a esta temperatura durante aproximadamente 1 hora. Se recogen los cristales en un filtro de tejido de polipropileno con un papel de filtro debajo en un embudo de 15 cm. La torta filtrante se lava con acetona acuosa fría (0 a 5°C) (24:76 v/v, 2 x 300 ml) y se filtra. Se forma un tabique para la torta filtrante formada con una lámina de goma látex. Se aplica un aspirador a la torta filtrante durante 1 hora. El peso de la torta húmeda es de aproximadamente 0,351 kg. Se seca el producto al vacío (50 mm Hg) a 30 ± 5°C durante 12 horas. Se seca a continuación el producto al vacío (50 mm Hg) a 45 ± 5°C durante 24 horas. El rendimiento fue del 85,8% (325,2 g) (análisis por HPLC: impurezas (excluyendo la materia inorgánica) (p/p): 0,0%, cenizas (materia inorgánica) (p/p): 0,0%, cantidad de cualquier impureza aislada (p/p): <0,01%).

Ejemplo 8

Preparación de la Forma II del succinato de ODV

40 Se preparó la Forma II disolviendo 306,1 mg de Forma I en 220 ml de acetona, filtrando la solución a través de un disco de nilón de 0,2 µm seguido de agotamiento al vacío del filtrado en un evaporador rotativo a temperatura ambiente.

45 En la figura 2 se presenta una XRPD del succinato de ODV.

Ejemplo 9

Preparación de la Forma III del succinato de ODV

50 Se preparó la Forma III utilizando dos técnicas de molienda diferentes. En la primera técnica, molienda en molino de bola, se midieron 290,2 mg de la Forma I en un cilindro de acero inoxidable con una bola, el recipiente sellado se colocó en un mezclador Retsch y se molió durante cinco minutos a una frecuencia de 30/s. Al final del ciclo, se utilizó una espátula para rascar el material de las paredes. Se repitió el procedimiento tres veces durante un tiempo de molienda total de 20 minutos. En la segunda técnica, criomolienda, se cargaron 40,5 mg de la Forma I en un cilindro de acero inoxidable con una varilla, el recipiente sellado se colocó en un molino SPEX Freezer mantenido a -96 grados Celsius con nitrógeno líquido. El material se molió durante dos minutos a una frecuencia de 10/s (20 impactos por segundo), a continuación se enfrió durante dos minutos. Se repitió el procedimiento dos veces durante el tiempo de molienda total de seis minutos.

60 En la figura 3 se presenta una XRPD del succinato de ODV.

Ejemplo 10

Preparación de la Forma IV del succinato de ODV

65 Se preparó la Forma IV de la manera siguiente: Se cargó una mezcla de cantidades iguales de la Forma I y la

Forma II a una solución saturada, filtrada a 0,2 µm de acetonitrilo-succinato de ODV a 54 grados Celsius. Se agitó la mezcla durante un periodo de ocho días. Se filtró la suspensión y se recuperaron los sólidos secados con aire. Los sólidos se cargaron a continuación en un vial de centelleo con 2 tabiques y se calentó durante dieciocho horas a 120°C.

5

En la figura 4 se presenta una XRPD del succinato de ODV.

Ejemplo 11

10 Preparación de la Forma amorfa del succinato de ODV

La Forma amorfa del succinato de ODV se preparó cargando una mezcla de 854,1 mg de las Formas I y II en un vial abierto, de centelleo de 20 ml y a continuación colocando el vial en un baño de aceite a 150°C durante aproximadamente 18 minutos.

15

En la figura 5 se presenta una XRPD del succinato de ODV. Según DSC, el comienzo de T_g tiene lugar a 18°C.

Ejemplo 12

20 Preparación de la Forma II del succinato de ODV

Se cargaron en un recipiente 56 g de O-desmetil-venlafaxina, 26 g de ácido succínico, 112 g de acetona y 112 g de agua purificada. La suspensión resultante se calentó a reflujo (aproximadamente 62°C) hasta que se formó una solución. Se enfrió ligeramente la solución y se cargaron 1,2 g de carbón activo 2 S. Se calentó a reflujo la solución durante aproximadamente 15 minutos. Se filtró la solución a través de un filtro Seitz y la torta filtrante se lavó con 5 g de acetona. La solución caliente se cargó a continuación a un bulbo equipado con un condensador de reflujo. Se aplicó vacío de la parte superior del condensador. La solución comenzó a hervir y cristalizar. Se agitó la solución. Se aplicó vacío hasta que la suspensión alcanzó 20°C. Se enfrió la solución con un baño de hielo externo a 5°C. Se aislaron los cristales por filtración con aspiración. La torta filtrante se lavó con una mezcla de 11 g de agua purificada y 45 g de acetona. Se aspiró el aire en toda la torta durante aproximadamente 2 horas. Se formaron aproximadamente 70 g de succinato de ODV.

25

30

Preparación alternativa de la Forma II del succinato de ODV por cristalización rápida

Se cargó un matraz de 4 bocas de 2 l con O-desmetil-venlafaxina (75,0 g, 0,285 moles), acetona (627 ml), ácido succínico (34,50 g, 0,29 moles) y agua (197,5 ml). Se calentó la suspensión a 60°C y se filtró a través de un relleno de Celite. El relleno del filtro se lavó con una mezcla caliente de acetona (97 ml) y agua (30,6 ml). Se transfirió el filtrado a un matraz limpio de 2 l enjuagando con acetona (50 ml). La temperatura de la solución fue 28°C. Se dejó enfriar la solución y comenzó la cristalización a 23°C. La mezcla se enfrió rápidamente a continuación en un baño de agua con hielo entre 0 y 5°C. Se agitó la mezcla entre 0 y 5 °C durante 2 horas. Se aislaron por filtración los sólidos y se lavaron con acetona acuosa fría (2 x 200 ml, agua/acetona 25:75 v/v). La torta filtrante húmeda se secó en una estufa de vacío a 35 ± 5°C (50 mm Hg) durante 48 horas para dar el succinato de ODV monohidratado en forma de cristales blancos (89,5 g, 78,7%).

35

40

45

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) 10-9 (bs, 2H), 7,00 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,65 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,4-3,2 (bs, 1H), 3,12 (dd, J = 7,0, 12,2 Hz, 1 H), 2,74 (t, J = 8,7 Hz, 1 H), 2,7-2,58 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,28 (s, 4H), 1,50-1,25 (m, 6H), 1,20-0,80 (4H).

Ejemplo 13

50

Prueba en el yeyuno de rata

La técnica de perfusión del intestino de rata es una manera directa de medir las propiedades de la zona de absorción de un compuesto de la prueba en el tubo digestivo. Puede utilizarse el coeficiente de permeabilidad intestinal de rata (Peff) para predecir la absorción oral humana *in vivo* de los compuestos absorbidos de manera pasiva. Fagerholm, M. Johansson, y H. Lennernäs, "Comparison between permeability coefficients in rat and human jejunum", *Pharm. Res.*, 13, 1996, 1336-1342, han demostrado una buena correlación entre Peff de rata y la fracción humana de dosis absorbida (Fa) para una serie de compuestos. Mientras tanto, también pueden estimarse algunas otras características tales como la Dosis Máxima Absorbible (MAD) formulable, FDA Biopharmaceutical Classification, etc.

55

60

Materiales

El tampón de perfusión (PB) estaba constituido por KC1 (5,4 mM), NaCl (48 mM), Na₂HPO₄ (28 mM), NaH₂PO₄ (43 mM), manitol (35 mM), polietilenglicol (PEG)-4000 (0,1 %, p/v), glucosa (10 mM). Se ajustó el pH a 6,8 con NaOH y se ajustó la osmolaridad a 290 + 10 mOsm/l con NaCl 1,0 M. Antes del experimento, se añadieron ^{14}C -

65

PEC-4000 (0,02 µCi/ml), 3H-manitol (0,025 µCi/ml), metoprolol (20 µg/ml) y succinato o fumarato de ODV (50 µg/ml).

5 Las ratas utilizadas en este estudio fueron machos CD de Charles River, comprendidas 300 y 350 gramos aproximadamente en peso.

Compuestos de patrones internos

10 Se utilizó metoprolol (compuesto bien absorbido y transportado de forma pasiva) como patrón y se analizó simultáneamente junto con los compuestos ODV. Se utilizó glucosa (compuesto bien absorbido y transportado de manera activa para controlar la funcionalidad fisiológica de las barreras intestinales. Se utilizó PEG-4000 marcado con ¹⁴C como marcador no absorbible para describir el flujo de agua a través de la pared intestinal. Se utilizó manitol marcado con ³H como un marcador transportado paracelularmente para indicar la integridad de las conexiones relacionadas con los intestinos.

15

Procedimientos analíticos

20 Todos los productos químicos eran de calidad analítica. Después de cada experimento, todos los ensayos analíticos se realizaron rápidamente. Para las determinaciones de isótopos, se mezcló 0,5 ml de muestra de perfundido que contiene ¹⁴C PEG-4000 y ³H-manitol con 5 ml de mezcla de centelleo. Se hizo el recuento de radioactividad en un contador de centelleo líquido (Wallac 1409). Se determinó la concentración de glucosa por el método de la glucosa oxidasa (Biochemistry Analyzer). Metoprolol y los compuestos ODV se analizaron por HPL-GUV/Vis (HP-1100 con un sensor de matriz de diodo) utilizando un YMC AQ 120 µ, 5 µ, columna de 150 × 4,6 mm y una fase móvil con gradiente de etapa que contenía agua/TFA al 0,1% y acetonitrilo. Los compuestos de ODV y metoprolol se detectaron a las longitudes de onda 226 y 272 nm UV, respectivamente. Se analizó el blanco perfundido para evaluar la interferencia en estas condiciones cromatográficas.

25

Perfusión en el yeyuno de rata in situ

30 Se llevaron a cabo las perfusiones en tres secciones intestinales de ratas anestesiadas: duodeno-yeyuno, íleo y colon. Las longitudes de los segmentos fueron aproximadamente de 10 a 12 cm para los segmentos de intestino delgado y de 5 a 6 cm para los segmentos de colon. Se insertó una cánula en el flujo en el extremo proximal y una cánula fuera del flujo se insertó en el extremo distal. Se bombeó el perfundido a través del segmento a 0,19 ml/min y se recogió a los 20, 40, 55, 70, 85 y 100 minutos.

35

40 El succinato o fumarato de ODV se añadió al tampón de trabajo de perfusión a una concentración de 50 µg/ml, que es aproximadamente equivalente a 200 mg humano. Las velocidades de desaparición del compuesto ODV, metoprolol y glucosa se determinaron para cada intervalo de la colección comparando con la solución del compuesto inicial que permanece en la jeringuilla al final de los 100 minutos. Esto es para corregir cualquiera de las pérdidas debidas a la unión a la jeringuilla o al entubado. Mientras tanto, se corrigió la concentración del fármaco en las muestras de perfundido en la entrada/salida de agua, que se trató informáticamente, basándose en los cambios de concentración de ¹⁴C-PEG-4000.

45

Análisis de los datos

45

a. Recuperación y flujo de agua

Se determinó la recuperación de ¹⁴C-PEG-4000 para proporcionar información sobre la integridad del segmento intestinal perfundido:

50

$$\%PEF_{rec} = (\Sigma PEG_{sal.} / \Sigma PEG_{ent.}) \times 100$$

55 La recuperación total de ¹⁴C-PEG-4000 se calculó y algunos datos para los que la recuperación individual no estaba comprendida en el intervalo entre 96%-103% se excluyeron de la serie de datos. Los valores inferiores a este intervalo indicarían la lesión del tejido que permite el paso del PEG-4000 fuera del segmento perfundido, mientras que los valores superiores a este intervalo indicarían el movimiento significativo del agua fuera del segmento.

60 El movimiento del agua a través de la pared del intestino se determinó mediante el cálculo del fluido de agua neto:

$$\text{Flujo de agua neto (NWF)} = [(1 - PEG_{sal.} / PEG_{ent.}) \times Q] / L$$

65 en la que PEG_{sal.} y PEG_{ent.} son la cantidad de radioactividad (dpm) de ¹⁴C-PEG-4000 en los lados de entrada y salida del segmento intestinal perfundido, respectivamente; Q es caudal de perfundido; y L es la longitud del segmento perfundido (cm).

b. Cálculo de Peff

5 La presencia del compuesto ODV en el perfundido se determinó por HPLC. La cantidad de fármaco presente en cada punto de tiempo se corrigió para el movimiento del agua a través de la pared del intestino:

$$C_{sal.,corr.} = C_{sal.} \times (PEG_{ent.}/PEG_{sal.})$$

10 en la que $C_{sal.}$ es la concentración de fármaco en el perfundido de salida; $C_{sal.,corr.}$ es la concentración de fármaco en el perfundido de salida corregido para el movimiento de agua en o fuera del segmento, determinado por la recuperación de ^{14}C -PEG-4000.

La permeabilidad intestinal eficaz, P_{eff} (cm/s), se determinó mediante la ecuación siguiente:

$$15 \quad P_{eff} = [Q \times (C_{ent.} - C_{sal.,corr.}) / C_{ent.}] / 2\mu L$$

en la que Q es el caudal; $C_{ent.}$ es la concentración de fármaco en el perfundido a la entrada; $2\mu L$ es la superficie interna del segmento perfundido, supuesto que r es 0,18 cm en la rata (véase G. Amidon, H. Lennernäs, V. Shah, J. Crison. "A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: The correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability" *Pharm. Res.* 12, 1995, 413-420) y L la longitud del segmento perfundido (cm).

c. Fracción absorbida (Fa)

25 La fracción de dosis absorbida, F_a , en el hombre se predice actualmente a partir de (Fagerholm, M. *ibid*):

$$F_a = 100 \times (1 - e^{-(2 \times P_{eff,rata} + \beta) \times (tres/r)})$$

30 en la que α y β son los factores de corrección, tres es el tiempo de residencia en el intestino delgado humano; y r es el radio del intestino delgado humano.

d. Dosis máxima absorbible (MAD)

35 La dosis máxima absorbible, MAD, en el hombre puede calcularse de la manera siguiente:

$$MAD = k_a \times \int C_s \times V \times dt$$

$$MAD = k_a \times C_s \times V_0 \times tres$$

$$= (2 \times P_{eff,h/r}) \times C_s \times V_0 \times tres$$

40 en las que k_a es la constante de velocidad de absorción de primer orden; tres el tiempo de residencia en un intestino delgado humano; r es el radio del intestino delgado humano y V_0 es el volumen estimado de fluido presente en el tubo digestivo. Véase Johnson, K. C., Swindell, A. C. "Guidance in setting of drug particle size specifications to minimize variability in absorption". *Pharm. Res.* 13(2), 1996, 1795-1798.

Resultados

Estabilidad en los fluidos del yeyuno

50 La estabilidad del succinato o fumarato de ODV en las soluciones del blanco tampón de perfusión ($P\beta$) y los fluidos del yeyuno (tampón de perfusión recogido lavando el segmento de yeyuno aislado, $pH=6,8$) se determinó a $37^\circ C$ durante hasta 6 horas. Los resultados indicaron que ninguna degradación/metabolismo aparente de estas dos formas salinas resultó evidente en estas condiciones de la prueba. Los resultados para el succinato de ODV se presentan en la Tabla 7 a continuación. Se obtuvieron datos similares para el fumarato de ODV.

55 Tabla 7

| Tiempo de incubación (horas) | Blanco de tampón de perfusión (succinato de ODV) | Fluido intestinal ^{1,2} (succinato de ODV) |
|------------------------------|--|---|
| 0 | 100,0 | 100,0 |
| 2 | 99,9 | 99,6 |
| 3 | 100,3 | 99,8 |
| 6 | 99,9 | 100,1 |

¹ – Los datos son el porcentaje relativo restante (%) del área del pico de HPLC en diferentes puntos de

tiempo durante el tiempo cero.

² – Concentración de proteína total aproximadamente 0,2 mg/ml.

Resultados de la perfusión en yeyuno de rata

Absorción específica en el punto del succinato de ODV

5 Los valores Peff para el succinato de ODV en el intestino delgado ($0,912 \pm 0,067 \times 10^{-5}$ cm/s en el duodeno-yeyuno, $1,73 \pm 0,22 \times 10^{-5}$ cm/s en el íleo), fueron inferiores a los valores Peff de metoprolol. El valor Peff del succinato de ODV en el colon se observó que era $0,062 \pm 0,031 \times 10^{-5}$ cm/s, que es aproximadamente el 10% del valor Peff de metoprolol en el colon. El segmento de íleo parece ser el mejor punto de absorción para el succinato de ODV. La relación Peff de duodeno-yeyuno frente a íleo frente a colon se observó que era 1,00 : 1,90 : 0,07, lo que indica que en los puntos del intestino delgado del duodeno, yeyuno e íleo predomina la absorción oral de este compuesto ($\mu 90\%$) para una forma de dosificación por IR. (Dongzhou Liu, S: Ng, R. Saunders, "Effect of Polysorbate 80 on Transport of Mannitol, Glucose, and Water Flux in Rat Small Intestine", *PharmSci.*, 2, 2000; Dongzhou Liu, S. Ng, R. Saunders. "Investigating Intestinal Uptake of Zaleplon in site and Stimulating/Predicting Oral Absorption *in vivo*", Propuesto en *PharmSci.* 3(4), 2001).

Basándose en este Peff experimental, el Fa humano *in vivo* de succinato de ODV se previó que estaba comprendido en el intervalo entre 60 y 77% del intestino delgado y un Fa del 20% en el colon, como se muestra en las figuras 9 y 10 y en la Tabla 8 a continuación. El vehículo de administración fue tampón de perfusión (pH=6,8). La prueba en cada punto de absorción se repitió con 3 ratas y se promediaron los valores de Peff.

Tabla 8

| Datos de perfusión en rata del succinato de ODV (50 μ g/ml) | | | | |
|---|---|--|---|---|
| Punto de absorción | Peff _{succinato ODV} (10^{-5} cm/s) | Peff _{metoprolol} (10^{-5} cm/s) | Peff _{succinato ODV/Peff_{metoprolol}} | Fa (%) (humano <i>in vivo</i> previsto) |
| Yeyuno | $0,912 \pm 0,067$ | $2,50 \pm 0,11$ | $0,37 \pm 0,04$ | $61,3 \pm 2,5$ |
| Íleo | $1,73 \pm 0,22$ | $3,22 \pm 0,07$ | $0,54 \pm 0,07$ | $76,6 \pm 3,8$ |
| Colon | $0,062 \pm 0,031$ | $0,583 \pm 0,087$ | $0,12 \pm 0,07$ | $16,4 \pm 3,4$ |

25 Se generó una dosis máxima absorbible estimada (MAD) basándose en los datos de la rata. El MAD del succinato de ODV en el tubo digestivo completo (GI) (humano) se estimó que era aproximadamente de 8,6 gramos, que es la suma de 2.236 mg en el duodeno-yeyuno, 5.629 mg en el íleo y 683 mg en el colon.

Absorción específica en el punto del fumarato de ODV

30 La absorción específica para el punto del fumarato de ODV se investigó en las mismas condiciones del estudio que el succinato de ODV (50 μ g/ml en el tampón de perfusión de pH 6,8). Se repitió la prueba en cada punto de absorción con 3 ratas (excepto para el yeyuno, en el que solamente se probaron 2 ratas) y se promediaron los valores de Peff. En la Tabla 9 a continuación y en las figuras 11, 12 y 13 se presentan los resultados.

Datos de perfusión en rata del fumarato de ODV (50 μ g/ml)

| Punto de absorción | Peff _{succinato de ODV} (10^{-5} cm/s) | Peff _{metoprolol} (10^{-5} cm/s) | Peff _{succinato de ODV/Peff_{metoprolol}} | Fa (%) (previsto humano <i>in vivo</i>) |
|--------------------|--|--|--|--|
| Yeyuno | $0,245 \pm 0,237$ | $1,78 \pm 0,93$ | $0,09 \pm 0,08$ | $30,6 \pm 20,0$ |
| Íleo | $0,678 \pm 0,295$ | 53 | $0,19 \pm 0,06$ | $44,7 \pm 11,4$ |
| Colon | 0 | 11 | 0 | 0 |

40 En general, los resultados demuestran que el fumarato de ODV se absorbió menos que el succinato de ODV en el tubo digestivo de rata. En el intestino delgado, los valores de Peff de la sal fumarato ($0,24, 0,68 \times 10^{-5}$ cm/s) fueron solamente de aproximadamente 27 $\mu 40\%$ de los valores Peff de succinato. En el colon, no se encontró ninguna absorción mensurable del fumarato de ODV.

45 El Fa *in vivo* del fumarato de ODV se estimó que estaba comprendido en el intervalo entre 33 y 45% en el intestino delgado y 0 en el colon, lo que indica una absorción baja global de este compuesto en el tubo GI completo. Se previó que el MAD es aproximadamente de 440 mg.

50 Los resultados de la absorción intestinal específica para el punto del succinato de ODV y del fumarato de ODV demuestran que el succinato de ODV presenta mejor absorción en el intestino delgado y en el colon que el fumarato de ODV. Varias publicaciones han demostrado que existe una elevada correlación entre el modelo de perfusión de rata y la absorción humana *in vivo* (véase p. ej., Dongzhou Liu, S. Ng, R. Saunders. "Investigating

Intestinal Uptake of Zalepion in site and Simulating/Predicting Oral Absorption *in vivo*", submitted to *PharmSci* 3(4), 2001).

Ejemplo 14

5

Biodisponibilidad de O-desmetil-venlafaxina en perros sabuesos

Formulaciones de la prueba

10 Una solución intravenosa que contiene 25 mg/ml de la Forma I del succinato de ODV se preparó mezclando 3,8168 g (2,5% p/v) del succinato de ODV en una cantidad suficiente de agua para inyectables, USP para obtener 100 ml de solución.

15 Una solución oral que contiene 25 mg/ml de la Forma I del succinato de ODV se preparó mezclando 3,8170 g (2,5% p/v) del succinato de ODV en una cantidad suficiente de agua para inyectables, USP para obtener 100 ml de solución. Antes de la administración, se diluyó la solución oral (25 mg/ml) hasta una concentración de 7,5 mg/ml con agua.

20 Los comprimidos que contienen cada uno los ingredientes incluidos en la tabla a continuación se prepararon por el procedimiento descrito en el Ejemplo 15 para la preparación de la Formulación nº 2 del succinato de ODV.

| Ingrediente | mg por comprimido | % p/p |
|--|--------------------------------|-------|
| Succinato de ODV (se utilizó la Forma I en la preparación) | 116,70 (75,00 como base libre) | 39,2 |
| HPMC 2208 USP 100, 100 SR | 175,05 | 58,8 |
| Estearato de magnesio | 5,95 | 2,0 |
| Agua purificada USP | c.s. | c.s. |
| Total | 297,70 | 100,0 |

25 Se prepararon cápsulas (HGC tamaño 0) conteniendo cada una los ingredientes incluidos en la tabla siguiente por el procedimiento descrito en el Ejemplo 15 para preparar la Formulación nº 1 de succinato de ODV.

25

| Ingrediente | mg por comprimido | % p/p |
|--|-----------------------------------|-------|
| Succinato de ODV (se utilizó la Forma I en la preparación) | 116,70 (75,00 como base libre) | 39,5 |
| Celulosa microcristalina (Avicel PH200) | 177,26 | 60,0 |
| Estearato de magnesio | 1,48 | 0,5 |
| Total | 295,44 | 100,0 |

* - Disponible en FMC BioPolymer de Filadelfia, PA.

Animales de estudio

30 Se utilizaron seis perros sabuesos macho con pesos corporales comprendidos entre 10,2 y 16,0 kg en este estudio. Los perros se enjaularon y se les dió libre acceso al agua y pienso.

Diseño del estudio

35 Se suministraron dosis a seis perros en un estudio de 4 periodos. En el Periodo 1, los perros recibieron 1 ml de solución intravenosa. En el Periodo 2, los perros recibieron 10 ml de solución oral. En el Periodo 3, los perros recibieron el comprimido. En el Periodo 4, los perros recibieron la cápsula. Hubo una semana de periodo de descanso de medicación entre los dos primeros periodos de tratamiento y un mes de periodo de descanso de medicación entre los periodos de tratamiento 2 y 3. Entre los periodos 3 y 4, hubo una semana de periodo de descanso de medicación. Durante los periodos 1 y 2, todos los perros se mantuvieron en ayunas durante la noche con libre acceso al agua y a la comida después de extracción de sangre de 4 horas. Los periodos 3 y 4, todos los perros se alimentaron 30 minutos antes de la dosis y con libre acceso al agua.

40

Muestras de sangre

45 En los periodos 1 y 2, se extrajeron muestras de sangre de la vena yugular a las 0 (predosis), 0,05 (intravenosa solamente) y 0,13 (intravenosa solamente), 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 8, 12, 24, 32 y 48 horas después de la dosificación en vacunadores heparinizados de 5 ml y se colocaron inmediatamente en hielo. En los periodos 3 y 4, se extrajeron muestras de sangre de la vena yugular a las 0 (predosis), 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24 y 32 horas después de la dosificación en vacunadores heparinizados de 5 ml y se colocó inmediatamente en hielo.

50 Se separó el plasma en una centrifugadora refrigerada y se almacenó a 70°C. Las muestras de plasma se analizaron a continuación.

Análisis de las muestras

Se determinaron las concentraciones de O-desmetil-venlafaxina en el plasma por el método HPLC utilizando la detección espectrofotométrica de masas descrita en Hicks, D. R., Wolaniuk, D., Russel, A., Cavanaugh, N., Kraml, M., "A high-performance liquid chromatographic method for the simultaneous determination of venlafaxine and O-desmethylvenlafaxine in biological fluids", *Ther. Drug Monit.* 16:100-107 (1994). Basándose en un volumen de muestra de 0,2 ml, el procedimiento tiene un límite de cuantificación para O-desmetil-venlafaxina de 5,05 ng/ml. Se determinaron las concentraciones totales de O-desmetil-venlafaxina después de la incubación de 0,2 ml de las muestras de plasma en β -glucuronidasa durante ~18 horas. Se determinaron las concentraciones de O-desmetil-venlafaxina-glucurónido sustrayendo las concentraciones de O-desmetil-venlafaxina (procedimiento de extracción por separado sin utilización de β -glucuronidasa y analizado por HPLC-MS) de las concentraciones de O-desmetil-venlafaxina totales.

15 Análisis de los datos

Se calcularon los parámetros farmacocinéticos no compartimentales de cada perro a partir de los perfiles de concentración-tiempo de O-desmetil-venlafaxina y O-desmetil-venlafaxina-glucurónido en el plasma de cada perro. Los valores del área bajo las curvas de concentración en el plasma-tiempo ($AUC_{0-\mu}$) se calcularon mediante la adición de $AUC_{\text{últ.}}$ ($AUC_{\text{últ.}}$ = regla del trapecioide lineal en tiempo cero a la última concentración en el plasma mensurable, $CP_{\text{últ.}}$) y $CP_{\text{últ.}}/\lambda$. Los valores de λ se determinaron a partir de la parte long-lineal de la pendiente terminal del perfil de concentración-tiempo de O-desmetil-venlafaxina y O-desmetil-venlafaxina-glucurónido en el plasma después de la dosis intravenosa. Se calculó la vida media ($t_{\text{med.}}$) como $t_{\text{med.}}=0,693/\lambda$. La concentración pico en el plasma ($C_{\text{máx.}}$) y el tiempo para alcanzar $C_{\text{máx.}}$ ($t_{\text{máx.}}$) se observaron directamente a partir de los perfiles de concentración en el plasma-tiempo.

La biodisponibilidad absoluta se determinó comparando los valores de $AUC_{0-\mu}$ normalizados para la dosis siguiendo la administración intravenosa.

30 Resultados

A todos los niveles comunicados como límite inferior de cuantificación (BLQ) se les asignó un valor de cero para el cálculo. Los resultados bioanalíticos demostraron que las concentraciones de O-desmetil-venlafaxina-glucurónido totalizan la mayor parte de las concentraciones totales circulantes de O-desmetil-venlafaxina después de la administración de succinato de ODV.

Basándose en las concentraciones totales de O-desmetil-venlafaxina, la absorción de O-desmetil-venlafaxina y de succinato de ODV es esencialmente completa a partir de la formulación oral con 121%, 103% y 76% de biodisponibilidad absoluta para la solución oral, cápsula y formulaciones de comprimidos, respectivamente.

40 Parámetros de biodisponibilidad media (%CV) de succinato de ODV (expresados como concentraciones de ODV libre)

| | Solución oral (75 mg) | Cápsula (75 mg) | Comprimido (75 mg) | Solución intravenosa (25 mg) |
|--------------------------------|-----------------------|-----------------|--------------------|------------------------------|
| AUC(ng*h/ml) | 835(33) | 904(29) | 677(23) | 746(14) |
| $C_{\text{máx.}}$ ng/ml) | 450(23) | 465(37) | 115(24) | -- |
| $t_{\text{máx.}}$ (h) | 0,50(55) | 0,55(68) | 2,92(35) | -- |
| Biodisponibilidad absoluta (%) | 37(25) | 40(17) | 31(24) | -- |

45 Parámetros de biodisponibilidad media (%CV) de succinato de ODV en perros sabuesos expresados como concentraciones de glucurónido de ODV

| | Solución oral (75 mg) | Cápsula (75 mg) | Comprimido (75 mg) | Solución intravenosa (25 mg) |
|--------------------------------|-----------------------|-----------------|--------------------|------------------------------|
| AUC(ng*h/ml) | 17349(14) | 13381(14) | 11686(18) | 4814(11) |
| $C_{\text{máx.}}$ ng/ml) | 3917(33) | 2633(20) | 1235(15) | 856(20) |
| $t_{\text{máx.}}$ (h) | 2,50(22) | 1,67(24) | 3,67(14) | 2,33(22) |
| Biodisponibilidad absoluta (%) | 121(13) | 95(9) | 81(11) | -- |

Parámetros de biodisponibilidad media (%CV) de succinato de ODV en perros sabuesos (n=6) expresados como concentraciones totales de ODV

| | Solución oral (75 mg) | Cápsula (75 mg) | Comprimido (75 mg) | Solución intravenosa (25 mg) |
|--------------------------------|-----------------------|-----------------|--------------------|------------------------------|
| AUC(ng*h/ml) | 18184 (13) | 14285 (13) | 12362 (18) | 5560 (9) |
| C _{máx.} ng/ml) | 4026 (33) | 2481 (19) | 1337 (15) | N/A |
| t _{máx.} (h) | 2,5 (22) | 1,67(24) | 3,67 (14) | N/A |
| Biodisponibilidad absoluta (%) | 109 (13) | 86 (7) | 74 (12) | -- |

5 Ejemplo 15

Se administró a cada uno de 28 pacientes humanos 75 mg de Effexor[®] XR (formulación de venlafaxina) (disponible en Wyeth-Ayerst Pharmaceuticals de St. Davids, PA), formulación n° 1 de succinato de ODV y formulación n° 2 de succinato de ODV durante tres periodos diferentes.

10

La formulación n° 1 de succinato de ODV que es una cápsula, se presenta a continuación en la tabla.

Formulación n° 1 de succinato de ODV

| Ingrediente | mg por comprimido | % p/p |
|--|-------------------------------|-------|
| Succinato de ODV (se utilizó la Forma I en la preparación) | 113,9 (75,00 como base libre) | 33,5 |
| Flujo rápido de lactosa | 112,2 | 33,0 |
| Celulosa microcristalina (Avicel PH200)* | 112,2 | 33,0 |
| Estearato de magnesio | 1,7 | 0,5 |
| Agua purificada | c.s. | c.s. |
| Total | 340,0 | 100,0 |

15

La formulación n° 1 de succinato de ODV se preparó de la manera siguiente. Se tamizó el succinato de ODV a través de un tamiz de 400 micras y se mezcló en seco con lactosa y celulosa microcristalina en un mezclador de alto cizallamiento. La mezcla resultante se granuló en húmedo en un mezclador de alto cizallamiento con agua purificada y se secó en una estufa o en un secador de lecho fluido. La mezcla se mezcló con estearato de magnesio y se encapsuló en una cápsula (HGC-tamaño 0).

20

La formulación n° 2 del succinato de ODV, que es un comprimido, se presenta a continuación en la tabla.

Formulación n° 2 de succinato de ODV

25

| Ingrediente | mg por comprimido | % p/p |
|--|--------------------------------|-------|
| Succinato de ODV (se utilizó la Forma I en la preparación) | 113,81 (75,00 como base libre) | 37,94 |
| HPMC 2208 USP 100, 100 SR | 170,44 | 56,81 |
| Celulosa microcristalina (Avicel PH200)* | 7,50 | 2,50 |
| Talco | 6,75 | 2,25 |
| Estearato de magnesio | 1,50 | 0,50 |
| Agua purificada | c.s. | c.s. |
| Total | 295,44 | 100,0 |

* - Disponible en FMC BioPolymer de Filadelfia, PA.

Se preparó la formulación n° 2 de succinato de ODV de la manera siguiente. El succinato de ODV se tamizó a través de un tamiz de 400 micras y se mezcló en seco con HPMC, celulosa microcristalina y talco en un mezclador de alto cizallamiento. La mezcla se granuló en húmedo a continuación con agua purificada y se secó en una estufa o secador de lecho fluido. La mezcla resultante se mezcló con HPMC y talco. Se añadió estearato de magnesio y se mezcló de nuevo la mezcla. Se comprimó a continuación la mezcla en un comprimido.

30

Todas las dosis se administraron una vez que los pacientes consumieron un desayuno normal medio en grasas. Se extrajeron muestras de sangre a las 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12,16, 20, 24, 28, 36, 48 y 72 horas después de la administración. Las concentraciones de venlafaxina y O-desmetil-venlafaxina en el plasma en cada muestra de sangre se determinaron por el procedimiento descrito en Hicks, D. R., Wolaniuk, D., Russel, A., Cavanaugh, N., Krami, M., "A high-performance liquid chromatographic method for the simultaneous determination of venlafaxine and O-desmethylvenlafaxine in biological fluids", *Ther. Drug Monit.* 16: 100-107 (1994).

35

40 En la tabla a continuación se presentan los resultados.

Concentraciones en el plasma de venlafaxina*

| Formulación | C _{máx.} (ng/ml) | t _{máx.} (h) | t _{1/2} (h) | AUC (ng*h/ml) |
|-------------------------|---------------------------|-----------------------|----------------------|---------------|
| Effexor [®] XR | | | | |
| Media ± desv. estand. | 40 ± 16 | 5,9 ± 0,5 | 9,5 ± 2,4 | 628 ± 265 |
| % CV | 39,9% | 8,0% | 25,6% | 42,2% |
| Mín – Máx | 11 - 77 | 4-6 | | 139-1292 |

* - Dado que las formulaciones nº 1 y nº 2 del succinato de ODV no incluyen venlafaxina, las concentraciones en el plasma de venlafaxina resultantes de su administración fue cero.

Concentraciones en el plasma de O-desmetil-venlafaxina

5

| Formulación | C _{máx.} (ng/ml) | t _{máx.} (h) | t _{1/2} (h) | AUC (ng*h/ml) |
|--------------------------------------|---------------------------|-----------------------|----------------------|---------------|
| Effexor [®] XR | | | | |
| Media ± desv. estand. | 88 ± 25 | 9,3 ± 2,9 | 13,2 ± 4,0 | 2430 ± 647 |
| % CV | 28,9% | 31,2% | 30,4% | 26,6% |
| Mín – Máx. | 37 - 142 | 6-16 | 7,6 – 24,8 | 1582 - 3835 |
| Formulación nº 1 de succinato de ODV | | | | |
| Media ± desv. estand. | 282 ± 57 | 3,1 ± 1,3 | 9,4 ± 1,4 | 3.491 ± 814 |
| % CV | 20,1% | 43,0% | 14,7% | 23,3% |
| Mín – Máx. | 173 - 399 | 0,5 - 6 | 6,8-11,5 | 1.667 – 5.086 |
| Formulación nº 2 de succinato de ODV | | | | |
| Media ± desv. estand. | 135 ± 54 | 7,3 ± 5,5 | 9,3 ± 1,9 | 3.185 ± 944 |
| % CV | 39,9% | 75,4% | 20,5% | 29,6% |
| Mín – Máx. | 65-279 | 2-28 | 6,1-13,7 | 1.100-4767 |

La tabla siguiente presenta el número de pacientes humanos que experimentaron varios efectos desfavorables tras la administración de una sola dosis de las formulaciones nº 1 y nº 2 de succinato de ODV.

- 10 Sin estar ligado a ninguna teoría concreta, se cree que los efectos desfavorables observados con la formulación nº 1 se refieren a la concentración en el plasma sanguíneo máxima y/o a la t_{máx.} de la formulación. Suavizando la curva como en la formulación de liberación sostenida, Formulación nº 2, la concentración máxima en el plasma sanguíneo se reduce y el t_{máx.} se retarda. Por lo tanto, en pacientes, a medida que la concentración en el plasma sanguíneo se estabiliza al perfil del tiempo se consigue reducir o eliminar los casos desfavorables. Por lo tanto,
- 15 una composición farmacéutica que comprende una formulación de liberación sostenida de succinato de ODV con un perfil máximo en el plasma sanguíneo inferior a aproximadamente 225 ng/ml tendrá efectos secundarios reducidos tales como náuseas y vómitos.

20 Efectos desfavorables tras la administración de una sola dosis de las Formulaciones nº 1 y nº 2 de succinato de ODV

| Efecto desfavorable | Formulación nº 1 de succinato de ODV (n=18) | Formulación nº 2 de succinato de ODV (n=18) |
|-------------------------------------|---|---|
| Naúseas (VAS > 5 mm) | 10 | 1 |
| Naúseas (VAS > 20 mm o espontáneas) | 6 | 1 |
| Vómitos | 2 | - |
| Diarrea | 1 | - |
| Dolor abdominal | - | - |
| Cefalea | 2 | - |
| Malestar vaso-vagal | 2 | - |
| Trismo | 1 | - |

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que es un hidrato cristalino de succinato de O-desmetil-venlafaxina.
- 5 2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que la relación de O-desmetil-venlafaxina a ácido succínico es 1:1.
3. Compuesto según la reivindicación 1, que es el monohidrato de succinato de O-desmetil-venlafaxina cristalino.
- 10 4. Compuesto según la reivindicación 1, que presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que presenta unos picos característicos expresados en grados 2θ ($\pm 0,2^\circ 2\theta$) a 10,20, 14,91, 20,56, 22,13, 23,71, 24,60 y 25,79.
- 15 5. Compuesto según la reivindicación 1, que presenta una endoterma a aproximadamente 131°C.
6. Compuesto según la reivindicación 1, que presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que presenta unos picos característicos expresados en grados 2θ ($\pm 0,2^\circ 2\theta$) a 13,18, 14,04, 14,35, 14,66, 16,68, 17,67, 19,24, 25,13 y 31,78.
- 20 7. Compuesto según la reivindicación 6, que presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que presenta unos picos característicos expresados en grados 2θ ($\pm 0,2^\circ 2\theta$) a 10,25, 13,18, 14,04, 14,35, 14,66, 16,68, 17,67, 19,24, 20,38, 20,56, 23,41, 23,78, 24,57, 25,13, 25,80, y 31,78.
- 25 8. Compuesto según la reivindicación 1, que presenta una endoterma a aproximadamente 127°C.
9. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que presenta unos picos característicos expresados en grados 2θ ($\pm 0,2^\circ 2\theta$) a 13,74, 22,55 y 32,42.
- 30 10. Compuesto según la reivindicación 9, en el que el compuesto presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que presenta unos picos característicos expresados en grados 2θ ($\pm 0,2^\circ 2\theta$) a 10,36, 13,74, 14,40, 14,68, 14,96, 16,75, 17,48, 17,76, 19,26, 20,42, 20,74, 22,55, 23,58, 23,82, 24,92, 26,00, 31,86 y 32,42.
- 35 11. Composición farmacéutica que comprende un hidrato cristalino de succinato de O-desmetil-venlafaxina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
12. Composición farmacéutica según la reivindicación 11, que comprende además venlafaxina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 40 13. Forma de dosificación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un hidrato cristalino de succinato de O-desmetil-venlafaxina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 45 14. Forma de dosificación oral que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un hidrato cristalino de succinato de O-desmetil-venlafaxina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 50 15. Forma de dosificación oral según la reivindicación 14, en la que la forma de dosificación es un comprimido o una cápsula.
- 55 16. Forma de dosificación oral según la reivindicación 14 o 15, en la que la forma de dosificación oral es una formulación de liberación prolongada.
17. Forma de dosificación oral según la reivindicación 14, que comprende además un material polimérico que controla la velocidad.
- 60 18. Forma de dosificación oral según la reivindicación 17, en la que el material polimérico que controla la velocidad se selecciona de entre hidroxialquilcelulosas, óxidos de poli(etileno), alquilcelulosas, carboximetilcelulosas, derivados hidrófilos de celulosa y polietilenglicol.
- 65 19. Forma de dosificación oral según la reivindicación 17 o 18, en la que la forma de dosificación oral comprende de 30 a 50% en peso de succinato de O-desmetil-venlafaxina y de 40 a 70% en peso del material polimérico que controla la velocidad, sobre la base de 100% del peso total de la forma de dosificación oral.
20. Forma de dosificación oral según la reivindicación 17 o 18, en la que la forma de dosificación oral comprende de 32 a 44% en peso de succinato de O-desmetil-venlafaxina y de 45 a 66% en peso del material polimérico que

controla la velocidad, sobre la base de 100% del peso total de la forma de dosificación oral.

21. Forma de dosificación oral según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 20, en la que la forma de dosificación oral comprende además un aglutinante.

5

22. Forma de dosificación oral según la reivindicación 21, en la que el aglutinante es la celulosa microcristalina.

23. Utilización de un hidrato cristalino de succinato de O-desmetil-venlafaxina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en la preparación de un medicamento para

10

(i) el tratamiento de depresión, ansiedad, trastorno de pánico, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de estrés postraumático, fibromialgia, agorafobia, trastorno de déficit de atención, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de ansiedad social, autismo, esquizofrenia, obesidad, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, síndrome de Gilles de la Tourette, eritema vasomotor, adicción a la cocaína y al alcohol, disfunción sexual, trastorno límite de la personalidad, síndrome de la fatiga crónica, incontinencia urinaria, dolor, síndrome de Shy Drager, síndrome de Raynaud, enfermedad de Parkinson y epilepsia en un paciente;

15

(ii) aumentar la cognición o tratar el deterioro cognitivo en un paciente;

20

(iii) el cese del hábito tabáquico u otras utilizaciones del tabaco en un paciente; o

(iv) tratar el trastorno disfórico premenstrual en una mujer o la amenorrea hipotalámica en una mujer deprimida o no deprimida.

25

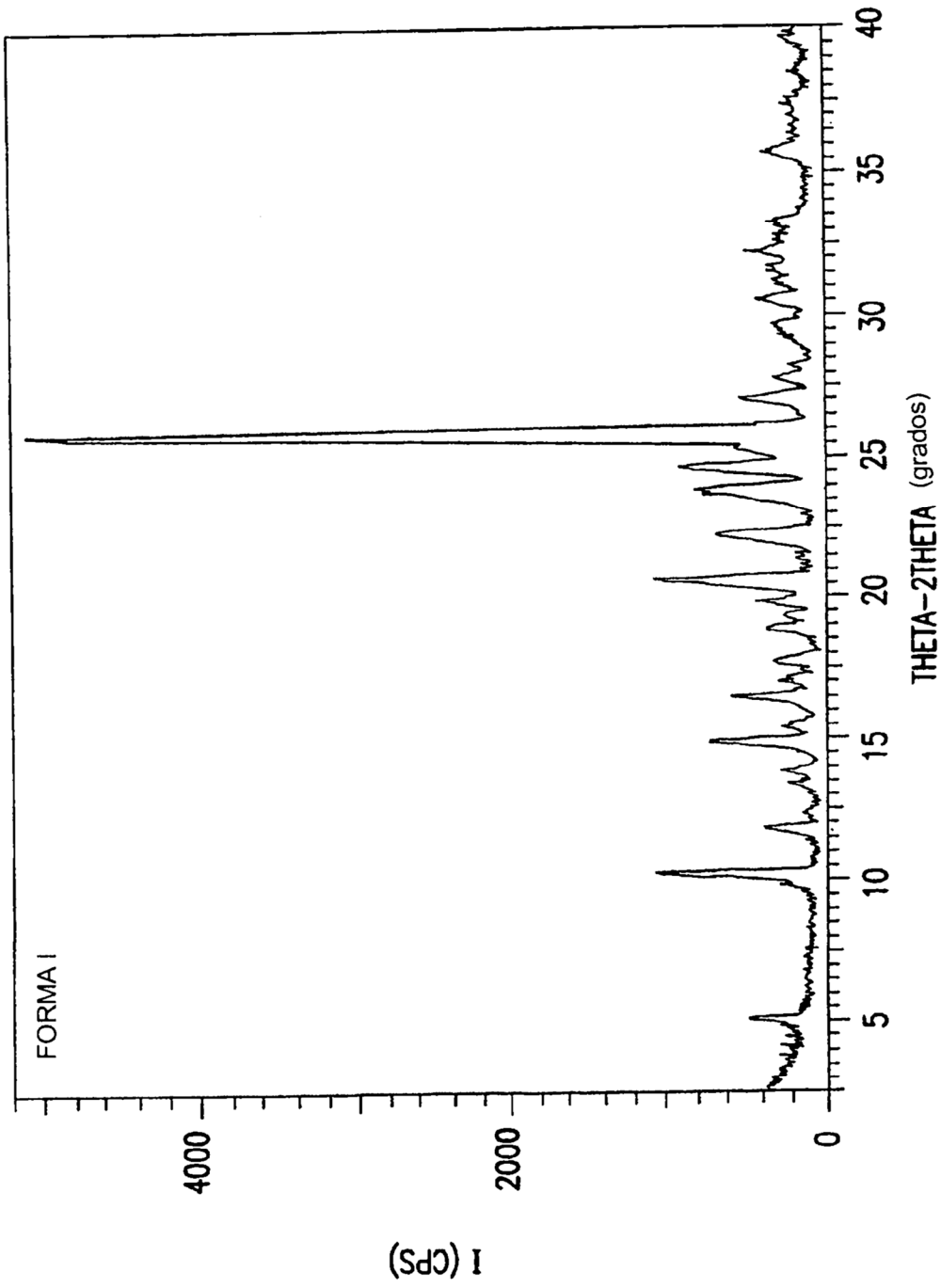


FIG.1

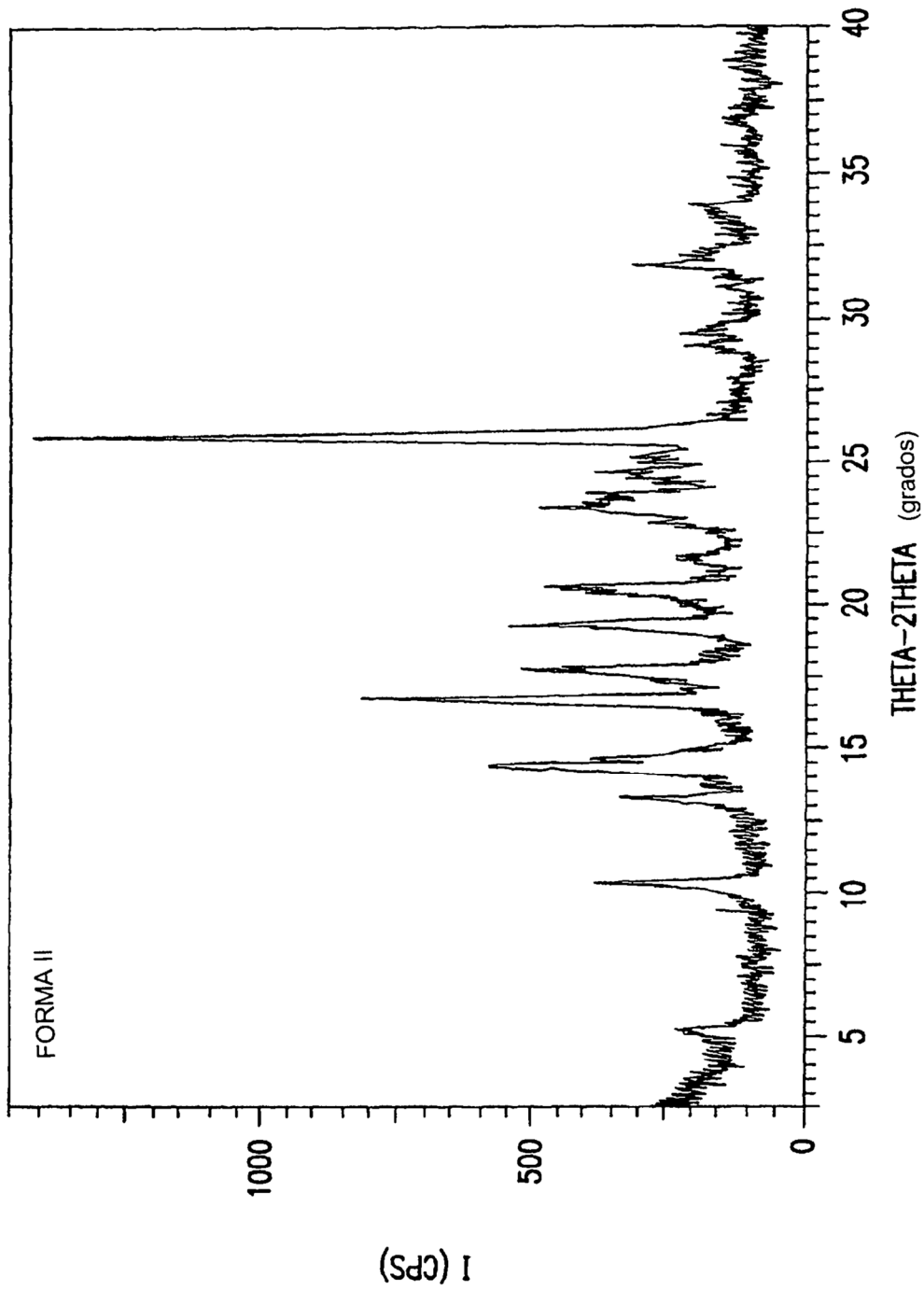


FIG.2

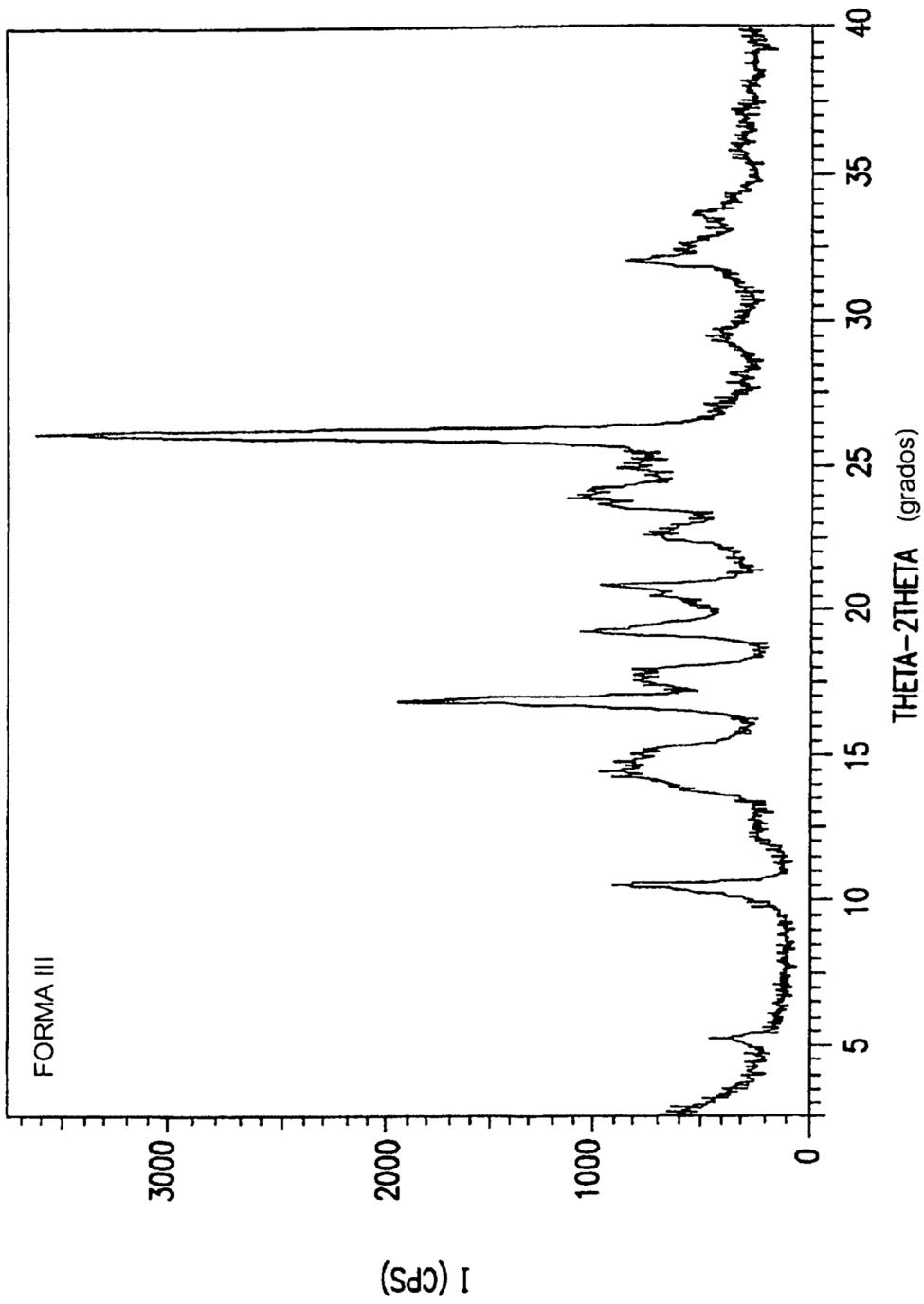


FIG.3

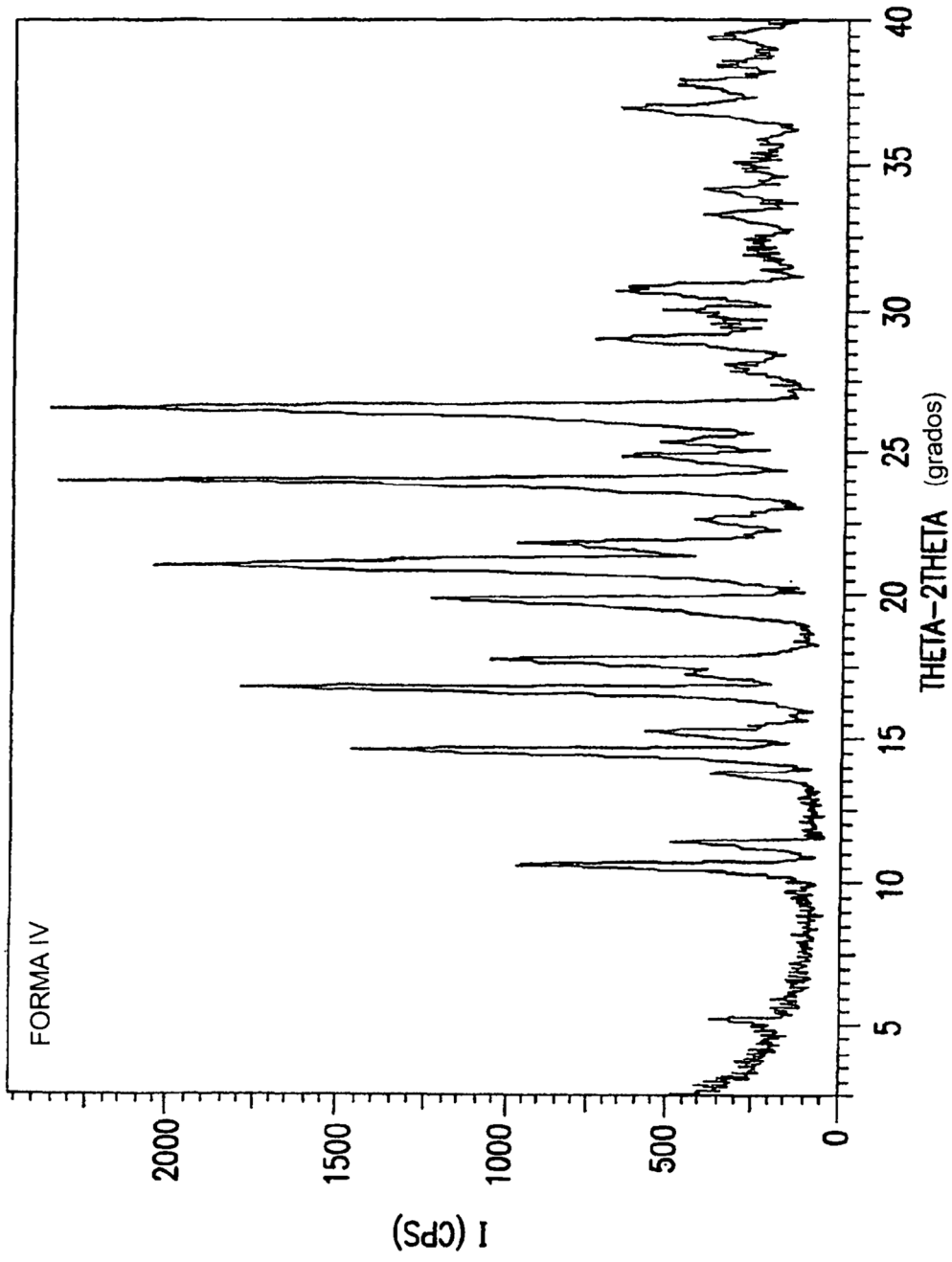


FIG.4

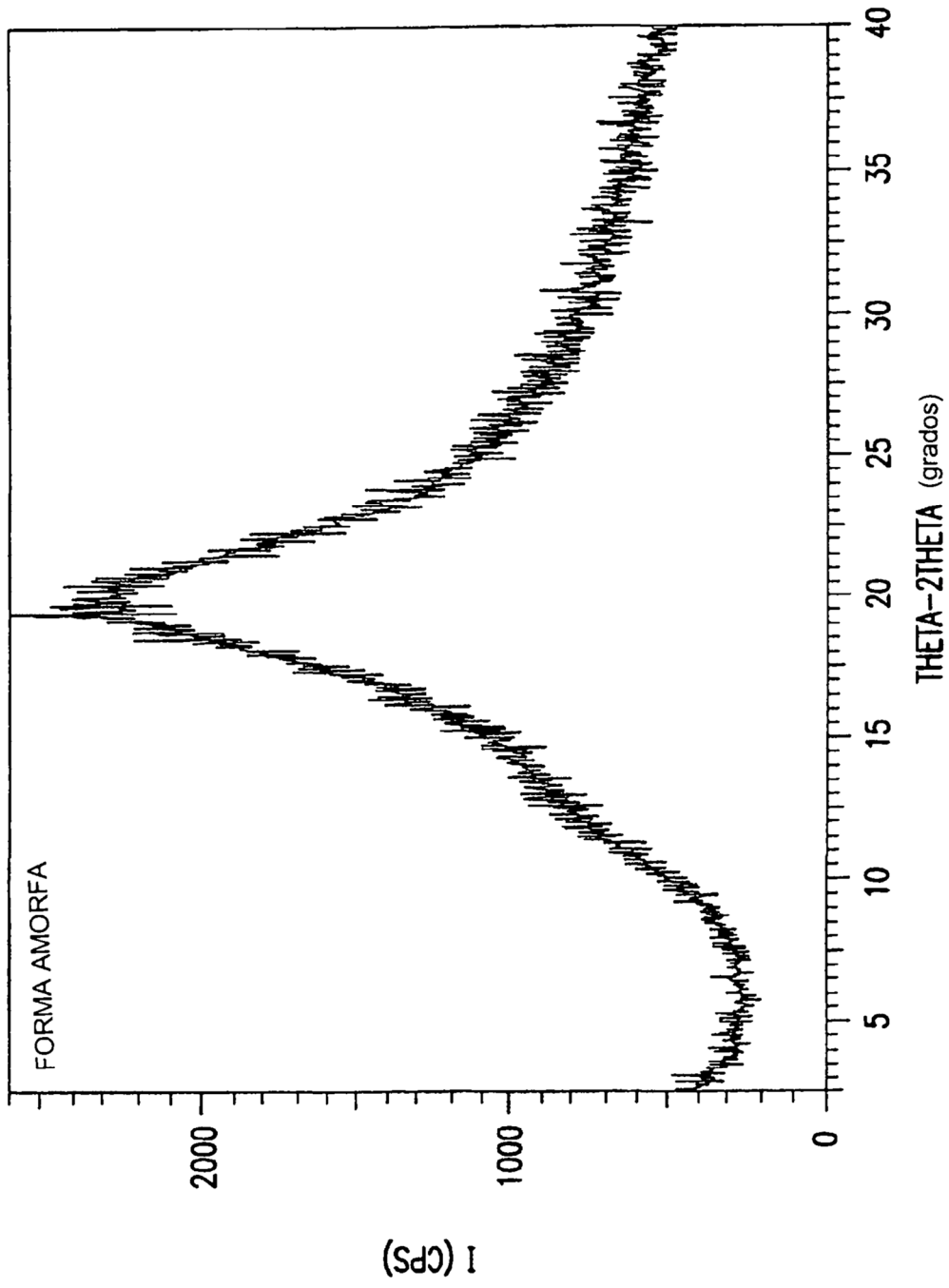


FIG.5

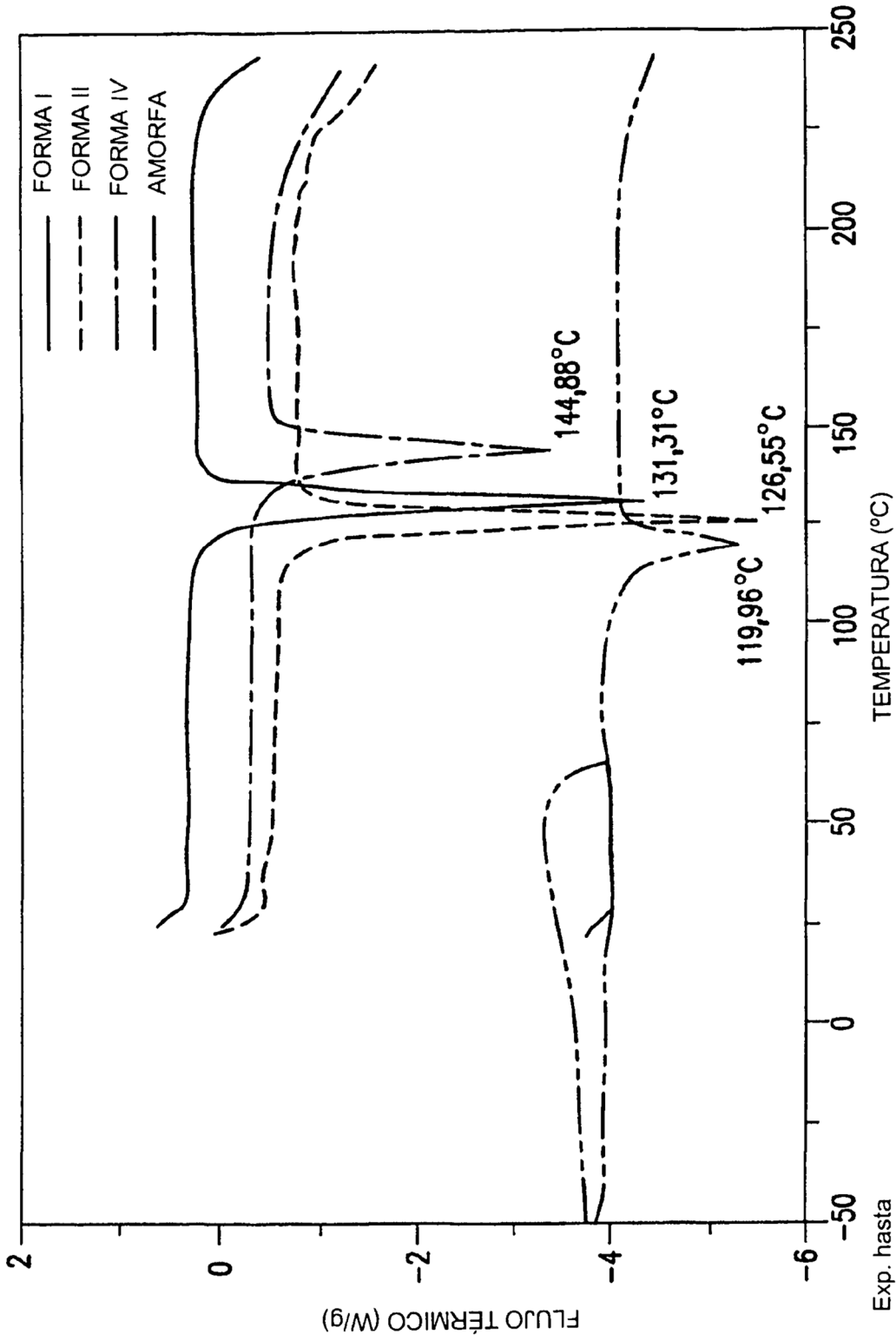


FIG.6

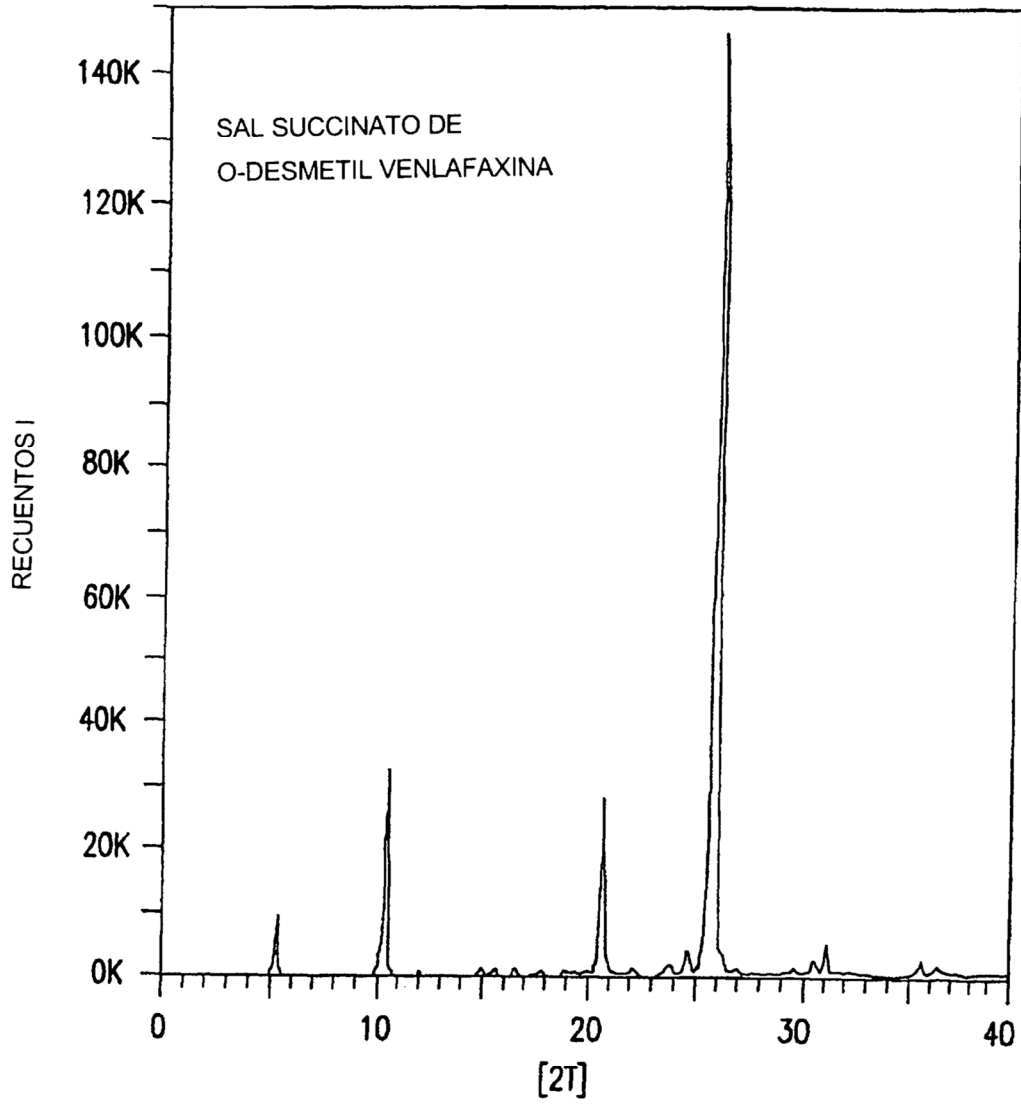


FIG.7

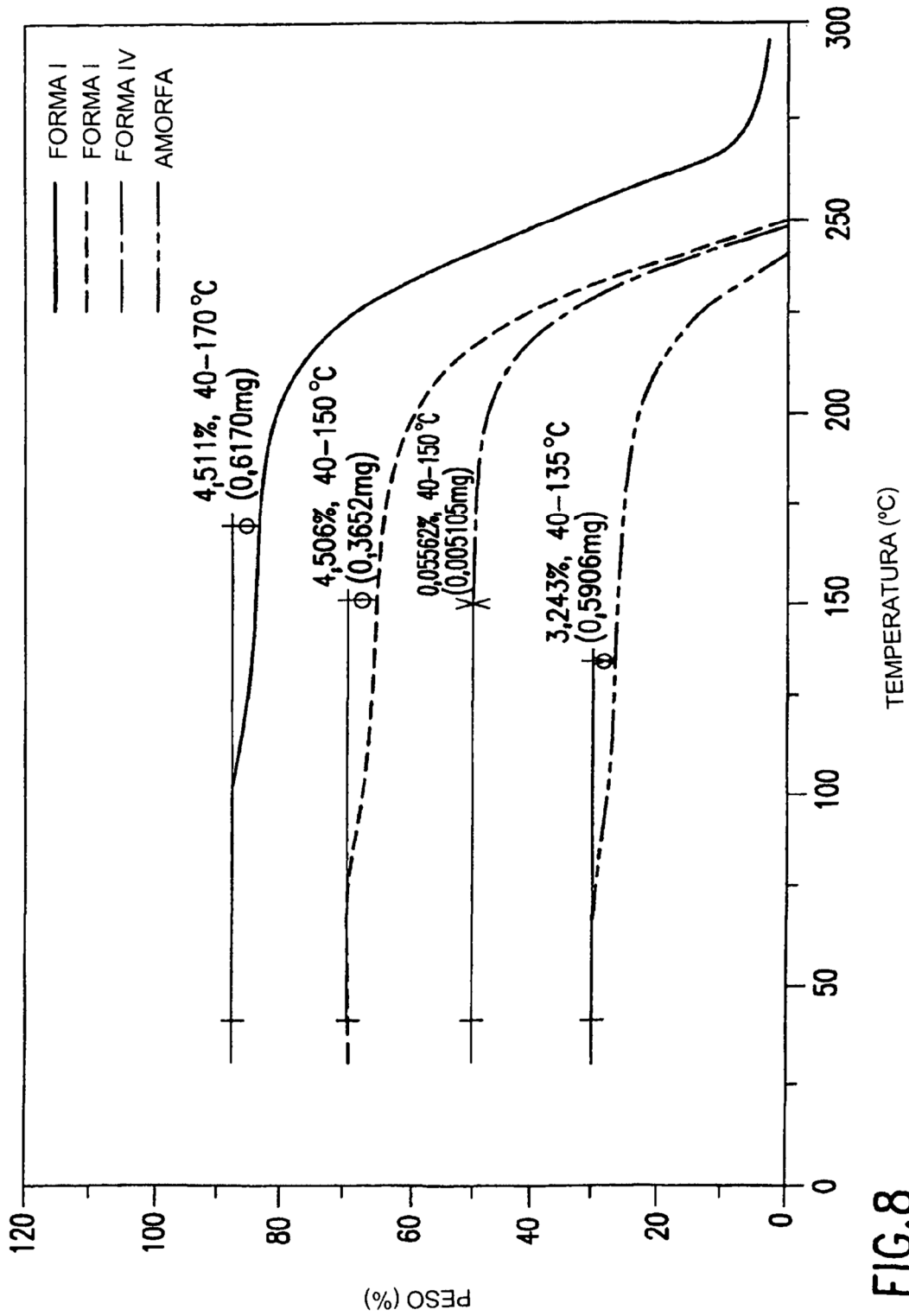


FIG.8

ABSORCIÓN POR EL YEYUNO DE RATA DE SUCCINATO DE ODV Y MARCADORES INTERNOS
 [SUCCINATO DE ODV] = 50 µg/ml, TAMPÓN DE PERFUSIÓN, pH 6,8

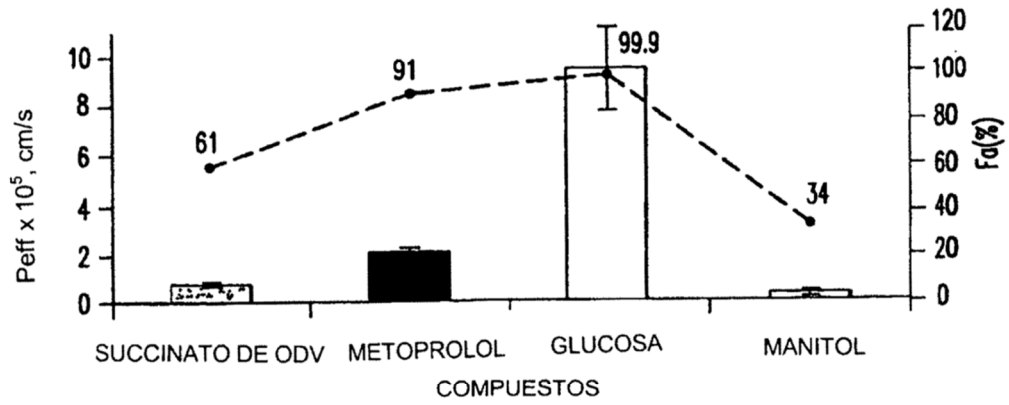


FIG.9

ABSORCIÓN INTESTINAL ESPECÍFICA PARA EL SITIO DE SUCCINATO DE ODV [SUCCINATO DE ODV] = 50 µg/ml, TAMPÓN DE PERFUSIÓN, pH 6,8

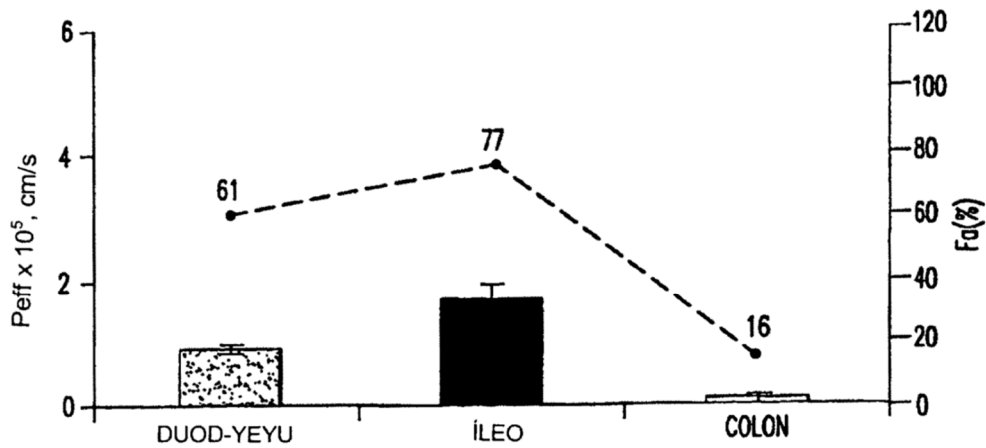


FIG.10

ABSORCIÓN POR EL YEYUNO DE RATA DE FUMARATO DE ODV Y MARCADORES INTERNOS
 [SUCCINATO DE ODV] = 50 µg/ml, TAMPÓN DE PERFUSIÓN, pH 6,8

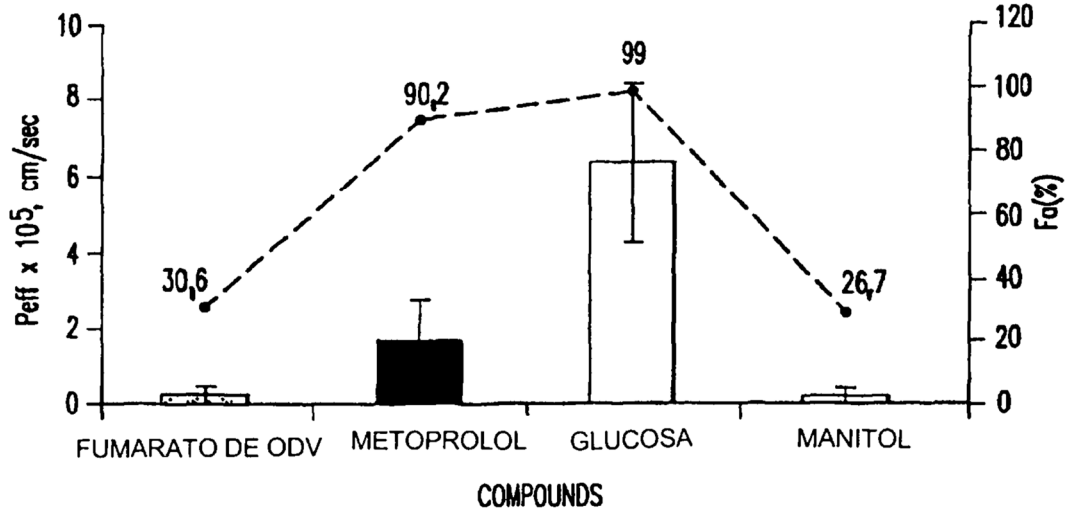


FIG.11

ABSORCIÓN INTESTINAL ESPECÍFICA PARA EL SITIO DE FUMARATO DE ODV
 [FUMARATO DE ODV] = 50 µg/ml, TAMPÓN DE PERFUSIÓN, pH 6,8

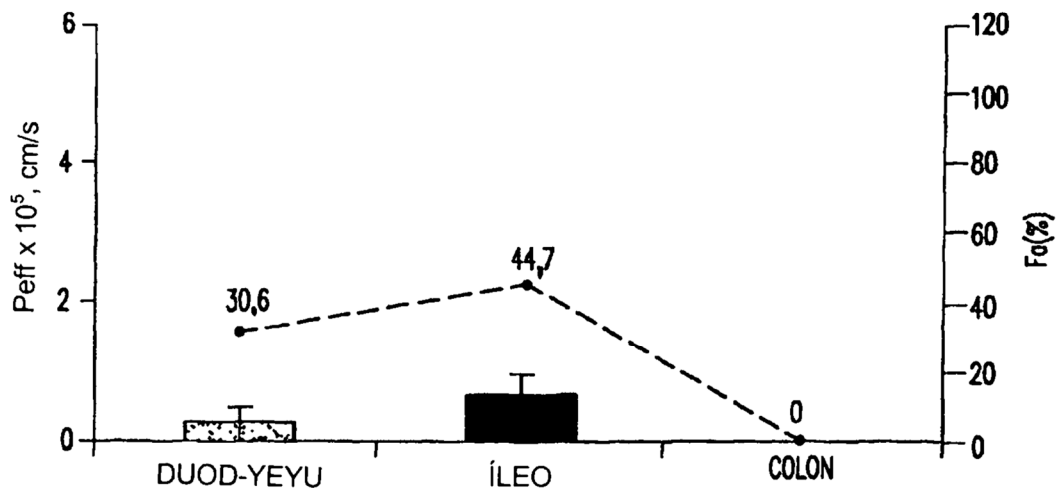


FIG.12

COMPARACIÓN DE LA ABSORCIÓN ESPECÍFICA PARA EL SITIO:
FUMARATO DE ODV frente a SUCCINATO DE ODV

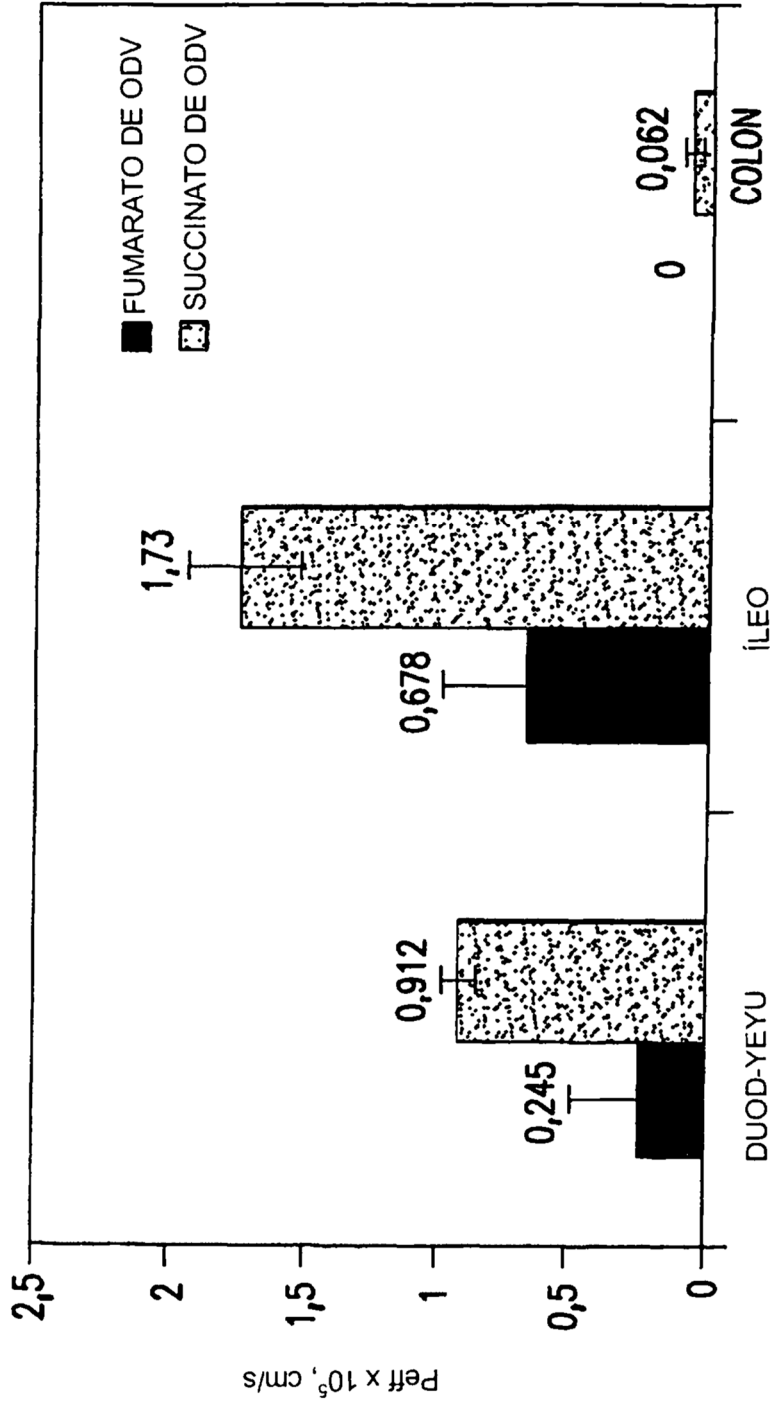


FIG.13

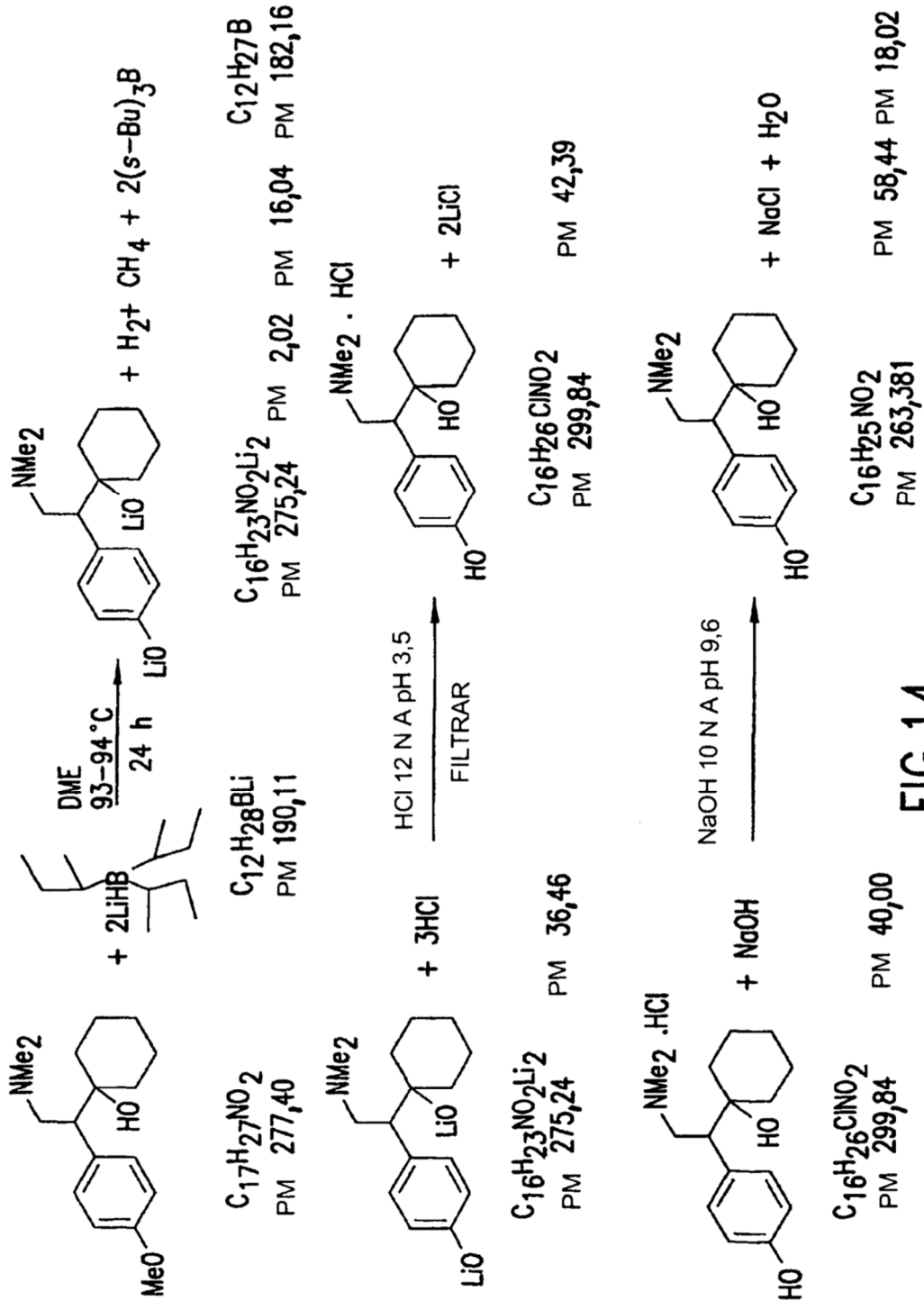


FIG.14