

República Federativa do Brasil  
Ministério do Desenvolvimento, Indústria  
e Comércio Exterior  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(21) PI 0807604-9 A2**



\* B R P I 0 8 0 7 6 0 4 A 2 \*

(22) Data de Depósito: 21/02/2008

**(43) Data da Publicação: 22/07/2014**  
(RPI 2272)

**(51) Int.Cl.:**

C07C 215/64

A61K 31/137

A61P 25/00

**(54) Título:** COMPOSTO, COMPOSIÇÃO  
FARMACÊUTICA, E, MÉTODOS PARA TRATAR,  
PREVENIR OU CONTROLAR DEPRESSÃO, DOR,  
ANSIEDADE, E INCONTIÊNCIA

**(57) Resumo:**

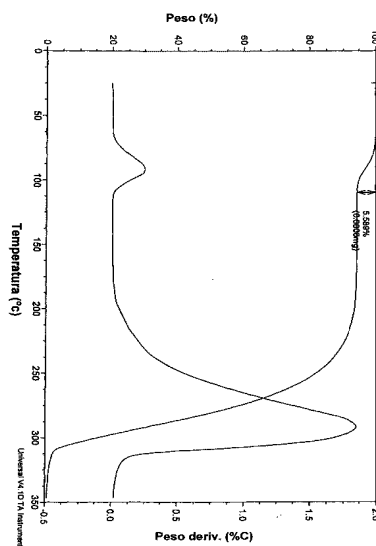
**(30) Prioridade Unionista:** 21/02/2007 US 60/902950

**(73) Titular(es):** Sepracor INC

**(72) Inventor(es):** Harold S. Wilkinson, John Snoorian, Kevin  
Plunkett, Michael Sizensky, Norman Kim, Pstrick Mousou, Roger P.  
Bakale, Sharon M. aughlin

**(86) Pedido Internacional:** PCT US2008002379 de  
21/02/2008

**(87) Publicação Internacional:** WO 2008/103461 de  
28/08/2008



“COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, MÉTODOS PARA TRATAR, PREVENIR OU CONTROLAR DEPRESSÃO, DOR, ANSIEDADE, E INCONTINÊNCIA”

Este pedido reivindica o benefício de pedido provisório U.S. 60/902.50, depositado em 21 de fevereiro de 2007, cujos conteúdos são incorporados aqui por referência em sua totalidade.

### 1. CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a formas sólidas compreendendo (-)-O-desmetilvenlafaxina estereomericamente pura, incluindo seus sais, composições compreendendo as formas sólidas, métodos de fabricar as formas sólidas e métodos de seu uso para o tratamento de várias doenças e/ou distúrbios.

### 2. ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Cada composto farmacêutico tem uma concentração no sangue terapêutica ótima e uma concentração letal. A biodisponibilidade do composto determina a potência de dosagem na formulação da droga necessária para obter o nível no sangue ideal. Se a droga puder cristalizar como duas ou mais formas cristalinas diferindo em biodisponibilidade, a dose ótima dependerá da forma cristalina presente a formulação. Algumas drogas mostram uma margem estreita entre as concentrações terapêuticas e letais. Cloranfenicol-3-palmitato (CAPP), por exemplo, é um antibiótico de largo espectro conhecido como cristalizando em pelo menos três formas cristalinas polimórficas e uma forma amorfa. A forma mais estável, A, é comercializada. A diferença em bioatividade entre este polimorfo e outra forma, B, é um fator de oito, assim criando a possibilidade de superdosagens fatais do composto se administradas não intencionalmente como Forma B, devido a alterações durante o processamento e/ou armazenamento. Assim, agências regulatórias, como o United States Food and Drug Administration, começou a colocar controles firmes sobre o teor polimórfico de componentes ativos em formas sólidas de

dosagem. Em geral, para drogas que existem em formas polimórficas, se nada mais além do polimorfo puro, termodinamicamente preferido se destinar a ser comercializado, a agência regulatória pode requerer uma monitoração batelada-a-batelada. Assim, se torna importante, tanto por razões médicas  
5 como comerciais, produzir e comercializar a droga pura em seu polimorfo o mais termodinamicamente estável, substancialmente livre de outros polimorfos cineticamente favorecidos.

Novas formas sólidas de um agente farmacêutico podem ser ainda o desenvolvimento de formulações para o tratamento de doenças. Por  
10 exemplo, as formas sólidas de sais de um composto são conhecidas na técnica farmacêutica para afetar, por exemplo, a solubilidade, a taxa de dissolução, biodisponibilidade, estabilidade química e física, escoabilidade, fractabilidade e a compressibilidade do composto assim como a segurança e eficácia do produto de drogas baseadas no composto (ver, por exemplo, Byrn, S. R.,  
15 Pfeiffer, R. R., e Stowell, J.G. (1999) Solid-State Chemistry of Drugs, 2a, ed., SSCI, Inc.: West Lafayette, IN).

Assim, a identificação de uma forma sólida compreendendo um sal ou uma base livre de um composto com propriedades físicas e químicas ótimas irá fazer avançar o desenvolvimento do composto como uma  
20 droga. As propriedades físicas e químicas utilizáveis incluem: preparação reprodutível, não higroscopicidade, solubilidade aquosa, estabilidade a luz visível e ultra-violeta, taxa baixa de degradação sob condições de estabilidade acelerada de temperatura e umidade, baixa taxa de isomerização dentre as formas isoméricas, e segurança para administração a longa prazo para  
25 humanos. A cristalinidade é com freqüência desejável, apesar de, em alguns casos, perfis de dissociação melhorados poderem ser obtidos via a preparação de uma forma amorfa.

O-desmetilvenlafaxina, quimicamente chamada 1-[2-(dimetilamino)-1-(4-hidroxifenil)etil]ciclohexanol, é um metabólito do

composto venlafaxina, do qual um sal cloridrato é atualmente comercialmente disponível sob o nome comercial Effexor<sup>®</sup>. Effexor<sup>®</sup>, que é uma mistura racêmica dos (+) e (-) enantiômeros de venlafaxina, é indicado para o tratamento de depressão. O-desmetilvenlafaxina racêmica foi exemplificada  
5 como um sal fumarato na patente U.S. No. 4.535.186, e sais succinato e formato foram descritos em Patentes U.S. Nos. 6.673.838 e 7.001.920, respectivamente. A (-)-O-desmetilvenlafaxina estereomericamente pura e seus sais farmaceuticamente aceitáveis foram descritos nas patentes U.S. Nos. 6.342.533 B1, 6.441.048 B1 e 6.911.479 B2.

10 Os Requerentes descobriram que nem todas as formas sólidas compreendendo (-)-O-desmetilvenlafaxina, incluindo seus sais, são igualmente utilizáveis, como avaliado pelas listas de propriedades descritas acima. Assim, a presente invenção dirige-se à necessidade de melhoradas formas sólidas compreendendo (-)-O-desmetilvenlafaxina para, por exemplo,  
15 fabricação e formulação.

### 3. SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção provê novas formas sólidas, incluindo formas amorfas e formas cristalinas, compreendendo (-)-O-desmetilvenlafaxina e seus sais, tendo particular utilidade para o tratamento,  
20 prevenção ou controle de condições e distúrbios incluindo, mas não limitados a, distúrbios afetivos como depressão, distúrbios bipolares e maníacos, distúrbio de déficit de atenção, distúrbio de déficit de atenção com hiperatividade, distúrbios de ansiedade, distúrbio de pânico, distúrbio de ansiedade social, distúrbio de estresse pós-traumático, distúrbio disfórico pré-menstrual, distúrbio de personalidade limite, fibromialgia, agorafobia,  
25 distúrbio compulsivo obsessivo, anorexia e bulimia nervosa, obesidade, ganho de peso, síndrome de Gilles de la Tourette, síndrome de Shy-Drager, mal de Alzheimer, mal de Parkinson, epilepsia, narcolepsia, parar de fumar, ânsia por drogas, disfunção sexual mediada neuralmente, dor, incluindo dor crônica e

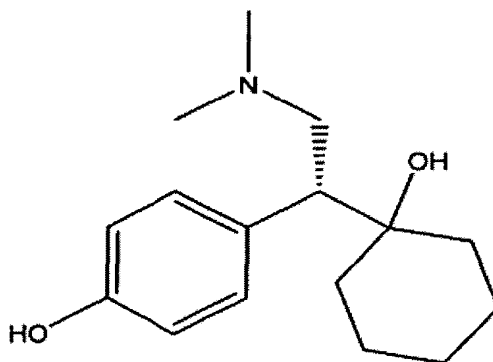
neuropática, distúrbios de função cerebral, demência senil, perda de memória, amnésia/síndrome amnésica; distúrbios da consciência, coma, distúrbios do sono, Síndrome de Lennox, autismo, síndrome hiperkinética, esquizofrenia, enxaqueca, obesidade e ganho de peso, incontinência, síndrome de fadiga crônica, apnéia do sono, sintomas vasomotores da menopausa como calores, distúrbios melhorados por inibição de absorção de monoamina neuronal, distúrbios relacionados, e os distúrbios mentais descritos em American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4a. edição (DSM-IV).

Em algumas formas de realização, as formas sólidas são formas cristalinas, incluindo polimorfos, de sais da invenção. A invenção também engloba ambas formas hídras e anidras cristalinas compreendendo (-)-O-desmetilvenlafaxina e seus sais. Sem pretender ficar limitado a qualquer teoria em particular, as propriedades de estabilidade ao armazenamento, compressibilidade, densidade aparente ou dissolução das formas sólidas são benéficas, como se acredita para a fabricação, formulação e biodisponibilidade de (-)-O-desmetilvenlafaxina e seus sais. Em algumas formas de realização, a invenção provê composições farmacêuticas compreendendo as formas sólidas e métodos de seu uso para o tratamento, prevenção e/ou controle de condições e distúrbios incluindo, mas não limitados a, distúrbios afetivos como depressão, distúrbios bipolares e maníacos, distúrbio de déficit de atenção, distúrbio de déficit de atenção com hiperatividade, distúrbios de ansiedade, distúrbio de pânico, distúrbio de ansiedade social, distúrbio de estresse pós-traumático, distúrbio disfórico pré-menstrual, distúrbio de personalidade limite, fibromialgia, agorafobia, distúrbio compulsivo obsessivo, anorexia e bulimia nervosa, obesidade, ganho de peso, síndrome de Gilles de la Tourette, síndrome de Shy-Drager, mal de Alzheimer, mal de Parkinson, epilepsia, narcolepsia, parar de fumar, ânsia por drogas, disfunção sexual mediada neuralmente, dor, incluindo dor crônica e

neuropática, distúrbios de função cerebral, demência senil, perda de memória, amnésia/síndrome amnésica; distúrbios da consciência, coma, distúrbios do sono, Síndrome de Lennox, autismo, síndrome hipercinética, esquizofrenia, enxaqueca, obesidade e ganho de peso, incontinência, síndrome de fadiga crônica, apnéia do sono, sintomas vasomotores da menopausa como calores, distúrbios melhorados por inibição de absorção de monoamina neuronal, distúrbios relacionados, e os distúrbios mentais descritos em American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4a. edição (DSM-IV).

Em algumas formas de realização, os compostos e composições da invenção são usados para tratar, prevenir e/ou controlar as condições e distúrbios acima descritos, enquanto reduzindo ou evitando os efeitos adversos incluindo, mas não limitados a, hipertensão sustentada, dor de cabeça, astenia, suores, náusea, constipação, sonolência, boca seca, enjôo, insônia, nervoso, ansiedade, visão manchada ou indistinta, e ejaculação/orgasmo anormais ou impotência em indivíduos do sexo masculino.

As formas sólidas são preparada a partir de (-)-O-desmetilvenlafaxina, que é descrita nas patentes US Nos. 6,342,533 B1, 6,441,048 B1 e 6,911,479 B2, que são aqui incorporadas por referência em suas totalidades. (-)-O-desmetilvenlafaxina tem a seguinte estrutura (I):



(I)

Em algumas formas de realização, a presente invenção provê

sais cristalinos de (-)-O-desmetilvenlafaxina. Em outras formas de realização, a presente invenção provê sais cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina cristalinos. Em algumas formas de realização, sais cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina cristalinos possuem propriedades excelentes inesperadas, descritas em detalhes abaixo. Em algumas formas de realização, a presente invenção provê polimorfos dos sais de ácido clorídrico de (-)-O-desmetilvenlafaxina. Em algumas formas de realização, a presente invenção provê solvatos dos sais cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina. Em algumas formas de realização, a presente invenção provê polimorfos de solvatos dos sais cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina. Em algumas formas de realização, a presente invenção provê hidratos dos sais cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina. Em algumas formas de realização, a presente invenção provê polimorfos de hidratos dos sais cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina. Em algumas formas de realização, a presente invenção provê sais amorfos de (-)-O-desmetilvenlafaxina. Em algumas formas de realização, a presente invenção provê sais amorfos cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina.

Em algumas formas de realização, a presente invenção provê composições farmacêuticas compreendendo uma forma cristalina, uma forma cristalina de sal, um polimorfo de uma forma de sal, um solvato de uma forma de sal, a hidrato de uma forma de sal ou uma forma amorfa de sal da invenção e/ou um diluente, excipiente ou veículo farmacêuticamente aceitável. Em algumas formas de realização, a presente invenção ainda provê métodos para o tratamento, prevenção e/ou controle of uma ou mais das seguintes condições ou distúrbios: distúrbios afetivos como depressão, distúrbios bipolares e maníacos, distúrbio de déficit de atenção, distúrbio de déficit de atenção com hiperatividade, distúrbios de ansiedade, distúrbio de pânico, distúrbio de ansiedade social, distúrbio de estresse pós-traumático, distúrbio disfórico pré-menstrual, distúrbio de personalidade limite, fibromialgia, agora fobia, distúrbio compulsivo obsessivo, anorexia e bulimia nervosa, obesidade, ganho

de peso, síndrome de Gilles de la Tourette, síndrome de Shy-Drager, mal de Alzheimer, mal de Parkinson, epilepsia, narcolepsia, parar de fumar, ânsia por drogas, disfunção sexual mediada neuralmente, dor, incluindo dor crônica e neuropática, distúrbios de função cerebral, demência senil, perda de memória, amnésia/síndrome amnésica; distúrbios da consciência, coma, distúrbios do sono, Síndrome de Lennox, autismo, síndrome hipercinética, esquizofrenia, enxaqueca, obesidade e ganho de peso, incontinência, síndrome de fadiga crônica, apnéia do sono, sintomas vasomotores da menopausa como calores, distúrbios melhorados por inibição de absorção de monoamina neuronal, distúrbios relacionados, e os distúrbios mentais descritos em American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4a. edição (DSM-IV), em que tais métodos compreendem administrar a um indivíduo, por exemplo, um humano, em necessidade de tal tratamento, prevenção e/ou controle uma quantidade terapêuticamente e/ou profilaticamente efetiva de forma sólida da invenção. A presente invenção também provê métodos para o tratamento, prevenção e/ou controle de condições e distúrbios incluindo, mas não limitados a, distúrbios afetivos como depressão, distúrbios bipolares e maníacos, distúrbio de déficit de atenção, distúrbio de déficit de atenção com hiperatividade, distúrbios de ansiedade, distúrbio de pânico, distúrbio de ansiedade social, distúrbio de estresse pós-traumático, distúrbio disfórico pré-menstrual, distúrbio de personalidade limite, fibromialgia, agorafobia, distúrbio compulsivo obsessivo, anorexia e bulimia nervosa, obesidade, ganho de peso, síndrome de Gilles de la Tourette, síndrome de Shy-Drager, mal de Alzheimer, mal de Parkinson, epilepsia, narcolepsia, parar de fumar, ânsia por drogas, disfunção sexual mediada neuralmente, dor, incluindo dor crônica e neuropática, distúrbios de função cerebral, demência senil, perda de memória, amnésia/síndrome amnésica; distúrbios da consciência, coma, distúrbios do sono, Síndrome de Lennox, autismo, síndrome hipercinética, esquizofrenia,



enxaqueca, obesidade e ganho de peso, incontinência, síndrome de fadiga crônica, apnéia do sono, sintomas vasomotores da menopausa como calores, distúrbios melhorados por inibição de absorção de monoamina neuronal, distúrbios relacionados, e os distúrbios mentais descritos em American  
5 Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4a. edição (DSM-IV), compreendendo a administração a um indivíduo, por exemplo, um humano, em necessidade de tal tratamento, prevenção ou controle de uma quantidade profilaticamente efetiva de uma forma sólida da invenção.

10 Em algumas formas de realização, a presente invenção provê métodos de fabricar, isolar e/ou caracterizar as formas sólidas da invenção.

Em algumas formas de realização, as novas formas sólidas da invenção são utilizáveis como ingredientes farmacêuticos ativos para a preparação de formulações para uso em animais ou humanos. Em algumas  
15 formas de realização, a presente invenção engloba o uso destas formas sólidas como um produto de droga final. Em algumas formas de realização, as formas sólidas, incluindo formas cristalinas, formas amorfas e produtos de droga finais da invenção são utilizáveis, por exemplo, para o tratamento, prevenção ou controle de condições e distúrbios listados acima.

#### 20 4. BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

FIG. 1 provê um termograma de análise gravimétrica térmica de uma amostra compreendendo Forma A do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;

FIG. 2 provê um termograma de calorimetria de varredura  
25 diferencial de uma amostra compreendendo Forma A do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;

FIG. 3 provê um padrão de difração de pó de raio-X de uma amostra compreendendo Forma A do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;

FIG. 4 provê um espectro de infravermelho de uma amostra compreendendo Forma A do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;

FIG. 5 provê um espectro de Raman de uma amostra compreendendo Forma A do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;

5                   FIG. 6 provê uma isoterma de sorção de umidade de uma amostra compreendendo Forma A do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;

10                   FIG. 7 provê a unidade assimétrica da estrutura cristalina de Forma A obtida por difração de raios-X por cristal único em uma amostra compreendendo Forma A do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;

FIG. 8 provê um padrão de difração de pó de raio-X simulado a partir de dados de difração de raio-X do cristal obtidos em uma amostra compreendendo Forma A do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;

15                   FIG. 9 provê um termograma de análise gravimétrica térmica de uma amostra compreendendo Forma B do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;

FIG. 10 provê um termograma de calorimetria de varredura diferencial de uma amostra compreendendo Forma B do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;

20                   FIG. 11 provê um padrão de difração de pó de raio-X de uma amostra compreendendo Forma B do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;

FIG. 12 provê um espectro de infravermelho de uma amostra compreendendo Forma B do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;

25                   FIG. 13 provê um espectro de Raman de uma amostra compreendendo Forma B do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;

FIG. 14 provê uma isoterma de sorção de umidade de uma amostra compreendendo Forma B do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;

FIG. 15 provê um termograma de análise gravimétrica térmica de uma amostra compreendendo Forma C do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;

5 FIG. 16 provê um termograma de calorimetria de varredura diferencial de uma amostra compreendendo Forma C do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;

FIG. 17 provê um padrão de difração de pó de raio-X de uma amostra compreendendo Forma C do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;

10 FIG. 18 provê um espectro de infravermelho de uma amostra compreendendo Forma C do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;

FIG. 19 provê um espectro de Raman de uma amostra compreendendo Forma C do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;

15 FIG. 20 provê uma isoterma de sorção de umidade de uma amostra compreendendo Forma C do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;

FIG. 21 provê um termograma de análise gravimétrica térmica de uma amostra compreendendo Forma D do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;

20 FIG. 22 provê um termograma de calorimetria de varredura diferencial de uma amostra compreendendo Forma D do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;

25 FIG. 23 provê um padrão de difração de pó de raio-X de uma amostra compreendendo Forma D do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;

FIG. 24 provê um termograma de análise gravimétrica térmica de uma amostra compreendendo Forma E do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;

FIG. 25 provê um termograma de calorimetria de varredura

diferencial de uma amostra compreendendo Forma E do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;

FIG. 26 provê um padrão de difração de pó de raio-X de uma amostra compreendendo Forma E do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;

FIG. 27 provê um espectro de infravermelho de uma amostra compreendendo Forma E do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;

FIG. 28 provê um espectro de Raman de uma amostra compreendendo Forma E do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;

FIG. 29 provê uma isoterma de sorção de umidade de uma amostra compreendendo Forma E do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;

FIG. 30 provê um termograma de análise gravimétrica térmica de uma amostra compreendendo Forma F do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;

FIG. 31 provê um termograma de calorimetria de varredura diferencial de uma amostra compreendendo Forma F do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;

FIG. 32 provê um padrão de difração de pó de raio-X de uma amostra compreendendo Forma F do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;

FIG. 33 provê um padrão de difração de pó de raio-X simulado a partir de dados de difração de raios-X por cristal único obtidos em uma amostra compreendendo Forma F do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;

FIG. 34 provê um espectro de infravermelho de uma amostra compreendendo Forma F do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;

FIG. 35 provê um espectro de Raman de uma amostra compreendendo Forma F do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;

FIG. 36 provê isoterma de sorção de umidade de uma amostra compreendendo Forma F do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;

FIG. 37 provê uma unidade assimétrica da estrutura cristalina de Forma F obtida por difração de raios-X por cristal único em uma amostra  
5 compreendendo Forma F do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;

FIG. 38 provê um termograma de análise gravimétrica térmica de uma amostra compreendendo Forma G do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;

FIG. 39 provê um termograma de calorimetria de varredura diferencial de uma amostra compreendendo Forma G do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;  
10

FIG. 40 provê um padrão de difração de pó de raio-X de uma amostra compreendendo Forma G do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;

FIG. 41 provê uma isoterma de sorção de umidade de uma amostra compreendendo Forma G do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;  
15

FIG. 42 provê um termograma de análise gravimétrica térmica de uma amostra compreendendo Forma H do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;  
20

FIG. 43 provê um termograma de calorimetria de varredura diferencial de uma amostra compreendendo Forma H do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;

FIG. 44 provê um padrão de difração de pó de raio-X de uma amostra compreendendo Forma H do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;  
25

FIG. 45 provê um termograma de análise gravimétrica térmica de uma amostra compreendendo Forma I do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;

FIG. 46 provê um termograma de calorimetria de varredura diferencial de uma amostra compreendendo Forma I do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;

5       FIG. 47 provê um padrão de difração de pó de raio-X de uma amostra compreendendo Forma I do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;

FIG. 48 provê um padrão de difração de pó de raio-X de uma amostra compreendendo Forma J do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;

10       FIG. 49 provê um padrão de difração de pó de raio-X de uma amostra compreendendo Forma K do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;

FIG. 50 provê um padrão de difração de pó de raio-X simulado a partir de dados de difração de raios-X por cristal único obtidos em uma amostra compreendendo Forma K do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;

15       FIG. 51 provê um termograma de análise gravimétrica térmica de uma amostra compreendendo Forma L do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;

20       FIG. 52 provê um termograma de calorimetria de varredura diferencial de uma amostra compreendendo Forma L do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;

FIG. 53 provê um padrão de difração de pó de raio-X de uma amostra compreendendo Forma L do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;

25       FIG. 54 provê um padrão de difração de pó de raio-X de uma amostra compreendendo um solvato dessolvatado pertencendo a família isoestrutural 1 do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;

FIG. 55 provê um termograma de análise gravimétrica térmica

de uma amostra compreendendo uma forma amorfa do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;

FIG. 56 provê um termograma de calorimetria de varredura diferencial modulado de uma amostra compreendendo uma forma amorfa do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;

FIG. 57 provê um padrão de difração de pó de raio-X de uma amostra compreendendo uma forma amorfa do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;

FIG. 58 provê uma isoterma de sorção de umidade de uma amostra compreendendo uma forma amorfa do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina.

## 5. DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

### 5.1 DEFINIÇÕES

Como usado aqui, o termo (-)-O-desmetilvenlafaxina significa o composto que é quimicamente chamado (-)-1-[2-(dimetilamino)-1-(4-hidroxifenil)etil] ciclohexanol.

Como usado aqui, o termo “sais farmacêuticamente aceitáveis” refere-se a sais preparados a partir de ácidos relativamente não tóxicos, farmacêuticamente aceitáveis, incluindo ácidos inorgânicos e ácidos orgânicos. Os ácidos apropriados incluem ácidos acético, benzenossulfônico, benzoico, canforsulfônico, carbônico, cítrico, dihidrogenofosfórico, etenossulfônico, fumárico, galactunórico, glucônico, glucurônico, glutâmico, bromídrico, clorídrico, iodídrico, isobutírico, isethiônico, láctico, maleico, malico, malônico, mandélico, metanossulfônico, monohidrogenocarbônico, monohidrogenofosfórico, monohidrogenossulfúrico, mucico, nítrico, pamóico, pantotênico, fosfórico, ftálico, propiônico, subérico, succinico, sulfurico, tartarico, toluenossulfônico, incluindo p-toluenossulfônico/l/n-toluenossulfônico e o-toluenossulfônico, e outros (ver, por exemplo, Berge et al., J. Pharm. Sci., 66:1-19 (1977); Stahl e Wermuth, Handbook of

Pharmaceutical Salts, Wiley VCH, (2002)). Também incluídos são os sais de outros compostos relativamente não tóxicos que possuem caráter ácido, incluindo aminoácidos, como arginina e outros, e outros compostos, como aspirina, ibuprofeno, sacarina, e outros. São particularmente preferidos os ácidos clorídrico, bromídrico, metanossulfônico, e sulfúrico, e o mais particularmente preferido é o sal cloridrato. Os sais de adição de ácido podem ser obtidos por contato da forma neutra de tais compostos com uma quantidade suficiente do desejado ácido, seja simples ou em um solvente inerte apropriado. Como sólidos, sais podem existir em modificações cristalinas e/ou amorfas.

Os sais particulares descritos abaixo incluem “sais cloridrato,” “sais de ácido clorídrico,” e “sais HCl” de (-)-O-desmetilvenlafaxina da invenção. Um sal cloridrato, sal de ácido clorídrico ou sal HCl é um sal de adição de ácido formado usando ácido clorídrico.

O termo “formas sólidas” e termos relacionados usados aqui, salvo especificado em contrário, refere-se a formas cristalinas e formas amorfas compreendendo (-)-O-desmetilvenlafaxina, e especificamente incluem formas cristalinas e formas amorfas compreendendo sais de (-)-O-desmetilvenlafaxina.

O termo “cristalino” e termos relacionados usados aqui, quando usados para descrever a substância, componente ou produto, significa que a substância, componente ou produto é cristalino como determinado por difração de raio-X. Ver, por exemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18a. ed., Mack Publishing, Easton PA, 173 (1990); The United States Pharmacopeia, 23a. ed., 1843-1844 (1995).

O termo “formas cristalinas” e termos relacionados aqui refere-se a várias modificações cristalinas de uma dada substância, incluindo, mas não limitados a, polimorfos, solvatos, hidratos, co-cristais e outros complexos moleculares, assim como sais, solvatos de sais, hidratos de sais,



outros complexos moleculares de sais, e seus polimorfos. Formas cristalinas de uma substância podem ser obtidas por vários métodos, como conhecido na técnica. Estes métodos incluem, mas não são limitados a, recristalização com fusão, resfriamento com fusão, recristalização com solvente, recristalização em espaços confinados por exemplo, em nanoporos ou capilares, recristalização em superfícies ou gabaritos como, por exemplo, em polímeros, recristalização na presença de aditivos, como, por exemplo, contra-moléculas de co-cristal, dessolvatação, desidratação, evaporação rápida, resfriamento rápido, resfriamento lento, difusão em vapor, sublimação, trituração e trituração com gotejamento de solvente.

Os termos “polimorfos,” “formas polimórficas” e termos relacionados aqui referem-se a duas ou mais formas cristalinas que são compostas da mesma molécula, moléculas ou íons. Os diferentes polimorfos podem ter diferentes propriedades físicas, como, por exemplo, temperaturas de fusão, calores de fusão, solubilidades, taxas de dissolução e/ou espectros vibracionais como um resultado do arranjo ou conformação das moléculas ou íons no retículo cristalino (ver, por exemplo, Byrn, S. R., Pfeiffer, R.R., e Stowell, J.G. (1999) Solid-State Chemistry of Drugs, 2a. ed., SSCI, Inc.: West Lafayette, IN). As diferenças nas propriedades físicas demonstradas por polimorfos afetam os parâmetros farmacêuticos, como estabilidade no armazenamento, compressibilidade e densidade (importantes na formulação e fabricação do produto), e taxa de dissolução (um fator importante na biodisponibilidade). As diferenças na estabilidade podem resultar de alterações na reatividade química (por exemplo, oxidação diferencial, de modo que a forma de dosagem descolore mais rapidamente quando composta de um polimorfo do que quando composta de outro polimorfo) ou alterações mecânicas (por exemplo, comprimidos se esfarelam durante o armazenamento pois um polimorfo cineticamente favorável converte-se em um polimorfo mais termodinamicamente estável) ou ambos (por exemplo, comprimidos de

um polimorfo são mais susceptíveis à ruptura em umidade elevada). Como um resultado das diferenças de solubilidade/dissolução, no caso extremo, algumas transições polimórficas podem resultar em falta de potência ou, no outro extremo, toxicidade. Além disso, as propriedades físicas do cristal podem ser importantes no processamento, por exemplo, um polimorfo pode mais provavelmente formar solvatos ou pode ser difícil filtrar e lavar livre de impurezas (isto é, o tamanho de partícula e a distribuição de tamanho podem ser diferentes entre polimorfos).

O termo “solvato” e “solvatado,” como usado aqui, refere-se a uma forma cristalina de uma substância que contém solvente. O termo “hidrato” e “hidratado” referem-se a um solvato em que o solvente é água. “Polimorfos de solvatos” refere-se à existência de mais de uma forma cristalina para uma particular composição de solvato. Similarmente, “polimorfos de hidratos” referem-se à existência de mais do que uma forma cristalina para uma composição de hidrato particular.

O termo “solvato dessolvatado,” como usado aqui, refere-se a uma forma cristalina de uma substância que pode ser preparada por remoção do solvente a partir de um solvato.

O termo “família isoestrutural,” como usado aqui, refere-se a uma série de duas ou mais formas cristalinas de uma substância que tem uma similaridade estrutural comum, incluindo aproximadamente espaçamento interplanar similar no retículo cristalino. (Uma descrição mais detalhada de retículos cristalinos pode ser encontrada em Capítulos 2 e 3 de Stout e Jensen, X-Ray Structure Determination: A Practical Guide, MacMillan Co., Nova Iorque (1968)). Devido a sua similaridade estrutural comum, membros de uma família isoestrutural de formas cristalinas tipicamente tem similar, mas não necessariamente idênticos, padrões de difração de pó de raio-X. Uma família isoestrutural pode ser baseada sobre a substância que é uma molécula neutra, um sal ou um complexo molecular. A série pode ser composta de

solvatos, incluindo hidratos, e formas cristalinas de solvato dessolvatado da substância. Os membros solvatados de uma família isoestrutural de formas cristalinas tipicamente contém um ou mais solventes, incluindo água, no retículo cristalino. O solvente ou solventes no retículo cristalino pode ser o

5 solvente ou solventes de cristalização usados na preparação de uma forma cristalina. Os solventes of cristalização típicos incluem água e todas as classes de solventes orgânicos e outros tipos de laboratório, incluindo, mas não limitados a: álcoois, como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, sec-butanol, t-butanol, hidroxifenil, glicerol, e outros; solventes

10 contendo carbonila, como acetona, metil etil cetona, ácido formico, ácido acético, acetato de etila, acetato de butila, *N,N*,dimetilformamida, e outros; hidrocarbonetos, como pentano, hexano, ciclohexano, benzeno, tolueno, xilenos, e outros; solventes halogenados, como diclorometano, clorofórmio, tetracloreto de carbono, e outros; e solventes de laboratório contendo outros

15 heteroátomos e/ou grupos funcionais, como acetonitrila, tetrahidrofurano, éter dietílico, éter diisopropílico, dissulfeto de carbono, sulfóxido de dimetila, 1,4-dioxano, nitrobenzeno, nitrometano, piridina e outros.

O termo “amorfo,” “forma amorfa,” e termos relacionados usados aqui significam que o material, substância, componente ou produto

20 sob consideração não é cristalino, como determinado por difração de raio-X. Formas amorfas de uma substância podem ser obtidas por vários métodos, como conhecido na técnica. Estes métodos incluem, mas não são limitados a, aquecimento, resfriamento em fusão, resfriamento em fusão rápido, evaporação com solvente, evaporação com solvente rápida, dessolvatação,

25 sublimação, trituração, crio-trituração e secagem por congelamento.

Técnicas para caracterizar formas cristalinas e formas amorfas incluem, mas não são limitados a, análise gravimétrica térmica (TGA), calorimetria de varredura diferencial (DSC), difratometria de pó de raio-X (XRPD), difratometria de raio-X de cristal único, espectroscopia vibracional,

por exemplo, infravermelho (IR) e espectroscopia Raman, NMR de estado sólido, microscopia óptica, microscopia óptica de estágio quente, microscopia de varredura eletrônica (SEM), cristalografia eletrônica e análise quantitativa, análise de tamanho de partícula (PSA), análise de área de superfície, estudos  
5 de solubilidade e estudos de dissolução.

Como usado aqui, e salvo especificado ao contrário, os termos “cerca de” e “aproximadamente,” quando usados em conexão com doses, quantidades, ou porcentagem em peso de ingredientes de uma composição ou uma forma de dosagem, significam uma dose, quantidade, ou porcentagem  
10 em peso que é reconhecida pelo versado na técnica para prover um efeito farmacológico equivalente ao obtido a partir da dose, quantidade, ou porcentagem em peso especificados. Especificamente, os termos “cerca de” e “aproximadamente,” quando usados neste contexto, contemplam uma dose, quantidade, ou porcentagem em peso no limite de 15%, no limite de 10%, no  
15 limite de 5%, no limite de 4%, no limite de 3%, no limite de 2%, no limite de 1%, ou no limite de 0.5% da dose especificada, quantidade, ou porcentagem em peso.

Como usado aqui, e salvo especificado ao contrário, os termos “cerca de” e “aproximadamente,” quando usados em conexão com um valor  
20 numérico ou faixa de valores que é provido para descrever uma forma sólida particular, por exemplo, uma temperatura específica ou faixa de temperatura, como, por exemplo, a descrevendo uma fusão, desidratação dessolvatação ou transição vítrea; uma alteração de massa, como, por exemplo, uma alteração de massa como uma função de temperatura ou umidade, um teor de solvente  
25 ou de água, em termos de, por exemplo, massa ou uma porcentagem; ou uma posição de pico, como, por exemplo, em análise por IR ou espectroscopia Raman ou XRPD; indicam o valor ou faixa de valores podem se desviar em alguma extensão considerada razoável para o versado na técnica enquanto ainda descrevendo a forma sólida particular. Especificamente, os termos

“cerca de” e “aproximadamente,” quando usados neste contexto, indicam que o valor ou faixa numérica de valores pode variar por 20%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2% ou 0,1% do valor descrito ou faixa de vapores enquanto ainda descrevendo a forma sólida particular.

Como usado aqui e salvo indicado em contrário, o termo “estereomericamente puro” significa uma composição que compreende um estereoisômero de um composto e é substancialmente livre de outros estereoisômeros deste composto. Por exemplo, uma composição estereomericamente pura de um composto tendo um centro quiral será substancialmente livre do enantiômero oposto do composto. A composição estereomericamente pura de um composto tendo dois centros quirais será substancialmente livre de outros diastereômeros do composto. Em algumas formas de realização, um composto estereomericamente puro compreende mais do que cerca de 80 % em peso de um estereoisômero do composto e menos do que cerca de 20 % em peso de outros estereoisômeros do composto, mais do que cerca de 90 % em peso de um estereoisômero do composto e menos do que cerca de 10 % em peso dos outros estereoisômeros do composto, mais do que cerca de 95 % em peso de um estereoisômero do composto e menos do que cerca de 5 % em peso dos outros estereoisômeros do composto, mais do que cerca de 97 % em peso de um estereoisômero do composto e menos do que cerca de 3 % em peso dos outros estereoisômeros ou mais do que cerca de 99 % em peso de um estereoisômero do composto e menos do que cerca de 1 % em peso dos outros estereoisômeros do composto.

Como usado aqui e salvo indicado em contrário, o termo “enantiomericamente puro” significa uma composição estereomericamente pura de um composto tendo um centro quiral.

Como usado aqui para descrever um composto, o termo “substancialmente livre de seu (+) estereoisômero” significa que o composto

é feito de uma proporção significativamente maior de seu (-) estereoisômero do que de seu antípoda óptico (isto é, seu (+) estereoisômero). Em algumas formas de realização da invenção, o termo “substancialmente livre de seu (+) estereoisômero” significa que o composto é feito de pelo menos cerca de 90% em peso de seu (-) estereoisômero e cerca de 10% em peso ou menos de seu (+) estereoisômero. Em algumas formas de realização da invenção, o termo “substancialmente livre de seu (+) estereoisômero” significa que o composto é feito de pelo menos cerca de 95% em peso de seu (-) estereoisômero e cerca de 5% em peso ou menos de seu (+) estereoisômero. Em algumas formas de realização, o termo “substancialmente livre de seu (+) estereoisômero” significa que o composto é feito de pelo menos cerca de 99% em peso de seu (-) estereoisômero e cerca de 1% ou menos de seu (+) estereoisômero. Em algumas formas de realização, o termo “substancialmente livre de seu (+) estereoisômero” significa que o composto é feito de aproximadamente 100% em peso de seu (-) estereoisômero. As porcentagens acima são baseadas na quantidade total dos estereoisômeros combinados do composto. Os termos “substancialmente opticamente puro (-)-O-desmetilvenlafaxina,” “opticamente puro (-)-O-desmetilvenlafaxina” e “(-) isômero de O-desmetilvenlafaxina” referem-se, todos, a (-)-O-desmetilvenlafaxina que é substancialmente livre de seu (+) estereoisômero. Os termos “substancialmente opticamente puro (-)-O-desmetilvenlafaxina,” “opticamente puro (-)-O-desmetilvenlafaxina” e “(-) isômero de O-desmetilvenlafaxina” referem-se, todos, a (-)-O-desmetilvenlafaxina que é substancialmente livre de seu (+) estereoisômero.

Como usado aqui, a forma cristalina ou amorfa que é “pura,” isto é, substancialmente livre de outras formas cristalinas ou amorfas, contém menos do que cerca de 10 % em peso de uma ou mais outras formas cristalinas ou amorfas, menos do que cerca de 5 % em peso de uma ou mais outras formas cristalinas ou amorfas, menos do que cerca de 3 % em peso de uma ou mais

outras formas cristalina ou amorfa, ou menos do que cerca de 1 % em peso de uma ou mais outra forma cristalina ou amorfa.

Como usado aqui e salvo indicado em contrário, a composição que é “substancialmente livre” de um composto significa que a composição contém menos do que cerca de 20 % em peso, menos do que cerca de 10 % em peso, menos do que cerca de 5 % em peso, menos do que cerca de 3 % em peso, ou menos do que cerca de 1 % em peso do composto.

Como usado aqui, e salvo especificado ao contrário, os termos “tratar” “tratando” e “tratamento” referem-se à erradicação ou melhora de uma doença ou distúrbio, ou de um ou mais sintomas associados com a doença ou distúrbio. Em algumas formas de realização, os termos referem-se a minimização da difusão ou piora da doença ou distúrbio resultante da administração de um ou mais agentes profiláticos ou terapêuticos a um indivíduo com tal doença ou distúrbio. Em algumas formas de realização, os termos referem-se à administração de um composto provido aqui, com ou sem outro agente ativo adicional, após o início dos sintomas da doença particular.

Como usado aqui, e salvo especificado ao contrário, os termos “prevenir” “prevenindo” e “prevenção” referem-se à prevenção do início, recorrência ou difusão de uma doença ou distúrbio, ou de uma ou mais sintomas da mesma. Em algumas formas de realização, os termos referem-se ao tratamento com ou administração de um composto provido aqui, com ou sem outro composto ativo adicional, antes do início dos sintomas, particularmente a pacientes em risco de doença ou distúrbios providos aqui. Os termos englobam a inibição ou redução de um sintoma da doença particular. Pacientes com histórico familiar da doença em particular são candidatos para regimes preventivos, em algumas formas de realização. Além disso, pacientes que tem um histórico de sintomas recorrentes são também candidatos em potencial para a prevenção. Neste aspecto, o termo “prevenção” pode ser usado interpermutavelmente com o termo “tratamento

profilático.”

Como usado aqui, e salvo especificado ao contrário, os termos “controlar,” “controlando” e “controle” referem-se a prevenir ou retardar a progressão, difusão ou piora de uma doença ou distúrbio, ou de um ou mais  
 5 sintomas dos mesmos. Com frequência, os efeitos benéficos que um indivíduo deriva de um agente profilático e/ou terapêutico não resultam em uma cura da doença ou distúrbio. Neste aspecto, o termo “controlando” engloba tratar um paciente que tinha sofrido da doença particular em uma tentativa para prevenir ou minimizar a recorrência da doença.

10 Como usado aqui, o termo “distúrbio afetivo” inclui depressão, distúrbio de déficit de atenção, distúrbio de déficit de atenção com hiperatividade, condições bipolares e maníacas, e outros. Os termos “distúrbio de déficit de atenção” (ADD) e “distúrbio de déficit de atenção com hiperatividade” (ADHD), ou distúrbio déficit de atenção/hiperatividade  
 15 (AD/HD), são usados aqui de acordo com os significados aceitos, como encontrado em Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4a. ed., American Psychiatric Associação (1997) (DSM-IV™).

Como usado aqui, o termo “um método de tratar depressão” significa alívio dos sintomas de depressão que incluem, mas não são limitados  
 20 a, alterações de humor, sentimentos de tristeza intensa, desespero, retardo mental, perda de concentração, preocupação pessimista, agitação, e auto-depreciação. As alterações físicas também podem ser aliviadas, incluindo insônia, anorexia, perda de peso, energia e libido diminuídos, e ritmo circadiano hormonal anormal.

25 Como usado aqui, o termo “um método de tratar, prevenir ou controlar obesidade ou ganho de peso” significa redução de peso, ou prevenção de ou alívio de ser de sobrepeso, ganhar peso, ou obesidade; todos sendo geralmente devido a um consumo extensivo de alimentos.

Como usado aqui, o termo “a método de tratar, prevenir ou



controlar distúrbios melhorados por inibição de re-absorção de monoamina neuronal “ significa prevenção de ou alívio de sintomas de estados de doença associados com níveis anormais de monoamina neuronal; estes sintomas são reduzidos por meio de uma inibição da re-absorção de monoamina neuronal.

5 Monoaminas, cuja re-absorção é inibida pelos compostos ou composições da presente invenção, incluem, mas não são limitadas a, noradrenalina (ou norepinefrina), serotonina e dopamina. Os distúrbios tratados por inibição da re-absorção de monoamina neuronal incluem, mas não são limitados a, mal de Parkinson e epilepsia.

10 Como usado aqui, o termo “método de tratar, prevenir ou controlar mal de Parkinson” significa prevenção de ou alívio dos sintomas de mal de Parkinson que incluem, mas não são limitados a, incapacidade crescendo lentamente em movimentos com finalidade, tremores, bradiquinesia, rigidez, e um distúrbio postural em humanos.

15 Como usado aqui, o termo “a método para tratar, prevenir ou controlar distúrbios de função cerebral” significa prevenção de ou alívio dos estados de doença associados com distúrbios de função cerebral envolvendo déficits intelectuais que incluem mas não são limitados a, demência senil, demência de tipo de Alzheimer, perda de memória, amnésia/síndrome  
20 amnésica, distúrbios da consciência, coma, diminuição de atenção, distúrbios do sono, mal de Parkinson, Síndrome de Lennox, autismo, síndrome hipercinética e esquizofrenia. Também no limite do significa dos distúrbios de função cerebral estão os distúrbios causados por doenças cerebrovasculares incluindo, mas não limitadas a, infarto cerebral, sangramento cerebral,  
25 arterosclerose cerebral, trombose venosa cerebral, machucados na cabeça, e outros e onde os sintomas incluem distúrbios da consciência, demência senil, coma, diminuição de atenção, distúrbios do sono, e outros.

Os termos “distúrbio obsessivo-compulsivo,” “abuso de substâncias,” “síndrome pré-menstrual,” “ansiedade,” “ distúrbios de

alimentação” e “enxaqueca” são usados aqui em um modo consistente com seus significados aceitos na técnica. Ver, por exemplo, DSM-I V™. Os termos “método de tratar, prevenir ou controlar,” “método de tratar”, “método de prevenir” e “método de controlar” quando usados em conexão com estes

5 distúrbios significam a melhora, prevenção ou alívio dos sintomas e/ou dos efeitos associados com estes distúrbios. Sem ser limitado por qualquer teoria, o tratamento, prevenção ou controle de alguns destes distúrbios podem estar relacionados com a atividade do(g) ingrediente (s) ativo(s) como inibidores de absorção de serotonina.

10 Como usado aqui, o termo “um método de tratar, prevenir ou controlar incontinência” significa prevenção de ou alívio dos sintomas de incontinência incluindo esvaziamento involuntário de fezes ou urina, e pingamento ou vazamento de fezes ou urina que pode ser devido a uma ou mais causas incluindo mas não limitadas a uma patologia alterando o controle

15 do esfíncter, perda de função cognitiva, sobredistensão da bexiga, hiperreflexia e/ou relaxamento uretral involuntário, fraqueza dos músculos associados com a bexiga ou anormalidades neurológicas.

Como usado aqui, e salvo especificado ao contrário, uma “quantidade terapeuticamente efetiva “ de um composto é uma quantidade

20 suficiente para prover um benefício terapêutico no tratamento ou controle de uma doença ou distúrbio, ou para retardar ou minimizar um ou mais sintomas associados com a doença ou distúrbio. Uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto significa uma quantidade de agente terapêutico, sozinho ou em combinação com outras terapias, que provê um benefício

25 terapêutico no tratamento ou controle da doença ou distúrbio. O termo “quantidade terapeuticamente efetiva “ pode englobar uma quantidade que melhora a terapia global, reduz ou evita sintomas ou causa a doença ou distúrbio, ou melhora a eficácia terapêutica de outro agente terapêutico.

Como usado aqui, e salvo especificado ao contrário, uma “

quantidade profilaticamente efetiva “ de um composto é uma quantidade suficiente para evitar uma doença ou distúrbio, ou evitar sua recorrência. Uma quantidade profilaticamente efetiva de um composto significa uma quantidade de agente terapêutico, sozinho ou em combinação com outros agentes, que  
5 provê um benefício profilático na prevenção da doença. O termo “ quantidade profilaticamente efetiva “ pode englobar uma quantidade que melhora a profilaxia global ou melhora a eficácia profilática de outro agente profilático.

O termo “composição” como usado aqui se destina a englobar produto compreendendo os ingredientes especificados (e nas quantidades  
10 especificadas, se indicado) assim como qualquer produto que resulta, direta ou indiretamente, da combinação dos ingredientes especificados nas quantidades especificadas. Por “farmaceuticamente aceitável” significa-se o diluente, excipiente ou veículo deve ser compatível com os outros ingredientes de uma formulação e não deletérios para o recipiente do mesmo.

O termo “ quantidade terapeuticamente e/ou profilaticamente efetiva” refere-se a uma quantidade da forma sólida em questão que irá eliciar a resposta biológica ou médica de um tecido, sistema, animal ou humano que está sendo procurada pelo pesquisador, veterinário, doutor médico ou outro clínico ou que é suficiente para evitar o desenvolvimento ou  
15 para aliviar, em alguma extensão, um ou mais dos sintomas da doença sendo tratada.

O termo “indivíduo” é definido aqui para incluir animais como mamíferos, incluindo, mas não limitados a, primatas (por exemplo, humanos), vacas, ovelhas, cabras, cavalos, cachorros, gatos, coelhos, ratos, camundongos  
25 e outros. Em específicas formas de realização, o indivíduo é um humano.

Em algumas formas de realização, a invenção provê compostos que compreendem (-)-O-desmetilvenlafaxina em uma forma de pró-droga. Pró-drogas do compostos como descritas aqui são formas estruturalmente modificadas do composto que sofrem prontamente alterações

químicas sob condições fisiológicas para prover o composto. Adicionalmente, pró-drogas podem ser convertidas no composto por métodos químicos ou bioquímicos em um meio ex vivo. Por exemplo, pró-drogas podem ser lentamente convertidas em um composto quando colocados em um reservatório de curativo transdérmico com uma enzima apropriada ou reagente químico. Pró-drogas são com frequência utilizáveis, porque, em algumas situações, eles podem ser mais fáceis de administrar do que o composto, ou droga originária. Eles podem, por exemplo, ser biodisponíveis por administração oral enquanto o droga originária não é. A pró-droga também tem solubilidade melhorada em composições farmacêuticas sobre o droga originária. Uma ampla variedade de derivados de pró-droga são conhecidos na técnica, como os que se baseiam em clivagem hidrolítica ou ativação oxidativa da pró-droga. Um exemplo, sem limitação, de uma pró-droga deve ser um composto que é administrado como um carbamato (a “pró-droga”), mas então é metabolicamente hidrolisado para o fenol, a entidade ativa. Os exemplos adicionais incluem derivados de peptidila de um composto.

Em algumas formas de realização, os compostos da presente invenção também podem conter proporções não naturais de isótopos atômicos em um ou mais dos átomos. Por exemplo, o composto pode ser rotulado com isótopos radioativos e/ou não radioativos, como por exemplo deutério ( $^2\text{H}$ ), trítio ( $^3\text{H}$ ), iodo-125 ( $^{125}\text{I}$ ), enxofre-35 ( $^{35}\text{S}$ ), carbono-13 ( $^{13}\text{C}$ ) ou carbono-14 ( $^{14}\text{C}$ ). Os compostos radiorrotulados são utilizáveis como agentes terapêuticos, por exemplo, agentes terapêuticos para câncer, reagentes de pesquisa, por exemplo, reagentes de teste de ligação e agentes diagnósticos por exemplo, agentes formadores de imagem in vivo. Todas as variações isotópicas do composto da presente invenção, sejam radioativos ou não, se destinam a estar englobadas no limite do escopo da presente invenção.

## 5.2 FORMAS DE REALIZAÇÃO DA INVENÇÃO

Em algumas formas de realização, a presente invenção é dirigida a formas sólidas compreendendo (-)-O-desmetilvenlafaxina estereomericamente pura e seus sais, incluindo formas solvatadas e hidratadas dos mesmos, e formas amorfas, e composições compreendendo as formas sólidas sozinhas ou em combinação com outros ingredientes ativos, métodos de seu uso no tratamento, prevenção e/ou controle de condições e distúrbios incluindo, mas não limitados a, distúrbios afetivos como depressão, distúrbios bipolares e maníacos, distúrbio de déficit de atenção, distúrbio de déficit de atenção com hiperatividade, distúrbios de ansiedade, distúrbio de pânico, distúrbio de ansiedade social, distúrbio de estresse pós-traumático, distúrbio disfórico pré-menstrual, distúrbio de personalidade limite, fibromialgia, agorafobia, distúrbio compulsivo obsessivo, anorexia e bulimia nervosa, obesidade, ganho de peso, síndrome de Gilles de la Tourette, síndrome de Shy-Drager, mal de Alzheimer, mal de Parkinson, epilepsia, narcolepsia, parar de fumar, ânsia por drogas, disfunção sexual mediada neuralmente, dor, incluindo dor crônica e neuropática, distúrbios de função cerebral, demência senil, perda de memória, amnésia/síndrome amnésica; distúrbios da consciência, coma, distúrbios do sono, Síndrome de Lennox, autismo, síndrome hiperkinética, esquizofrenia, enxaqueca, obesidade e ganho de peso, incontinência, síndrome de fadiga crônica, apnéia do sono, sintomas vasomotores da menopausa como calores, distúrbios melhorados por inibição de absorção de monoamina neuronal, distúrbios relacionados, e os distúrbios mentais descritos em American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4a. edição (DSM-IV). Apesar de não se destinar a ser limitado por qualquer teoria em particular, as propriedades de estabilidade ao armazenamento, compressibilidade, densidade ou dissolução das formas sólidas são benéficas para a fabricação, formulação e bio-disponibilidade da presente invenção.

Em uma forma de realização, a condição ou distúrbio é um distúrbio afetivo. Em outra forma de realização, a condição ou distúrbio é depressão. Em outra forma de realização, a condição ou distúrbio é um distúrbio de ansiedade. Em outra forma de realização, a condição ou distúrbio é um distúrbio de função cerebral. Em outra forma de realização, a condição ou distúrbio é fibromialgia. Em outra forma de realização, a condição ou distúrbio é dor. Em outra forma de realização, a condição ou distúrbio é dor neuropática.

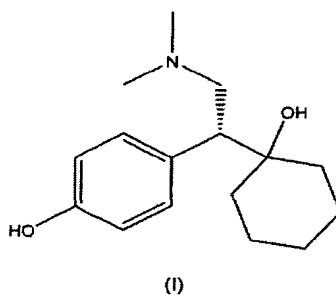
Em algumas formas de realização, formas sólidas da invenção são as que são caracterizadas por propriedades físicas, por exemplo, estabilidade, solubilidade e taxa de dissolução, apropriadas para as formas de dosagem clínicas e terapêuticas. Algumas formas sólidas da invenção são caracterizadas por propriedades físicas, por exemplo, morfologia do cristal, compressibilidade e dureza apropriadas para a fabricação de uma forma sólida de dosagem. Estas propriedades podem ser determinadas usando técnicas como difração de raio-X, microscopia, espectroscopia IR e análise térmica, como descrito aqui e bem conhecido na técnica.

#### 5.2.1 Sais de (-)-O-desmetilvenlafaxina estereomericamente pura

Em uma forma de realização, a presente invenção provê sais de (-)-O-desmetilvenlafaxina farmaceuticamente aceitáveis particulares tendo utilidade para o tratamento, prevenção ou controle of condições e distúrbios incluindo, mas não limitados a, distúrbios afetivos como depressão, distúrbios bipolares e maníacos, distúrbio de déficit de atenção, distúrbio de déficit de atenção com hiperatividade, distúrbios de ansiedade, distúrbio de pânico, distúrbio de ansiedade social, distúrbio de estresse pós-traumático, distúrbio disfórico pré-menstrual, distúrbio de personalidade limite, fibromialgia, agorafobia, distúrbio compulsivo obsessivo, anorexia e bulimia nervosa, obesidade, ganho de peso, síndrome de Gilles de la Tourette, síndrome de

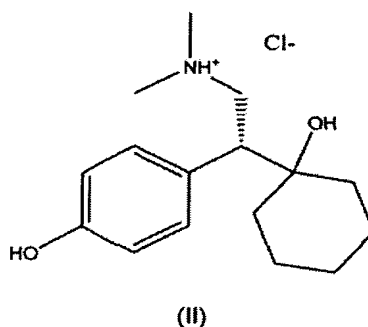
Shy-Drager, mal de Alzheimer, mal de Parkinson, epilepsia, narcolepsia, parar de fumar, ânsia por drogas, disfunção sexual mediada neuralmente, dor, incluindo dor crônica e neuropática, distúrbios de função cerebral, demência senil, perda de memória, amnésia/síndrome amnésica; distúrbios da  
 5 consciência, coma, distúrbios do sono, Síndrome de Lennox, autismo, síndrome hiperkinética, esquizofrenia, enxaqueca, obesidade e ganho de peso, incontinência, síndrome de fadiga crônica, apnéia do sono, sintomas vasomotores da menopausa como calores, distúrbios melhorados por inibição de absorção de monoamina neuronal, distúrbios relacionados, e os distúrbios  
 10 mentais descritos em American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4a. edição (DSM-IV).

Em algumas formas de realização, a presente invenção provê sais cloridrato of estereomericamente puro (-)-O-desmetilvenlafaxina. Como mostrado acima (-)-O-desmetilvenlafaxina tem a fórmula geral (I):



15 Nos sais cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina, o ácido é de acordo com fórmula HCl.

Um sal de ácido clorídrico de (-)-O-desmetilvenlafaxina preferido é o sal de ácido monoclорídrico, provido pela fórmula (II):



Cada sal da invenção pode ser feito a partir de uma preparação de (-)-O-desmetilvenlafaxina estereomericamente pura ou de um sal de adição de (-)-O-desmetilvenlafaxina. (-)-O-desmetilvenlafaxina pode ser sintetizada ou obtida de acordo com qualquer método evidente para o versado na técnica.

5 Em formas de realização preferidas, (-)-O-desmetilvenlafaxina é preparada de acordo com métodos descritos em detalhes nos exemplos abaixo, na patente U.S. Nos. 6.342.533 B1, 6.441.048 B1 e 6.911.479 B2, todas sendo aqui incorporadas por referência em sua totalidade.

10 Em algumas formas de realização, (-)-O-desmetilvenlafaxina preparada por qualquer método pode ser contatada com um ácido apropriado, seja simples ou em um solvente apropriado, para dar os sais da invenção. Por exemplo, (-)-O-desmetilvenlafaxina pode ser contatada com ácido clorídrico para dar os sais cloridrato da invenção.

15 Em algumas formas de realização, um sal de adição de (-)-O-desmetilvenlafaxina preparado por qualquer método conhecido na técnica pode ser contatado com um ácido apropriado, seja simples ou em um solvente apropriado, para dar os sais da invenção. Por exemplo, sal de ácido (-)-O-desmetilvenlafaxina ciclohexilfenilglicólico pode ser contatado com ácido clorídrico para dar os sais cloridrato da invenção.

20 Como mostrado abaixo, algumas formas compreendendo o sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina demonstram propriedades superiores de estabilidade, solubilidade e de higroscopicidade em comparação com outras formas compreendendo (-)-O-desmetilvenlafaxina.

25 5.2.2 Formas sólidas compreendendo (-)-O-desmetilvenlafaxina estereomericamente pura e seus sais

A presente invenção também provê formas cristalinas compreendendo (-)-O-desmetilvenlafaxina estereomericamente pura e seus sais, tendo particular utilidade para o tratamento, prevenção ou controle de condições e distúrbios incluindo, mas não limitados a, distúrbios afetivos



como depressão, distúrbios bipolares e maníacos, distúrbio de déficit de atenção, distúrbio de déficit de atenção com hiperatividade, distúrbios de ansiedade, distúrbio de pânico, distúrbio de ansiedade social, distúrbio de estresse pós-traumático, distúrbio disfórico pré-menstrual, distúrbio de

5 personalidade limite, fibromialgia, agorafobia, distúrbio compulsivo obsessivo, anorexia e bulimia nervosa, obesidade, ganho de peso, síndrome de Gilles de la Tourette, síndrome de Shy-Drager, mal de Alzheimer, mal de Parkinson, epilepsia, narcolepsia, parar de fumar, ânsia por drogas, disfunção sexual mediada neuralmente, dor, incluindo dor crônica e neuropática,

10 distúrbios de função cerebral, demência senil, perda de memória, amnésia/síndrome amnésica; distúrbios da consciência, coma, distúrbios do sono, Síndrome de Lennox, autismo, síndrome hiperkinética, esquizofrenia, enxaqueca, obesidade e ganho de peso, incontinência, síndrome de fadiga crônica, apnéia do sono, sintomas vasomotores da menopausa como calores,

15 distúrbios melhorados por inibição de absorção de monoamina neuronal, distúrbios relacionados, e os distúrbios mentais descritos em American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4a. edição (DSM-IV). Em algumas formas de realização, as formas sólidas da invenção são formas cristalinas compreendendo o sal cloridrato de

20 (-)-O-desmetilvenlafaxina descrito acima.

Em algumas formas de realização, formas cristalinas da invenção pode ser feitas a partir da preparação de (-)-O-desmetilvenlafaxina. Por exemplo, um sal de (-)-O-desmetilvenlafaxina pode ser dissolvido e então cristalizado para dar formas cristalinas da invenção. Em formas de realização

25 da invenção particulares, um sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina pode ser cristalizado de misturas de solvente particulares, como as descritas abaixo, para dar as formas cristalinas da invenção.

Em uma forma de realização, a presente invenção provê Forma A, uma forma cristalina de um sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina ((-

-1-[2-(dimetilamino)-1-(4-hidroxifenil)etil]ciclohexanol). Em formas de realização particulares, Forma A é uma forma cristalina do sal monoclórato de (-)-O-desmetilvenlafaxina. Em algumas formas de realização, uma amostra de uma forma cristalina de Forma 1 do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina tem um teor de água na faixa entre cerca de 4% e cerca de 8% da massa total da amostra. Em algumas formas de realização, Forma A tem um teor de água de cerca de 6 % da massa total da amostra, que é igual a cerca de um equivalente molar de água por mol de (-)-O-desmetilvenlafaxina. Em algumas formas de realização, quando examinada por titulação de Karl Fisher de acordo com métodos como descrito aqui, Forma A tem um teor de água de cerca de 5.7% por massa. Em outras formas de realização, Forma A tem um termograma de análise gravimétrica térmica similar ao de FIG. 1. Em algumas formas de realização, quando examinada por análise gravimétrica térmica de acordo com métodos como descrito aqui, Forma A tem uma perda de peso correspondendo a cerca de 5,6% da massa total da amostra ocorrendo entre cerca de 25 e cerca de 110°C. Em algumas formas de realização, Forma A tem um termograma de calorimetria de varredura diferencial similar ao de FIG. 2. Em algumas formas de realização, quando examinada por calorimetria de varredura diferencial de acordo com métodos como descrito aqui, Forma A tem uma endoterma com uma temperatura de início em cerca de 93°C. Em algumas formas de realização, a forma cristalina de Forma 1 do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina tem um padrão de difração de pó de raio-X similar ao de FIG. 3 usando radiação Cu K $\alpha$ . Em algumas formas de realização, a forma cristalina de Forma 1 do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina tem um padrão de difração de pó de raio-X similar ao de FIG. 8, que foi simulado para radiação Cu K $\alpha$  usando dados estruturais de difração de raios-X por cristal único obtidos em Forma A. Em algumas formas de realização, particular forma cristalina de Forma 1s da invenção tem picos de padrão de difração de pó de raio-X principais em cerca de 12.7, 14,5,

19,1, 21,4, 23,0, 25,5, 27,3 °2θ usando radiação Cu Kα. Em algumas formas de realização, a forma cristalina de Forma 1 da invenção tem picos de padrão de difração de pó de raio-X principais em uma, duas, três, quatro, cinco, seis ou sete das posições de padrão de difração de pó de raio-X de cerca de 12.7, 14,5, 19,1, 21,4, 23,0, 25,5, 27,3 °2θ usando radiação Cu Kα. Em algumas formas de realização, a forma cristalina de Forma 1 da invenção tem tanto um teor de água de cerca de 5.7 % da massa total da amostra como picos de padrão de difração de pó de raio-X em uma, duas, três, quatro, cinco, seis ou sete das posições de padrão de difração de pó de raio-X de cerca de 12.7, 14,5, 19,1, 21,4, 23,0, 25,5, 27,3 °2θ usando radiação Cu Kα. Em algumas formas de realização da invenção, Forma A tem um espectro de infravermelho similar ao de FIG. 4. Em algumas formas de realização da invenção, Forma A tem um espectro de Raman similar ao de FIG. 5. Em algumas formas de realização, quando analisada em aproximadamente 150 K de acordo com método capaz de determinar parâmetros de célula unitária, por exemplo difração de raios-X por cristal único, Forma A tem os seguintes parâmetros de célula unitária aproximados: a = 6,78 Å; b = 9,29 Å; c = 27,65 Å; α = 90°; β = 90°; γ = 90°; V = 1741,39 Å<sup>3</sup>. Em algumas formas de realização, Forma A cristaliza em grupo espacial P2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>.

Sem ser limitado por uma teoria em particular, verificou-se que a forma cristalina de Forma 1 do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina tem excelentes propriedades de higroscopicidade. Por exemplo, sem ser limitado por uma teoria em particular, quando examinada por sorção de vapor dinâmica de acordo com métodos como descrito aqui, Forma A ganha <1% em massa quando do aumento da amostra de 5% a 90% umidade relativa. Além disso, o ganho de massa de Forma A como uma função de umidade relativa é reversível, de modo que, por exemplo, a amostra perde cerca de 1% em massa quando da diminuição de 90% a 5% de umidade relativa. Em algumas formas de realização, a forma cristalina de Forma 1

provida aqui tem uma isoterma de sorção de umidade similar à da FIG. 6.

Além disso, sem ser limitado por uma teoria em particular, verificou-se que a forma cristalina de Forma 1 do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina também tem propriedades excelentes de estabilidade.

5                    Forma A do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina pode ser feita por qualquer método de fabricação de Forma A evidente para o versado na técnica com base nos ensinamentos aqui. Em algumas formas de realização, Forma A pode ser preparada por cristalização do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina a partir de um sistema solvente contendo um ou  
10                    mais solventes, como, mas não limitados a, água, acetona, acetonitrila, etanol, isopropanol, metanol, metil etil cetona, éter metil t-butílico, heptano, hexanos tolueno e suas misturas. Em algumas formas de realização, Forma A pode ser obtida por conversão da forma cristalina de outra forma cristalina ou amorfa de sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina, por exemplo, via um processo  
15                    de conversão mediado por solvente e/ou mediado por água.

                    Em outra forma de realização, a presente invenção provê Forma B, uma forma cristalina do sal monoclórato de (-)-O-desmetilvenlafaxina que contém o solvente tetrahydrofurano (THF) no retículo cristalino. Em uma certa forma de realização, o THF está presente na relação  
20                    aproximada de 0,25 equivalentes molares de THF por mol do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina. Em termos de massa, isto é igual a um teor de THF de aproximadamente 6% da massa total de uma amostra de Forma B. Em uma certa forma de realização, o teor de THF de Forma B está na faixa de cerca de 4% a cerca de 8% da massa total da amostra de Forma B. Em  
25                    algumas formas de realização, Forma B tem um termograma de análise gravimétrica térmica similar ao de FIG. 9. Em algumas formas de realização, quando examinada por análise gravimétrica térmica de acordo com métodos como descrito aqui, Forma B tem uma perda de peso correspondendo a cerca de 5.7% da massa total da amostra ocorrendo entre cerca de 25 e cerca de

180°C. Em algumas formas de realização, a forma cristalina de Forma B tem um termograma de calorimetria de varredura diferencial similar ao de FIG. 10. Em algumas formas de realização, quando examinada por calorimetria de varredura diferencial de acordo com métodos como descrito aqui, Forma B tem uma endoterma com uma temperatura de início de cerca de 176°C e outra endoterma com uma temperatura de início de cerca de 199°C. Em algumas formas de realização, Forma B tem uma endoterma adicional com uma temperatura de pico de cerca de 160°C. Em algumas formas de realização, a forma cristalina de Forma B do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina tem um padrão de difração de pó de raio-X similar ao de FIG. 11 usando radiação Cu K $\alpha$ . Em algumas formas de realização, formas cristalinas de Forma B da invenção tem picos de padrão de difração de pó de raio-X em cerca de 13,1, 14,7, 18,8, 21,1, 24,2, 26,3, 29,4 °2 $\theta$  usando radiação Cu K $\alpha$ . Em algumas formas de realização, a forma cristalina de Forma B da invenção tem picos de padrão de difração de pó de raio-X em uma, duas, três, quatro, cinco, seis ou sete das posições de padrão de difração de pó de raio-X de cerca de 13,1, 14,7, 18,8, 21,1, 24,2, 26,3, 29,4 °2 $\theta$  usando radiação Cu K $\alpha$ . Em algumas formas de realização, a forma cristalina de Forma B da invenção tem ambos um teor de THF de cerca de 6% da massa total da amostra e picos de padrão de difração de pó de raio-X em uma, duas, três, quatro, cinco, seis ou sete das posições de padrão de difração de pó de raio-X de cerca de 13,1, 14,7, 18,8, 21,1, 24,2, 26,3, 29,4 °2  $\theta$  usando radiação Cu K $\alpha$ . Em algumas formas de realização, a Forma B tem um espectro de infravermelho similar ao de FIG. 12. Em algumas formas de realização, a forma cristalina de Forma B da invenção tem um espectro de Raman similar ao de FIG. 13. Em uma certa forma de realização da invenção, Forma B tem uma isoterma de sorção de vapor dinâmica similar à de FIG. 14. Em algumas formas de realização, quando examinada por sorção de vapor dinâmica de acordo com métodos como descrito aqui, Forma B demonstra um ganho em massa de cerca de 25%

quando aumentado de 5% a 95% umidade relativa, seguido por uma perda em massa de cerca de 26% quando diminuída de 95% a 5% umidade relativa.

Forma B do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina pode ser feita por qualquer método de fabricação de Forma B evidente para o  
5 versado na técnica com base nos ensinamentos aqui. Em algumas formas de realização, Forma B pode ser preparada por cristalização a partir de soluções do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina em THF.

Em outra forma de realização, a presente invenção provê  
Forma C, uma forma cristalina do sal monocloridrato de (-)-O-  
10 desmetilvenlafaxina que contém uma ou mais dos solventes acetato de etila, éter etílico e água no retículo cristalino. Em uma forma de realização particular, acetato de etila está presente na relação aproximada de 0,2 equivalentes molares de acetato de etila por mol do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina. Em termos de massa, isto se iguala a um teor de acetato  
15 de etila de aproximadamente 6% da massa total de uma amostra de Forma C. Em uma particular forma de realização, éter etílico está presente na relação aproximada de 0,2 equivalentes molares de éter etílico por mol do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina. Em termos de massa, isto se iguala a um teor de éter etílico de aproximadamente 5% da massa total de uma  
20 amostra de Forma C. Em uma particular forma de realização, o teor combinado de acetato de etila, éter etílico e água está na faixa de cerca de 3% a cerca de 8% da massa total da amostra de Forma C. Em algumas formas de realização, Forma C tem um termograma de análise gravimétrica térmica similar ao de FIG. 15. Em algumas formas de realização, quando examinada  
25 por análise gravimétrica térmica de acordo com métodos como descrito aqui, Forma C tem uma perda de peso correspondendo a cerca de 5,1% da massa total da amostra ocorrendo entre cerca de 25 e cerca de 110°C. Em algumas formas de realização, a forma cristalina de Forma C tem um termograma de calorimetria de varredura diferencial similar ao de FIG. 16. Em algumas

formas de realização, quando examinada por calorimetria de varredura diferencial de acordo com métodos como descrito aqui, Forma C tem uma endoterma com uma temperatura de início de cerca de 84°C, outra endoterma com uma temperatura de pico em cerca de 136°C, e outra endoterma com uma temperatura de início em cerca de 167°C. Em algumas formas de realização, a forma cristalina de Forma C do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina tem um padrão de difração de pó de raio-X similar ao de FIG. 17 usando radiação Cu K $\alpha$ . Particulares formas cristalinas de Forma C da invenção têm picos de padrão de difração de pó de raio-X em cerca de 5,8, 11,7, 14,7, 18,8, 21,0, 21,2 °2 $\theta$  usando  $\alpha$  radiação. Em algumas formas de realização, a forma cristalina de Forma C da invenção tem picos de padrão de difração de pó de raio-X em uma, duas, três, quatro, cinco ou seis das posições de padrão de difração de pó de raio-X de cerca de 5,8, 11,7, 14,7, 18,8, 21,0, 21,2 °2 $\theta$  usando radiação Cu K $\alpha$ . Em algumas formas de realização, a forma cristalina de Forma C da invenção tem um teor combinado de acetato de etila, éter etílico e água quantidade estando entre cerca de 3% e cerca de 8% da massa total da amostra e picos de padrão de difração de pó de raio-X em uma, duas, três, quatro, cinco ou seis das posições de padrão de difração de pó de raio-X de cerca de 5,8, 11,7, 14,7, 18,8, 21,0, 21,2 °2 $\theta$  usando radiação Cu K $\alpha$ . Em algumas formas de realização, a forma cristalina de Forma C tem um espectro de infravermelho similar ao de FIG. 18. Em algumas formas de realização, a forma cristalina de Forma C da invenção tem um espectro de Raman similar ao de FIG. 19. Em algumas formas de realização da invenção, Forma C tem uma isoterma de sorção de vapor dinâmica similar à de FIG. 20. Em algumas formas de realização, quando examinada por sorção de vapor dinâmica de acordo com métodos como descrito aqui, Forma C demonstra um ganho em massa de cerca de 27% quando aumentado de 5% a 95% umidade relativa, seguido por uma perda em massa de cerca de 27% quando diminuída de 95% a 5% umidade relativa.

Forma C do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina pode ser feita por qualquer método de fabricação de Forma C evidente para o versado na técnica com base nos ensinamentos aqui. Em algumas formas de realização, Forma C pode ser preparada por cristalização a partir de soluções do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina in acetato de etila, éter etílico, água, uma mistura de dois ou mais destes solventes, ou outros.

Em outra forma de realização, a presente invenção provê Forma D, uma forma cristalina do sal monocloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina que contém álcool isopropílico (IPA) e/ou água no retículo cristalino. Em uma forma de realização da invenção, uma amostra de uma forma cristalina de Forma D do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina tem um IPA e teor de água combinados na faixa entre cerca de 2% e cerca de 8% da massa total da amostra. Em algumas formas de realização, a forma cristalina de Forma D tem um termograma de análise gravimétrica térmica similar ao de FIG. 21, Em algumas formas de realização, quando examinada por análise gravimétrica térmica de acordo com métodos como descrito aqui, Forma D tem uma perda de peso correspondendo a cerca de 5,6% da massa total da amostra ocorrendo na faixa de cerca de 25 a cerca de 150°C. Em algumas formas de realização, a forma cristalina de Forma D tem um termograma de calorimetria de varredura diferencial similar ao de FIG. 22. Em algumas formas de realização, quando examinada por calorimetria de varredura diferencial de acordo com métodos como descrito aqui, Forma D tem uma endoterma com uma temperatura de início em cerca de 85°C. Em algumas formas de realização, a forma cristalina de Forma D do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina tem um padrão de difração de pó de raio-X similar ao de FIG. 23 usando radiação Cu K $\alpha$ . Particular Forma D formas cristalinas da invenção tem picos de padrão de difração de pó de raio-X em cerca de 2,4, 5,7, 6,0, 15,9, 19,1, 19,8, 20,3 °2 $\theta$  usando radiação Cu K $\alpha$ . Em algumas formas de realização, a forma cristalina de Forma D da invenção



tem pico de difração de pó de raios-X principal em uma, duas, três, quatro, cinco, seis ou sete das posições de padrão de difração de pó de raio-X de cerca de 2.4, 5.7, 6,0, 15.9, 19,1, 19,8, 20,3 °2θ usando radiação Cu Kα. Em algumas formas de realização, a forma cristalina de Forma D da invenção tem

5 tanto um IPA como teor de água combinados na faixa entre cerca de 2% e cerca de 8% da massa total da amostra e pico de difração de pó de raios-X principal em uma, duas, três, quatro, cinco, seis ou sete das posições de padrão de difração de pó de raio-X de cerca de 2.4, 5.7, 6,0, 15.9, 19,1, 19,8, 20,3 °2θ usando radiação Cu Kα.

10 Forma D do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina pode ser feita por qualquer método de fabricação de Forma D evidente para o versado na técnica com base nos ensinamentos aqui. Em algumas formas de realização, Forma D pode ser preparada por cristalização a partir de soluções do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina em IPA.

15 Em uma forma de realização, a presente invenção provê Forma E, uma forma cristalina do sal monocloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina que contém éter metil t-butilico (MTBE) e/ou água no retículo cristalino. Em uma forma de realização da invenção, uma amostra de uma forma cristalina de Forma E do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina tem um MTBE e

20 teor de água combinados na faixa entre cerca de 4% e cerca de 10% da massa total da amostra. Em algumas formas de realização, a forma cristalina de Forma E tem um teor de MTBE de cerca de 6% da massa total da amostra, que é igual a cerca de 0,2 equivalente molar de MTBE por mol de (-)-O-desmetilvenlafaxina. Em algumas formas de realização, Forma E tem um

25 termograma de análise gravimétrica térmica similar ao de FIG. 24. Em algumas formas de realização, quando examinada por análise gravimétrica térmica de acordo com métodos como descrito aqui, Forma E tem uma perda de peso correspondendo a cerca de 5.9% da massa total da amostra ocorrendo na faixa de cerca de 25 a cerca de 180°C. Em algumas formas de realização,

Forma E tem um termograma de calorimetria de varredura diferencial similar ao de FIG. 25. Em algumas formas de realização, quando examinada por calorimetria de varredura diferencial de acordo com métodos como descrito aqui, Forma E tem uma endoterma com uma temperatura de início em cerca de 93°C, seguido por uma endoterma com uma temperatura de início em cerca de 167°C. Em algumas formas de realização, a forma cristalina de Forma E do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina tem um padrão de difração de pó de raio-X similar ao de FIG. 26 usando radiação Cu K $\alpha$ . Particular Forma E formas cristalinas da invenção tem picos de padrão de difração de pó de raio-X em cerca de 5,8, 11,9, 13,0, 14,4, 18,5, 20,9 °2 $\theta$  usando radiação Cu K $\alpha$ . Em algumas formas de realização, a forma cristalina de Forma E da invenção tem pico de difração de pó de raios-X principal em uma, duas, três, quatro, cinco ou seis das posições de padrão de difração de pó de raio-X de cerca de 5,8, 11,9, 13,0, 14,4, 18,5, 20,9 °2 $\theta$  usando radiação Cu K $\alpha$ . Em algumas formas de realização, a forma cristalina de Forma E da invenção tem tanto um teor de solvente na faixa entre cerca de 4% e cerca de 10% da massa total da amostra e pico de difração de pó de raios-X principal em uma, duas, três, quatro, cinco ou seis das posições de padrão de difração de pó de raio-X de cerca de 5,8, 11,9, 13,0, 14,4, 18,5, 20,9 °2 $\theta$  usando radiação Cu K $\alpha$ . Em algumas formas de realização, a forma cristalina de Forma E da invenção tem um espectro de infravermelho similar ao de FIG. 27. Em algumas formas de realização, a forma cristalina de Forma E da invenção tem um espectro de Raman similar ao de FIG. 28. Em algumas formas de realização da invenção, Forma E tem uma isoterma de sorção de vapor dinâmica similar à de FIG. 29. Em algumas formas de realização, quando examinada por sorção de vapor dinâmica de acordo com métodos como descrito aqui, Forma E demonstra um claro ganho em massa de cerca de 4,7% quando aumentado de 5% a 95% umidade relativa, seguido por uma perda em massa de cerca de 5,8% quando diminuída de 95% a 5% umidade

relativa.

Forma E do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina pode ser feita por qualquer método de fabricação de Forma E evidente para o versado na técnica com base nos ensinamentos aqui. Em algumas formas de realização, Forma E pode ser preparada pela dissolução de uma forma sólida compreendendo o sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina em um solvente ou mistura de solvente contendo, por exemplo, metanol e água, seguido por subsequente cristalização ocasionada pela adição de um anti-solvente, como éter metil t-butílico.

Em uma forma de realização, a presente invenção provê Forma F, uma forma cristalina de hidrato do sal monocloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina. Em uma forma de realização da invenção, uma amostra de uma forma cristalina de Forma F do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina tem um teor de água na faixa entre cerca de 4% e cerca de 8% da massa total da amostra. Em algumas formas de realização, a forma cristalina de Forma F tem um teor de água de cerca de 6% da massa total da amostra, que é igual a cerca de um equivalente molar de água por mol de (-)-O-desmetilvenlafaxina. Em algumas formas de realização da invenção, Forma F tem um termograma de análise gravimétrica térmica similar ao de FIG. 30. Em algumas formas de realização, quando examinada por análise gravimétrica térmica de acordo com métodos como descrito aqui, Forma F tem uma perda de peso correspondendo a cerca de 5,8% da massa total da amostra ocorrendo na faixa de cerca de 25 a cerca de 125°C. Em algumas formas de realização da invenção, Forma F tem um termograma de calorimetria de varredura diferencial similar ao de FIG. 31. Em algumas formas de realização, quando examinada por calorimetria de varredura diferencial de acordo com métodos como descrito aqui, Forma F tem uma endoterma com uma temperatura de início em cerca de 89°C. Em algumas formas de realização, a forma cristalina de Forma F do sal cloridrato de (-)-O-

desmetilvenlafaxina tem um padrão de difração de pó de raio-X similar ao de FIG. 32. Em algumas formas de realização, a forma cristalina de Forma F do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina tem um padrão de difração de pó de raio-X similar ao de FIG. 33, que foi simulado para radiação Cu K $\alpha$  usando dados estruturais de difração de raio-X de cristal único obtidos em Forma F. As formas cristalinas de Forma F particulares da invenção tem picos de padrão de difração de pó de raio-X em cerca de 14,4, 16,0, 17,4, 19,0, 25,5, 26,8 °2 $\theta$  usando radiação Cu K $\alpha$ . Em algumas formas de realização, a forma cristalina de Forma F da invenção tem pico de difração de pó de raios-X principal em uma, duas, três, quatro, cinco ou seis das posições de padrão de difração de pó de raio-X de cerca de 14,4, 16,0, 17,4, 19,0, 25,5, 26,8 °2 $\theta$  usando radiação Cu K $\alpha$ . Em algumas formas de realização, a forma cristalina de Forma F da invenção tem tanto um teor de água de cerca de 6% da massa total da amostra e pico de difração de pó de raios-X principal em uma, duas, três, quatro, cinco ou seis das posições de padrão de difração de pó de raio-X de cerca de 14,4, 16,0, 17,4, 19,0, 25,5, 26,8 °2 $\theta$  usando radiação Cu K $\alpha$ . Em algumas formas de realização, a forma cristalina de Forma F da invenção tem um espectro de infravermelho similar ao de FIG. 34. Em algumas formas de realização, a forma cristalina de Forma F da invenção tem um espectro de Raman similar ao de FIG. 35. Em algumas formas de realização da invenção, Forma F tem uma isoterma de sorção de vapor dinâmica similar à de FIG. 36. Em algumas formas de realização, quando examinada por sorção de vapor dinâmica de acordo com métodos como descrito aqui, Forma F demonstra um ganho em massa de cerca de 32% quando aumentado de 5% a 95% umidade relativa, seguido por uma perda em massa de cerca de 33% quando diminuída de 95% a 5% umidade relativa. Em algumas formas de realização, quando analisada em aproximadamente 173 K de acordo com método capaz de determinar parâmetros de célula unitária, por exemplo difração de raios-X por cristal único, Forma F tem os seguintes parâmetros de célula unitária

aproximados:  $a = 9,29 \text{ \AA}$ ;  $b = 6,82 \text{ \AA}$ ;  $c = 13,91 \text{ \AA}$ ;  $\alpha = 90^\circ$ ;  $\beta = 92,58^\circ$ ;  $\gamma = 90^\circ$ ;  $V = 879,95 \text{ \AA}^3$ . Em algumas formas de realização, Forma F cristaliza em grupo espacial P1.

Forma F do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina pode ser feita por qualquer método de fabricação de Forma F evidente para o versado na técnica com base nos ensinamentos aqui. Em algumas formas de realização, Forma F pode ser preparada pela dissolução de uma forma sólida compreendendo o sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina em uma mistura de solventes contendo, por exemplo, metanol e água, seguido por subsequente cristalização ocasionada pela adição de um anti-solvente, como éter metil t-butílico.

Em uma forma de realização, a presente invenção provê Forma G, uma forma cristalina do sal monocloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina. Em uma forma de realização da invenção, uma amostra de uma forma cristalina de Forma G do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina tem um teor de água na faixa entre 0% e 6% da massa total da amostra. Em algumas formas de realização, a forma cristalina de Forma G tem um teor de água de cerca de 3% da massa total da amostra, que é igual a cerca de a meio-equivalente molar de água por mol de (-)-O-desmetilvenlafaxina. Em algumas formas de realização, Forma G tem um termograma de análise gravimétrica térmica similar ao de FIG. 38. Em algumas formas de realização, quando examinada por análise gravimétrica térmica de acordo com métodos como descrito aqui, Forma G tem uma perda de peso correspondendo a cerca de 3.0% da massa total da amostra ocorrendo na faixa de cerca de 25 a cerca de 125°C. Em algumas formas de realização, Forma G tem um termograma de calorimetria de varredura diferencial similar ao de FIG. 39. Em algumas formas de realização, quando examinada por calorimetria de varredura diferencial de acordo com métodos como descrito aqui, Forma G tem uma endoterma com uma temperatura de início de cerca de 91°C. Em algumas

formas de realização, a forma cristalina de Forma G do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina tem um padrão de difração de pó de raio-X similar ao de FIG. 40 usando radiação Cu K $\alpha$ . Particular Forma G formas cristalinas da invenção tem característica padrão de difração de pó de raio-X em cerca de 12.6, 15,1, 16.7, 18,8, 21,0, 25.3 °2 $\theta$  usando radiação Cu K $\alpha$ . Em algumas formas de realização, a forma cristalina de Forma G da invenção tem pico de difração de pó de raios-X principal em uma, duas, três, quatro, cinco ou seis das posições de padrão de difração de pó de raio-X de cerca de 12.6, 15,1, 16.7, 18,8, 21,0, 25.3 °2 $\theta$  usando radiação Cu K $\alpha$ . Em algumas formas de realização, a forma cristalina de Forma G da invenção tem ambos um teor de água de cerca de 0 to 6% da massa total da amostra e pico de difração de pó de raios-X principal em uma, duas, três, quatro, cinco ou seis das posições de padrão de difração de pó de raio-X de cerca de 12.6, 15,1, 16.7, 18,8, 21,0, 25.3 °2 $\theta$  usando radiação Cu K $\alpha$ . Em algumas formas de realização da invenção, Forma G tem uma isoterma de sorção de vapor dinâmica similar à de FIG. 41. Em algumas formas de realização, quando examinada por sorção de vapor dinâmica de acordo com métodos como descrito aqui, Forma G demonstra um ganho em massa de cerca de 3% quando aumentado de 5% a 90% umidade relativa. Em algumas formas de realização, quando examinada por sorção de vapor dinâmica de acordo com métodos como descrito aqui, Forma G demonstra um ganho em massa de cerca de 23% quando aumentado de 5% a 95% umidade relativa, e uma perda em massa de cerca de 22% quando diminuída de 95% a 5% umidade relativa.

Forma G do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina pode ser feita por qualquer método de fabricação de Forma G evidente para o versado na técnica com base nos ensinamentos aqui. Em algumas formas de realização, Forma G é preparada por secagem da forma cristalina de Forma 1 desta invenção, descrita acima e nos exemplos abaixo, sobre um agente de secagem apropriado, como, por exemplo, P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

Em outra forma de realização, a presente invenção provê Forma H, uma forma cristalina do sal monoclórato de (-)-O-desmetilvenlafaxina que contém o solvente acetona no retículo cristalino. Em uma forma de realização particular, a acetona está presente na relação aproximada de 0,2 equivalentes molares de acetona por mol do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina. Em termos de massa, isto se iguala a um teor de acetona de aproximadamente 4% da massa total de uma amostra de Forma H. Em uma certa forma de realização, o teor de acetona de Forma H está na faixa de cerca de 2% a cerca de 6% da massa total da amostra de Forma H. Em algumas formas de realização, Forma H tem um termograma de análise gravimétrica térmica similar ao de FIG. 42. Em algumas formas de realização, quando examinada por análise gravimétrica térmica de acordo com métodos como descrito aqui, Forma H tem uma perda de peso correspondendo a cerca de 3.7% da massa total da amostra ocorrendo entre cerca de 25 e cerca de 180°C. Em algumas formas de realização, a forma cristalina de Forma H tem um termograma de calorimetria de varredura diferencial similar ao de FIG. 43. Em algumas formas de realização, quando examinada por calorimetria de varredura diferencial de acordo com métodos como descrito aqui, Forma H tem uma endoterma com uma temperatura de pico em cerca de 180°C. Em algumas formas de realização, Forma H tem uma endoterma adicional com uma temperatura de pico em cerca de 154°C. Em algumas formas de realização, a forma cristalina de Forma H do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina tem um padrão de difração de pó de raio-X similar ao de FIG. 44 usando radiação Cu K $\alpha$ . Particular Forma H formas cristalinas da invenção tem picos de padrão de difração de pó de raio-X em cerca de 12.1, 14,6, 18,7, 21,1, 26,3 °2 $\theta$  usando radiação Cu K $\alpha$ . Em algumas formas de realização, a forma cristalina de Forma H da invenção tem picos de padrão de difração de pó de raio-X em uma, duas, três, quatro ou cinco das posições de padrão de difração de pó de raio-X de cerca de 12.1, 14,6, 18,7, 21,1, 26,3 °2 $\theta$

usando radiação Cu K $\alpha$ . Em algumas formas de realização, a forma cristalina de Forma H da invenção tem tanto um teor de acetona de cerca de 4% da massa total da amostra e picos de padrão de difração de pó de raio-X em uma, duas, três, quatro, cinco ou seis das posições de padrão de difração de pó de raio-X de cerca de 12,1, 14,6, 18,7, 21,1, 26,3 °2 $\theta$  usando radiação Cu K $\alpha$ .

Forma H do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina pode ser feita por qualquer método de fabricação de Forma H evidente para o versado na técnica com base nos ensinamentos aqui. Em algumas formas de realização, Forma H pode ser obtida por agitação da suspensão de uma forma cristalina de Forma I de (-)-O-desmetilvenlafaxina em acetona em temperatura elevada, seguido por filtração.

Em outra forma de realização, a presente invenção provê uma forma cristalina de Forma I do sal monocloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina que contém o solvente isopropanol no retículo cristalino. Em uma forma de realização particular, o isopropanol está presente em Forma I na relação aproximada de 0,2 equivalentes molares de isopropanol por mol do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina. Em termos de massa, isto se iguala a um teor de isopropanol de aproximadamente 4% da massa total de uma amostra de Forma I. Em uma certa forma de realização, o teor de isopropanol de Forma I está na faixa de cerca de 2% a cerca de 6% da massa total da amostra de Forma I. Em algumas formas de realização, Forma I tem um termograma de análise gravimétrica térmica similar ao de FIG. 45. Em algumas formas de realização, quando examinada por análise gravimétrica térmica de acordo com métodos como descrito aqui, Forma I tem uma perda de peso correspondendo a cerca de 4.2% da massa total da amostra ocorrendo entre cerca de 25 e cerca de 180°C. Em algumas formas de realização, a forma cristalina de Forma I tem um termograma de calorimetria de varredura diferencial similar ao de FIG. 46. Em algumas formas de realização, quando examinada por calorimetria de varredura diferencial de acordo com métodos



como descrito aqui, Forma I tem endoterma com uma temperatura de pico de cerca de 178°C. Em algumas formas de realização, Forma I tem um endoterma adicional com uma temperatura de pico em cerca de 158°C. Em algumas formas de realização, a forma cristalina de Forma I do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina tem um padrão de difração de pó de raio-X similar ao de FIG. 47 usando radiação Cu K $\alpha$ . As formas cristalinas de Forma I particulares da invenção tem picos de padrão de difração de pó de raio-X em cerca de 13,0, 14,6, 18,7, 21,0, 23,5, 26,2 °2 $\theta$  usando radiação Cu K $\alpha$ . Em algumas formas de realização, a forma cristalina de Forma I da invenção tem picos de padrão de difração de pó de raio-X principais em uma, duas, três, quatro, cinco ou seis das posições de padrão de difração de pó de raio-X de cerca de 13,0, 14,6, 18,7, 21,0, 23,5, 26,2, °2  $\theta$  usando radiação Cu K $\alpha$ . Em algumas formas de realização, a forma cristalina de Forma I da invenção tem tanto um teor de isopropanol de cerca de 4% da massa total da amostra e picos de padrão de difração de pó de raio-X em uma, duas, três, quatro, cinco ou seis das posições de padrão de difração de pó de raio-X de cerca de 13,0, 14,6, 18,7, 21,0, 23,5, 26,2 °2 $\theta$  usando radiação Cu K $\alpha$ .

Forma I do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina pode ser feita por qualquer método de fabricação de Forma I evidente para o versado na técnica com base nos ensinamentos aqui. Em algumas formas de realização, Forma I pode ser obtida por precipitação a partir de uma solução do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina em isopropanol seguido por filtração. Em algumas formas de realização, Forma I pode ser obtida por evaporação rápida de uma solução de isopropanol do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina.

Em outra forma de realização, a presente invenção provê Forma J, uma forma cristalina do sal monocloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina que contém o solvente acetonitrila no retículo cristalino. Em uma forma de realização particular, a acetonitrila está presente na Forma J

na relação aproximada de 0,2 equivalentes molares de acetonitrila por mol do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina. Em termos de massa, isto se iguala a um teor de acetonitrila de aproximadamente 3% da massa total de uma amostra de Forma J. Em uma certa forma de realização, o teor de acetonitrila de Forma J está na faixa de cerca de 1% a cerca de 5% da massa total da amostra de Forma J. Em algumas formas de realização, a forma cristalina de Forma J do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina tem um padrão de difração de pó de raio-X similar ao de FIG. 48 usando radiação Cu K $\alpha$ . As formas cristalinas de Forma J particulares da invenção tem picos de padrão de difração de pó de raio-X em cerca de 12,2, 14,7, 16,9, 18,8, 21,0, 23,7 °2 $\theta$  usando radiação Cu K $\alpha$ . Em algumas formas de realização, a forma cristalina de Forma J da invenção tem picos de padrão de difração de pó de raio-X em uma, duas, três, quatro, cinco ou seis das posições de padrão de difração de pó de raio-X de cerca de 12,2, 14,7, 16,9, 18,8, 21,0, 23,7 °2 $\theta$  usando radiação Cu K $\alpha$ . Em algumas formas de realização, a forma cristalina de Forma J da invenção tem tanto um teor de acetonitrila de cerca de 3% da massa total da amostra e picos de padrão de difração de pó de raio-X em uma, duas, três, quatro, cinco ou seis das posições de padrão de difração de pó de raio-X de cerca de 12,2, 14,7, 16,9, 18,8, 21,0, 23,7 °2 $\theta$  usando radiação Cu K $\alpha$ .

Forma J do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina pode ser feita por qualquer método de fabricação de Forma J evidente para o versado na técnica com base nos ensinamentos aqui. Em algumas formas de realização, Forma J pode ser obtida por precipitação a partir de uma solução do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina em acetonitrila seguido por filtração. Em algumas formas de realização, Forma J pode ser obtida por colocação em suspensão da Forma A do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina em acetonitrila seguido por filtração.

Em outra forma de realização, a presente invenção provê

Forma K, uma forma cristalina do sal monoclórato de (-)-O-desmetilvenlafaxina que contém o solvente etanol no retículo cristalino. Em uma certa forma de realização, o teor de etanol de Forma K é menor do que cerca de 13% da massa total da amostra de Forma K, que é menor do que

5 cerca de um equivalente molar de etanol por mol do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina. Em algumas formas de realização, a forma cristalina de Forma K do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina tem um padrão de difração de pó de raio-X similar ao de FIG. 49. Em algumas formas de realização, a forma cristalina de Forma K do sal cloridrato de (-)-O-

10 desmetilvenlafaxina tem um padrão de difração de pó de raio-X similar ao de FIG. 50, que foi simulado para radiação Cu K $\alpha$  de acordo com métodos como descrito aqui usando dados estruturais de difração de raios-X por cristal único obtido para Forma K. As formas cristalinas de Forma K particulares da invenção tem picos de padrão de difração de pó de raio-X em cerca de 12,1,

15 13,1, 14,6, 18,7, 21,0, 21,2 °2 $\theta$  usando radiação Cu K $\alpha$ . Em algumas formas de realização, a forma cristalina de Forma K da invenção tem picos de padrão de difração de pó de raio-X em uma, duas, três, quatro, cinco ou seis das posições de padrão de difração de pó de raio-X de cerca de 12,1, 13,1, 14,6,

20 18,7, 21,0, 21,2 °2 $\theta$  usando radiação Cu K $\alpha$ . Em algumas formas de realização, a forma cristalina de Forma K da invenção tem tanto um teor de etanol de menos do que cerca de 13% da massa total da amostra e picos de padrão de difração de pó de raio-X em uma, duas, três, quatro, cinco ou seis das posições de padrão de difração de pó de raio-X de cerca de 12,1, 13,1,

25 14,6, 18,7, 21,0, 21,2 °2 $\theta$  usando radiação Cu K $\alpha$ . Em algumas formas de realização, quando analisada em aproximadamente 173 K de acordo com método capaz de determinar parâmetros de célula unitária, por exemplo difração de raios-X por cristal único, Forma K tem os seguintes parâmetros de célula unitária aproximados:  $a = 30,06$  Å;  $b = 7,74$  Å;  $c = 21,21$  Å;  $\alpha = 90^\circ$ ;  $\beta = 134,50^\circ$ ;  $\gamma = 90^\circ$ ;  $V = 3517,7$  Å<sup>3</sup>. Em algumas formas de realização, Forma

K cristaliza em grupo espacial C2.

Forma K do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina pode ser feita por qualquer método de fabricação de Forma K evidente para o versado na técnica com base nos ensinamentos aqui. Em algumas formas de realização, Forma K pode ser obtida por cristalização a partir de uma solução do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina em um sistema de solvente etanol/acetona.

Em outra forma de realização, a presente invenção provê Forma L, uma forma cristalina do sal monocloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina que contém o solvente 2-metil-tetrahydrofurano no retículo cristalino. In a particular forma de realização, o 2-metil-tetrahydrofurano está presente in Forma L na relação aproximada de entre 0,1 e 0,3 equivalentes molares de 2-metil-tetrahydrofurano por mol do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina. Em termos de massa, isto se iguala a um teor de 2-metil-tetrahydrofurano entre aproximadamente 3% a 8% da massa total de uma amostra de Forma L. Em uma certa forma de realização, o teor de 2-metil-tetrahydrofurano de Forma L está na faixa de cerca de 1 % a cerca de 10% da massa total da amostra de Forma L. Em algumas formas de realização, Forma L tem um termograma de análise gravimétrica térmica similar ao de FIG. 51. Em algumas formas de realização, quando examinada por análise gravimétrica térmica de acordo com métodos como descrito aqui, Forma L tem uma perda de peso correspondendo a cerca de 2% da massa total da amostra ocorrendo entre cerca de 25 e cerca de 125°C e uma perda de peso correspondendo a cerca de 7% da massa total da amostra ocorrendo entre cerca de 25 e cerca de 180°C. Em algumas formas de realização, a forma cristalina de Forma L tem um termograma de calorimetria de varredura diferencial similar ao de FIG. 52. Em algumas formas de realização, quando examinada por calorimetria de varredura diferencial de acordo com métodos como descrito aqui, Forma L tem uma endoterma com uma temperatura de

início em cerca de 166°C. Em algumas formas de realização, a forma cristalina de Forma L do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina tem um padrão de difração de pó de raio-X similar ao de FIG. 53 usando radiação Cu K $\alpha$ . As formas cristalinas de Forma L particulares da invenção tem picos de padrão de difração de pó de raio-X em cerca de 12,0, 13,0, 14,5, 18,8, 21,0, 23,4 °2 $\theta$  usando radiação Cu K $\alpha$ . Em algumas formas de realização, a forma cristalina de Forma L da invenção tem picos de padrão de difração de pó de raio-X em uma, duas, três, quatro, cinco ou seis das posições de padrão de difração de pó de raio-X de cerca de 12,0, 13,0, 14,5, 18,8, 21,0, 23,4 °2 $\theta$  usando radiação Cu K $\alpha$ . Em algumas formas de realização, a forma cristalina de Forma L da invenção tem tanto um teor de 2-metil-tetrahydrofurano de entre cerca de 1% e cerca de 10% da massa total da amostra e picos de padrão de difração de pó de raio-X em uma, duas, três, quatro, cinco ou seis das posições de padrão de difração de pó de raio-X de cerca de 12,0, 13,0, 14,5, 18,8, 21,0, 23,4 °2 $\theta$  usando radiação Cu K $\alpha$ .

Forma L do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina pode ser feita por qualquer método de fabricação de Forma L evidente para o versado na técnica com base nos ensinamentos aqui. Em algumas formas de realização, Forma L pode ser obtida por colocação em suspensão da Forma A do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina em 2-metil-tetrahydrofurano seguido por filtração.

Em outra forma de realização, a presente invenção provê formas cristalinas compreendendo o sal monoclórato de (-)-O-desmetilvenlafaxina que são membros de uma família isoestrutural de formas cristalinas. Membros de uma família isoestrutural particular de formas cristalinas compartilham uma certa similaridade estrutural com os outros membros desta família com relação a aspectos como, por exemplo, espaçamento interplanar no retículo cristalino. A similaridade estrutural dentre os membros de uma família isoestrutural particular resulta em algumas

características comuns destas formas cristalinas, por exemplo, membros de uma família isoestrutural de formas cristalinas compreendendo o sal de ácido clorídrico de (-)-O-desmetilvenlafaxina tem padrões similares de difração de pó de raio-X. Cada membro de uma dada família isoestrutural de formas cristalinas contém um ou mais tipos de solventes orgânicos e/ou água no retículo cristalino, ou alternativamente pode ser um solvato dessolvatado. Os solventes preferidos para inclusão no retículo cristalino de um membro de uma dada família isoestrutural de formas cristalinas compreendendo o sal de ácido clorídrico de (-)-O-desmetilvenlafaxina incluem solventes orgânicos de laboratório comuns e água. Em outras formas de realização, a invenção provê membros de solvato dessolvatado de uma família isoestrutural de formas cristalinas compreendendo o sal de ácido clorídrico de (-)-O-desmetilvenlafaxina. Um solvato dessolvatado é formado pela remoção do retículo cristalino de um ou mais tipos de solventes e/ou água; como um resultado, as formas cristalinas de solvato dessolvatado não possuem quantidade substanciais do solvente ou água no retículo cristalino. A remoção de solvente pode envolver secagem, aquecimento e/ou métodos de vácuo, assim como outros métodos evidentes para os versados na técnica.

Em uma forma de realização, a invenção provê formas cristalinas compreendendo o sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina pertencendo a família isoestrutural 1. Em algumas formas de realização da invenção, membros de família isoestrutural 1 são selecionados dentre o grupo consistindo de Forma B, Forma C, Forma H, Forma I, Forma J, Forma K e Forma L. Em uma certa forma de realização da invenção, um membro da família isoestrutural 1 de formas cristalinas tem picos característicos do padrão de difração de pó de raio-X em cerca de 5,8, 13,0, 14,6, 18,7, 21,1, 26,3°2 $\theta$  usando radiação Cu K $\alpha$ . Em algumas formas de realização da invenção, um membro de família isoestrutural 1 de formas cristalinas compreendendo o sal de ácido clorídrico de (-)-O-desmetilvenlafaxina tem

um, dois, três, quadro, cinco ou seis picos característicos de padrão de difração de pó de raio-X nas posições de cerca de 5,8, 13,0, 14,6, 18,7, 21,1 e 26,3 °2θ usando radiação Cu Kα. Solventes para inclusão no retículo cristalino de um membro da família isoestrutural 1 de formas cristalinas compreendendo o sal de ácido clorídrico de (-)-O-desmetilvenlafaxina incluem, mas não são limitados a, tetrahidrofurano, acetato de etila, éter etílico, acetona, isopropanol, acetonitrila, etanol, água, e combinações dos mesmos. Algumas formas de realização da invenção provêm um membro da família isoestrutural 1 de formas cristalinas compreendendo o sal de ácido clorídrico de (-)-O-desmetilvenlafaxina que é uma forma cristalina de solvato dessolvatado. Em algumas formas de realização, um solvato dessolvatado pertencendo à família isoestrutural 1 pode ser preparado pela remoção de qualquer um dos solventes acima mencionados do retículo cristalino de qualquer membro de forma cristalina solvatado e/ou hidratado da família isoestrutural 1. Em algumas formas de realização, os solventes acetato de etila, éter dietílico e/ou água são removidos do retículo cristalino de Forma C (uma forma cristalina do sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina, como descrito aqui) por meio de aquecimento a fim de dar um membro de solvato dessolvatado da família isoestrutural 1. Em algumas formas de realização, um solvato dessolvatado que é um membro de família isoestrutural 1 tem um padrão XRPD similar ao de FIG. 54 usando radiação Cu Kα.

Em outra forma de realização, a invenção provê formas cristalinas compreendendo o sal monoclóridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina pertencendo a família isoestrutural 2. Em algumas formas de realização da invenção, membros de família isoestrutural 2 são selecionados dentre o grupo consistindo de Forma E e Forma L. Em algumas formas de realização da invenção, uma forma cristalina que é um membro de família isoestrutural 2 tem picos característicos de padrão de difração de pó de raio-X em cerca de 11,9, 13,0, 14,4, 18,5, e 20,9 °2θ usando radiação Cu Kα. Em outras formas

de realização da invenção, uma forma cristalina do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina que é um membro de família isoestrutural 2 tem um, dois, três, quadro, ou cinco picos característicos de padrão de difração de pó de raio-x nas posições de cerca de 11,9, 13,0, 14,4, 18,5, e 20,9 °2 $\theta$  usando radiação Cu K $\alpha$ . Solventes para inclusão no retículo cristalino de um membro da família isoestrutural 2 de formas cristalinas compreendendo o sal de ácido clorídrico de (-)-O-desmetilvenlafaxina incluem, mas não são limitados a, éter metil t-butilico, 2-metil-tetrahidrofurano, água e combinações dos mesmos. Algumas formas de realização da invenção incluem formas cristalinas de solvato dessolvatado que são membros de família isoestrutural 2. Em algumas formas de realização, formas cristalinas de solvato dessolvatado que são membros de família isoestrutural 2 são formadas pela dessolvatação e/ou desidratação de uma forma cristalina que é um membro de família isoestrutural 2.

Em algumas formas de realização, a presente invenção provê formas amorfas compreendendo (-)-O-desmetilvenlafaxina e seus sais, tendo particular utilidade para o tratamento, prevenção ou controle de condições e distúrbios incluindo, mas não limitados a, distúrbios afetivos como depressão, distúrbios bipolares e maníacos, distúrbio de déficit de atenção, distúrbio de déficit de atenção com hiperatividade, distúrbios de ansiedade, distúrbio de pânico, distúrbio de ansiedade social, distúrbio de estresse pós-traumático, distúrbio disfórico pré-menstrual, distúrbio de personalidade limite, fibromialgia, agorafobia, distúrbio compulsivo obsessivo, anorexia e bulimia nervosa, obesidade, ganho de peso, síndrome de Gilles de la Tourette, síndrome de Shy-Drager, mal de Alzheimer, mal de Parkinson, epilepsia, narcolepsia, parar de fumar, ânsia por drogas, disfunção sexual mediada neuralmente, dor, incluindo dor crônica e neuropática, distúrbios de função cerebral, demência senil, perda de memória, amnésia/síndrome amnésica; distúrbios da consciência, coma, distúrbios do sono, Síndrome de Lennox,



autismo, síndrome hiperkinética, esquizofrenia, enxaqueca, obesidade e ganho de peso, incontinência, síndrome de fadiga crônica, apnéia do sono, sintomas vasomotores da menopausa como calores, distúrbios melhorados por inibição de absorção de monoamina neuronal, distúrbios relacionados, e os distúrbios mentais descritos em American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4a. edição (DSM-IV). Formas amorfas da invenção podem ser feitas após a preparação de (-)-O-desmetilvenlafaxina, como descrito aqui. As formas de realização particulares incluem a forma amorfa compreendendo ou a base livre ou um sal de (-)-O-desmetilvenlafaxina. Em algumas formas de realização, as formas amorfas da invenção são formas amorfas compreendendo sais farmacologicamente aceitáveis de (-)-O-desmetilvenlafaxina.

Em uma forma de realização, a presente invenção provê uma forma amorfa do sal monoclóridato de (-)-O-desmetilvenlafaxina ((-)-1-[2-(dimetilamino)-1-(4-hidroxifenil)etil]ciclohexanol). Em algumas formas de realização da invenção, a forma amorfa do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina tem um termograma de análise gravimétrica térmica similar ao de FIG 55. Em algumas formas de realização da invenção, a forma amorfa do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina tem um termograma de calorimetria de varredura diferencial modulado similar ao de FIG 56. Em algumas formas de realização, quando examinada por calorimetria de varredura diferencial modulada de acordo com métodos como descrito aqui, a forma amorfa do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina tem uma temperatura de transição vítrea de aproximadamente 24°C. Em algumas formas de realização, a forma amorfa do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina tem um padrão de difração de pó de raio-X similar ao de FIG. 57 usando radiação Cu K $\alpha$ . As formas de realização particulares da forma amorfa da invenção tem um padrão de difração de pó de raio-X que não contém picos de difração agudos na faixa de cerca de 2,5 a 40,0 °2 $\theta$ , medido

usando radiação Cu K $\alpha$ . Em algumas formas de realização, a forma amorfa do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina tem uma isoterma de sorção de vapor dinâmica similar à de FIG. 58. Em algumas formas de realização, quando examinada por sorção de vapor dinâmica de acordo com métodos  
5 como descrito aqui, a forma amorfa do sal cloridrato da presente invenção demonstra um ganho em massa de cerca de 36% quando aumentado de 5% a 95% umidade relativa, seguido por uma perda em massa de cerca de 32% quando diminuída de 95% a 5% de umidade relativa.

A forma amorfa do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina  
10 pode ser feita por qualquer método evidente para o versado na técnica para fabricar a forma amorfa com base nos ensinamentos aqui. Em formas de realização particulares da invenção, uma forma cristalina de um sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina é dissolvido em um solvente ou mistura de solvente, incluindo solventes como acetonitrila, isopropanol, acetato de etila,  
15 etanol, metanol, ou outros, que é então evaporado para dar as formas amorfas da invenção. Em algumas formas de realização, a forma sólida compreendendo um sal de HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina é dissolvidos em um solvente apropriado ou solventes, por exemplo, água, então submetida a procedimento de secagem por congelamento para dar as formas amorfas da  
20 invenção. Em algumas formas de realização, um hidrato, solvato, ou forma cristalina anidra do sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina, como, por exemplo, Forma A, é aquecido a uma temperatura acima de sua desidratação, dessolvatação, ou temperatura de fusão para dar as formas amorfas da invenção.

25 Algumas formas de realização da invenção proporcionam misturas, incluindo misturas físicas e/ou soluções sólidas, de formas sólidas compreendendo (-)-O-desmetilvenlafaxina ou seus sais. Algumas formas de realização provêem misturas de formas sólidas compreendendo o sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina. Algumas formas de realização

provêm misturas compreendendo uma forma amorfa de sal HCl (-)-O-desmetilvenlafaxina com uma ou mais formas cristalinas de sal HCl (-)-O-desmetilvenlafaxina. Algumas formas de realização provêm misturas compreendendo duas ou mais, três ou mais, quatro ou mais, cinco ou mais, seis ou mais formas sólidas do sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina compreendendo cerca de 0,1%, 0,5%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou 99,9% de uma forma amorfa de um sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina. Algumas formas de realização provêm misturas compreendendo duas ou mais, três ou mais, quatro ou mais, cinco ou mais, ou seis ou mais formas cristalinas de um sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina, por exemplo, uma mistura compreendendo Forma A e Forma F de sal HCl (-)-O-desmetilvenlafaxina. Algumas formas de realização provêm misturas compreendendo duas ou mais, três ou mais, quatro ou mais, cinco ou mais, ou seis ou mais formas cristalinas do sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina compreendendo cerca de 0,1 %, 0,5%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou 99,9% de uma forma, por exemplo Forma A, de um sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina. Algumas formas de realização provêm uma solução sólida de formas cristalinas de um sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina, em que aspectos estruturais característicos (por exemplo parâmetros do retículo, posições do pico de XRPD e/ou um ou mais solventes de cristalização) compreendendo duas ou mais, três ou mais, quatro ou mais, cinco ou mais, seis ou mais formas cristalinas que são membros de uma família isoestrutural particular de formas cristalinas, por exemplo família isoestrutural 1, são exibidas quando da análise da mistura.

### 5.2.3 Composições

A presente invenção provê composições farmacêuticas para o

tratamento, prevenção ou controle of condições e distúrbios incluindo, mas não limitados a, distúrbios afetivos como depressão, distúrbios bipolares e maníacos, distúrbio de déficit de atenção, distúrbio de déficit de atenção com hiperatividade, distúrbios de ansiedade, distúrbio de pânico, distúrbio de ansiedade social, distúrbio de estresse pós-traumático, distúrbio disfórico pré-menstrual, distúrbio de personalidade limite, fibromialgia, agorafobia, distúrbio compulsivo obsessivo, anorexia e bulimia nervosa, obesidade, ganho de peso, síndrome de Gilles de la Tourette, síndrome de Shy-Drager, mal de Alzheimer, mal de Parkinson, epilepsia, narcolepsia, parar de fumar, ânsia por drogas, disfunção sexual mediada neuralmente, dor, incluindo dor crônica e neuropática, distúrbios de função cerebral, demência senil, perda de memória, amnésia/síndrome amnésica; distúrbios da consciência, coma, distúrbios do sono, Síndrome de Lennox, autismo, síndrome hipercinética, esquizofrenia, enxaqueca, obesidade e ganho de peso, incontinência, síndrome de fadiga crônica, apnéia do sono, sintomas vasomotores da menopausa como calores, distúrbios melhorados por inibição de absorção de monoamina neuronal, distúrbios relacionados, e os distúrbios mentais descritos em American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4a. edição (DSM-IV). As composições compreendem uma ou mais formas cristalinas e/ou formas amorfas da presente invenção e um diluente, excipiente ou veículo farmaceuticamente aceitável. Em algumas formas de realização, a composição farmacêutica da invenção compreende uma forma cristalina ou amorfa pura of um sal de (-)-O-desmetilvenlafaxina. Por exemplo, a composição farmacêutica da invenção pode compreender um sal de ácido clorídrico monoidratado de forma A puro de (-)-O-desmetilvenlafaxina.

As composições farmacêuticas para a administração das formas cristalinas ou amorfas desta invenção podem estar convenientemente presentes em uma forma de dosagem unitária e podem ser preparadas por

qualquer um dos métodos bem conhecidos na técnica de farmácia. Todos os métodos incluem a etapa de levar o ingrediente ativo em associação com o veículo que constitui um ou mais ingredientes acessórios. Em geral, as composições farmacêuticas são preparadas por contato uniforme e íntimo do  
5 ingrediente ativo em associação com um veículo líquido ou um sólido finamente dividido ou ambos e, então, se necessário, conformar o produto na formulação desejada. Na composição farmacêutica a forma cristalina ou amorfa é incluída em uma quantidade suficiente para produzir o efeito desejado quando do processo, condição ou doença a ser tratada, evitada ou  
10 controlada.

Qualquer via de administração apropriada pode ser empregada para proporcionar ao paciente uma dose terapêuticamente e/ou profilaticamente efetiva do ingrediente ativo da presente invenção. Por exemplo, esta invenção compreende formas de dosagem unitárias simples,  
15 apropriadas para administração oral, mucosal (por exemplo, nasal, sublingual, vaginal, bucal, ou retal), parenteral (por exemplo, subcutânea, intravenosa, injeção de bolo, intramuscular, ou intra-arterial), ou transdérmica para um paciente. Exemplos de formas de dosagem incluem, mas não são limitados a:  
20 comprimidos; microcápsulas; cápsulas, como cápsulas de gelatina dura ou de gelatina elástica mole; cápsulas tipo hóstias; pastilhas; balas; dispersões; supositórios, unguentos; cataplasmas (massa medicamentosa) pastas; pós, curativos; cremes; emplastos; soluções; curativos adesivos; aerossóis (por exemplo, pulverizadores ou inaladores nasais); géis ; formas líquidas de dosagem apropriadas para administração oral ou mucosal para um paciente,  
25 incluindo suspensões (por exemplo, suspensões líquidas aquosas ou não aquosas, emulsões óleo em água, ou emulsões água-em-óleo), soluções, e elixires; formas líquidas de dosagem apropriadas para administração parenteral para um paciente; e sólidos estéreis (por exemplo, sólidos cristalinos ou amorfos) que pode ser reconstituídos para prover formas de

dosagem líquidas apropriadas para administração parenteral a um paciente.

Em uso prático, um ingrediente ativo pode ser combinado em uma mistura íntima com um veículo farmacêutico de acordo com técnicas de composição farmacêutica convencionais. O veículo pode tomar uma ampla variedade de formas dependendo da forma de preparação desejada para administração. Na preparação das composições para uma forma oral de dosagem, qualquer um dos meios farmacêuticos pode ser empregado como veículos, como, por exemplo, água, glicóis, óleos, álcoois, agentes flavorizantes, conservantes, agentes colorantes, e outros no caso de preparações orais líquidas (como suspensões, soluções, e elixires) ou aerossóis; ou veículos como amidos, açúcares, celulose micro-cristalina diluente, agentes granulantes, lubrificantes, aglutinantes e agentes desintegrantes que podem ser usados no caso de preparações sólidas orais, preferivelmente sem emprego do uso de lactose. Por exemplo, veículos apropriados incluem pós, cápsulas, e comprimidos, com preparações sólidas orais sendo preferidas com relação às preparações líquidas.

A composição, forma, e tipo de formas de dosagem da invenção tipicamente irá variar dependendo de seu uso. Por exemplo, a forma de dosagem usada no tratamento agudo de uma doença pode conter maiores quantidades de um ou mais dos ingredientes ativos que ela compreende do que a forma de dosagem usada no tratamento crônico da mesma doença. Similarmente, uma forma de dosagem parenteral pode conter quantidades menores de um ou mais dos ingredientes ativos que ela compreende que uma forma de dosagem oral usada para tratar a mesma doença. Estes e outros modos nas formas de dosagem específicas englobadas por esta invenção variarão uma da outra como será prontamente evidente para o versado. Ver, por exemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18a. ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

### 5.2.3.1 Formas de dosagem Oral

Composições farmacêuticas da invenção que são apropriadas para administração oral podem ser apresentadas como formas discretas de dosagem, como, mas não são limitadas a, comprimidos, comprimidos mastigáveis, microcápsulas, cápsulas, e líquidos (por exemplo, xaropes aromatizados). Estas formas de dosagem contém quantidades predeterminadas de ingredientes ativos, e podem ser preparadas por métodos de farmácia bem conhecidos para o versado . Ver geralmente, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18a. ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

As formas de dosagem orais típicas da invenção são preparadas por combinação dos ingredientes ativos em uma mistura íntima com pelo menos um excipiente de acordo com técnicas de composição farmacêutica convencionais. Os excipientes podem tomar várias formas dependendo da forma de preparação desejada para administração.

Devido à sua facilidade de administração, comprimidos e cápsulas representam as formas unitárias de dosagem mais vantajosas, em cujo caso os excipientes sólidos são empregados. Se desejado, comprimidos podem ser revestidos técnicas aquosas e não aquosas padrões. Estas formas de dosagem podem ser preparadas por qualquer um dos métodos de farmácia. Em geral, composições farmacêuticas e formas de dosagem são preparadas por mistura uniforme e íntima dos ingredientes ativos com veículos líquidos, veículos sólidos finamente divididos, ou ambos, e então conformando o produto na desejada apresentação se necessário.

Desintegrantes ou lubrificantes podem ser usados em composições farmacêuticas e formas de dosagem da invenção. Produção de composições farmacêuticas ou formas de dosagem de acordo com a presente invenção podem requerer, além das drogas, ingredientes terapêuticos, excipientes ou aditivos incluindo, mas não limitados a, diluentes, aglutinantes, lubrificantes, desintegrantes, colorantes, flavorizantes, agentes adoçantes e

outros ou suas misturas. Pela incorporação destes e outros aditivos, várias formas de dosagem (por exemplo, comprimidos, cápsulas, *microcápsulas*, pastilhas e outros) podem ser feitos. Estes incluem, por exemplo, cápsulas de gelatina dura, *microcápsulas*, comprimidos revestidos com açúcar, comprimidos revestidos entéricos para retardar a ação, comprimidos múltiplos, comprimidos de ação prolongada, comprimidos para solução,. Comprimidos efervescentes, comprimidos bucais e sublinguais, pastilhas e outros.

Assim, as formas de dosagem unitária ou formulação de dosagem de uma composição farmacêutica da presente invenção, como uma pastilha, um comprimido ou uma cápsula, pode ser formada por combinação de uma desejada quantidade de cada um dos ingredientes ativos com um ou mais excipientes farmacêuticamente compatíveis ou aceitáveis, como descrito abaixo, em quantidades farmacêuticamente compatíveis para dar uma formulação de dose unitária da dosagem com a desejada quantidade de cada ingrediente ativo. A forma de dose ou formulação de dosagem pode ser formada por métodos bem conhecidos na técnica.

Os comprimidos são com frequência uma forma de dosagem preferida devido às vantagens dadas tanto ao paciente (por exemplo, precisão de dosagem, compactação, portabilidade, misturas de sabor assim como a facilidade de administração) e tanto ao fabricante (por exemplo, simplicidade e economia de preparação, estabilidade assim como conveniência na embalagem, expedição e distribuição). Os comprimidos são formas de dosagem farmacêuticas sólidas contendo substâncias de drogas terapêuticas com ou sem aditivos apropriados.

Os comprimidos são tipicamente feitos por moldagem, por compressão ou por métodos de formação de comprimido geralmente aceitos. Assim, os comprimidos prensados são geralmente preparados por métodos de produção em larga escala enquanto os comprimidos moldados com frequência



envolvem operações em pequena escala. Por exemplo, existem três métodos gerais de preparação de comprimidos: (1) o método de granulação a úmido, (2) o método de granulação a seco e (3) compressão direta. Estes métodos são bem conhecidos para o versado. Ver, por exemplo, Remington's  
5 Pharmaceutical Sciences, 16a. e 18a. eds., Mack Publishing Co., Easton, Pa. (1980 e 1990). Ver também U.S. Pharmacopeia XXI, U.S. Pharmacopeia Convention, Inc., Rockville, Md. (1985).

Várias formulações de comprimido podem ser feitas de acordo com a presente invenção. Estas incluem formas de dosagem em comprimido  
10 como comprimidos revestidos com açúcar, comprimidos revestidos com películas, comprimidos revestidos entéricos, comprimidos múltiplos, comprimidos de ação prolongada e outros. Os comprimidos revestidos com açúcar (SCT) são comprimidos contendo um revestimento de açúcar. Estes revestimentos podem ser coloridos e são benéficos para cobrir as substâncias  
15 das drogas possuindo odores ou gostos objeccionáveis e para proteger os materiais sensíveis à oxidação. Os comprimidos revestidos com películas (FCT) são comprimidos prensados que são cobertos com uma camada fina ou película de um material solúvel em água. Várias substâncias poliméricas com propriedades de formação de películas podem ser usadas. O revestimento de  
20 película confere a mesma característica geral como um revestimento de açúcar com a vantagem adicional de um período de tempo muito reduzido requerido para a operação de revestimento. Os comprimidos revestidos entéricos são também apropriados para uso na presente invenção. Os comprimidos revestidos entéricos (ECT) são comprimidos prensados  
25 revestidos com substâncias que resistem à dissolução no fluido gástrico mas desintegram no intestino. O revestimento entérico pode ser usado para comprimidos contendo substâncias da droga que são inativadas ou destruídas no estômago, para as que irritam a mucosa ou como um meio de liberação retardada do medicamento.

Os comprimidos prensados múltiplos (MCT) são comprimidos prensados feitos por mais do que um ciclo de compressão, como comprimidos em camadas ou comprimidos revestidos por prensa. Os comprimidos em camadas são preparados por compressão com granulação do comprimido adicional em uma granulação previamente comprimida. A operação pode ser repetida para produzir comprimidos em múltiplas camadas com duas, três ou mais camadas. Tipicamente, prensas para comprimido especiais são requeridas para fazer comprimidos em camadas. Ver, por exemplo, Pat. U.S. No. 5.213.738, incorporada aqui em sua totalidade por referência.

Os comprimidos revestidos em prensa são outra forma de comprimidos prensados múltiplos. Estes comprimidos, também referidos como comprimidos revestidos secos, são preparados por alimentação previamente de comprimidos prensados em uma máquina de formação e comprimindo outra camada de granulação em torno dos comprimidos pré-formados. Estes comprimidos têm todas as vantagens dos comprimidos prensados, isto é, formação de uma ranhura, monogramação, velocidade de desintegração, etc., enquanto retendo os atributos dos comprimidos revestidos com açúcar para mascarar o gosto da substância da droga no núcleo. Os comprimidos revestidos com prensa também podem ser usados para separar as substância de drogas incompatíveis. Além disso, eles podem ser usados para prover um revestimento entérico para os comprimidos de núcleo. Ambos os tipos de comprimidos (isto é, comprimidos em camadas e comprimidos revestidos por prensa) podem ser usados, por exemplo, no projeto de formas de dosagem de ação prolongada da presente invenção.

Composições farmacêuticas ou formas de dosagem unitária da presente invenção na forma de ação prolongada comprimidos podem compreender comprimidos prensados formulados para liberar a substância de droga em um modo para prover medicação durante um período de tempo. Existem vários tipos de comprimido que incluem comprimidos de ação

retardada em que a liberação da substância de droga é evitada para um intervalo de tempo após a administração ou até algumas condições fisiológicas existirem. Os comprimidos de ação repetida podem ser formados, os quais liberam periodicamente uma dose completa da substância da droga para os fluidos gastrintestinais. Também, comprimidos de liberação prolongada que liberam continuamente incrementos da substância de droga contida para os fluidos gastrintestinais podem ser formados.

A fim de que as substâncias medicinais ou ingredientes terapêuticos da presente invenção, com ou sem excipientes, sejam feitas em formas sólidas de dosagem (por exemplo, comprimidos) com pressão, usando equipamento disponível, é necessário que o material, ou em forma cristalina ou amorfa, possua várias características físicas. Estas características podem incluir, por exemplo, a capacidade de fluir livremente, como um pó para fazer uma coesão quando da compactação, e para ser facilmente liberado da ferramenta. Porque muitos materiais não tem nenhuma ou somente algumas destas propriedades, os métodos de formulação e preparação de comprimidos foram desenvolvidos para conferir as características desejáveis ao material que deve ser comprimido em um comprimido ou forma de dosagem similar.

Como notado, além das drogas ou ingredientes terapêuticos, comprimidos e formas de dosagem similares podem conter vários materiais referidos aqui com excipientes ou aditivos. Estes aditivos são classificados de acordo com o papel que eles desempenham em uma formulação de uma forma de dosagem como a comprimido, microcápsula, uma cápsula, uma pastilha ou outros. Um grupo de aditivos inclui, mas não é limitado a, aglutinantes, diluentes (cargas), desintegrantes, lubrificantes, e tensoativos. Em uma forma de realização, o diluente, aglutinante, desintegrante, e lubrificante não são iguais.

Um aglutinante é usado para prover um pó de livre escoamento a partir da mistura de ingredientes do comprimido de modo que o

material irá fluir quando usado em uma máquina de comprimidos. O aglutinante também provê uma coesividade ao comprimido. Muito pouco aglutinante irá dar problemas de fluxo e dar comprimidos que não mantém sua integridade, enquanto muito pode afetar de modo adverso a liberação (taxa de dissolução) das drogas ou ingredientes ativos a partir do comprimido. Assim, uma quantidade suficiente de aglutinante deve ser incorporada no comprimido para prover uma mistura de livre escoamento dos ingredientes do comprimido sem afetar de modo adverso a taxa de dissolução dos ingredientes da droga do comprimido. Com comprimidos de menor dose, a necessidade para uma boa compressibilidade pode ser eliminada em uma certa extensão pelo uso de excipientes de diluição apropriados, chamados auxiliares de compressão. A quantidade de aglutinantes usados varia sobre o tipo de formulação e modo de administração, e é prontamente discernível para o versado na técnica.

Aglutinantes apropriados para uso com formulações de dosagem feitas de acordo com a presente invenção incluem, mas não são limitados a, amido de milho, amido de batata, outros amidos, gelatina, gomas sintéticas e naturais, como acácia, alginato de sódio, ácido algínico, outros alginatos, tragacanto em pó, goma guar, celulose e seis derivados (por exemplo, etil celulose, acetato de celulose, carboximetil celulose cálcio, sódio carboximetil celulose), polivinil pirrolidona (povidona), metil celulose, amido pre-gelatinizado, hidroxipropil metil celulose, (por exemplo, Nos. 2208, 2906, 2910), celulose microcristalina ou suas misturas. As formas apropriadas de celulose microcristalina podem incluir por exemplo, os materiais vendidos como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103 e AVICEL-PH-105 (disponível de FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, Pa., U.S.A.).

Cargas ou diluentes são usados para dar o volume ao pó (por exemplo, em comprimido ou cápsula) de modo que um comprimido, cápsula

de tamanho aceitável ou outra forma de dosagem desejável seja produzida. Tipicamente, ingredientes terapêuticos são formados em uma forma de dosagem conveniente de tamanho apropriado pela incorporação de um diluente com o mesmo. Como com o aglutinante, a ligação da(s) droga(s) para a carga pode ocorrer e afetar a biodisponibilidade. Conseqüentemente, uma quantidade suficiente de carga deve ser usado para obter a relação desejada de diluição sem afetar de modo prejudicial a liberação dos ingredientes de uma forma de dosagem da droga contendo a carga. Além disso, uma carga que fisicamente e quimicamente compatível com o(s) ingrediente(s) terapêutico(s) de uma forma de dosagem deve ser usada. A quantidade de carga usada varia com o tipo de formulação e modo de administração, e é prontamente discernível para o versado na técnica. Exemplos de cargas incluem, mas não são limitados a, lactose, glicose, sacarose, frutose, talco, carbonato de cálcio (por exemplo, grânulos ou pó), celulose microcristalina, celulose em pó, dextratos, caulim, manitol, ácido silícico, sorbitol, amido, amido pre-gelatinizado, ou suas misturas.

Os desintegrantes são usados para levar a forma de dose (por exemplo, comprimido) a desintegrar quando exposta a um meio aquoso. Muito desintegrante irá produzir comprimidos que podem desintegrar no frasco devido à umidade atmosférica. Muito pouco pode ser insuficiente para a desintegração ocorrer e pode assim alterar a taxa e a extensão de liberação de droga(s) ou ingrediente(s) ativo(s) da forma de dosagem. Assim, uma quantidade suficiente de desintegrante que não é nem muito pequena nem muito grande para alterar de modo prejudicial a liberação dos ingredientes das drogas deve ser usada para formar as formas de dosagem feitas de acordo com presente invenção. A quantidade de desintegrante usado varia com base no tipo de formulação e modo de administração, e é prontamente discernível para o versado na técnica. Exemplos de desintegrantes incluem, mas não são limitados a, agar-agar, ácido algínico, carbonato de cálcio, celulose

microcristalina, croscarmelose sódica, crospovidona, polacrilina potássio, glicolato de amido sódico, amido de batata ou tapioca, outros amidos, amido pre-gelatinizado, argilas, outras alginas, outras celuloses, gomas ou suas misturas.

5 Quando uma forma de dose é desejada que dissolve bem rapidamente quando da administração ao indivíduo, por exemplo, no estômago do indivíduo, um super desintegrante pode ser usado, como, mas não limitado a, croscarmelose sódica ou glicolato de amido sódico. O termo “super desintegrante,” como usado aqui, significa um desintegrante que  
10 resulta em desintegração rápida da droga ou ingrediente ativo no estômago após a administração oral. O uso de um super desintegrante pode facilitar a absorção rápida da droga ou ingrediente(s) ativo(s) que pode resultar em um início mais rápido de ação.

Com relação às formas de dosagem em comprimido, a adesão  
15 de ingredientes de uma forma de dosagem aos socadores das máquinas de fabricação( por exemplo uma máquina de formação de comprimidos) deve ser evitada. Por exemplo, quando a droga se acumula sobre as superfícies do socador, as superfícies dos comprimidos se formam com sulcos e assim inaceitáveis. Também, o agarramento da droga ou excipientes deste modo  
20 requer forças de ejeção desnecessariamente elevadas quando removendo o comprimido da matriz. As forças de ejeção excessivas podem levar a uma taxa de ruptura elevada e aumentar o custo de produção, isto para não mencionar o desgaste e rasgamento excessivo das matrizes. Na prática, é possível reduzir o agarramento por formação de massa úmida ou pelo uso de  
25 níveis elevados de lubrificantes, exemplo, estearato de magnésio. Além disso, seleção de sais de droga, sais e/ou excipientes com boas propriedades anti-adesão podem também minimizar estes problemas.

Como notado, o lubrificante é usado para melhorar o fluxo da mistura de pós de formação dos comprimidos na máquina e para evitar o

agarramento do comprimido no comprimido após o comprimido ser comprimido. Muito pouco lubrificante não irá permitir a fabricação satisfatória de comprimidos e muito pode produzir um comprimido com um revestimento hidrofóbico impermeável a água, que pode se formar porque os

5 lubrificantes são geralmente materiais hidrofóbicos, como ácido esteárico, estearato de magnésio, estearato de cálcio e outros. Além disso, revestimento hidrofóbico impermeável a água pode demonstrar disintegração do comprimido e dissolução do(s) ingrediente(s) da droga. Assim, uma

10 quantidade suficiente de lubrificante deve ser usada que prontamente permita a liberação do comprimido prensado da matriz sem formar um revestimento hidrofóbico impermeável a água que interfere de modo prejudicial com a desejada desintegração e/ou dissolução do(s) ingrediente(s) da droga.

Exemplos de lubrificantes apropriados para uso com a presente invenção incluem, mas não são limitados a, estearato de cálcio, estearato de

15 magnésio, óleo mineral, óleo mineral leve, glicerina, sorbitol, manitol, polietileno glicol, outros glicóis, ácido esteárico, lauril sulfato de sódio, talco, óleo vegetal hidrogenado (por exemplo, óleo de amendoim, óleo de semente de algodão, óleo de girassol, óleo de sésamo, azeite de oliva, óleo de milho e óleo de soja), estearato de zinco, oleato de etila, laurato de etila, agar, ou suas

20 misturas. Os lubrificantes adicionais incluem, por exemplo, uma sílica gel silóide (AEROSIL 200, fabricada por W.R. Grace Co. of Baltimore Md.), um aerossol coagulado de sílica sintética (comercializado por Degussa Co. of Plano, Tex.), CAB-O-SIL (um produto de dióxido de silício pirogênico, vendido por Cabot Co. of Boston, Mass.) ou suas misturas.

25 Os tensoativos são usados em formas de dosagem para melhorar as características de umectação e/ou para melhorar a dissolução, e são particularmente utilizáveis em composições farmacêuticas ou formas de dosagem contendo droga(s) ou ingredientes ativos fracamente solúveis ou insolúveis. Exemplos de tensoativos incluem, mas não são limitados a, ésteres

de ácido graxo polioxietileno sorbitano, como os comercialmente disponíveis como TWEENS (por exemplo Tween 20 e Tween 80), polietileno glicóis, estearatos de polioxietileno, álcool de polivinila, polivinilpirrolidona, copolímeros em bloco poli(oxietileno)/poli(oxipropileno) como poloxâmeros (por exemplo, comercialmente disponíveis como PLURONICS), e copolímeros em bloco tetrafuncionais derivados da adição sequencial de óxido de propileno e óxido de etileno para etilenodiamina, como polixaminas (por exemplo, comercialmente disponíveis como TETRONICS (BASF)), dextrano, lecitina, ésteres de dialquila de ácido sulfossuccínico de sódio, como Aerosol OT, lauril sulfato de sódio, sulfonatos de alquil aril poliéter ou álcoois, como TRITON X-200 ou tiloxapol, p-isononilfenóxi poli (glicidol) (por exemplo Olin-IOG ou Tensoativo 10-G (Olin Chemicals), ou suas misturas. Outros tensoativos farmacêuticamente aceitáveis são bem conhecidos na técnica, e são descritos em detalhes em Handbook of Pharmaceutical Excipients, 4a. ed., Pharmaceutical Press, Londres, UK e American Pharmaceutical Association, Washington, DC (2003).

Outras classes de aditivos para uso com as composições farmacêuticas ou formas de dosagem da presente invenção incluem, mas não são limitados a, agentes anti-formação de bolo ou anti-aderentes, conservantes antimicrobianos, agentes de revestimento, colorantes, dessecantes, aromas e perfumes, plasticificantes, agentes de aumento da viscosidade, adoçantes, agentes de tampão, umectantes e outros.

Exemplos de agentes anti-formação de bolo incluem, mas não são limitados a, silicato de cálcio, silicato de magnésio, dióxido de silício, dióxido de silício coloidal, talco, ou suas misturas.

Exemplos de conservantes antimicrobianos incluem, mas não são limitados a, solução de cloreto de benzalcônio, cloreto de benzetônio, ácido benzoico, álcool benzílico, butil parabeno, cloreto de cetil piridínio, clorobutanol, cresol, ácido desidroacético, etilparabeno, metilparabeno,



hidroxifenil, álcool fenilético, acetato fenil mercúrico, nitrato fenil mercúrico, sorbato de potássio, propilparabeno, benzoato de sódio, dehidroacetato de sódio, propionato de sódio, ácido sórbico, timerosol, timol, ou suas misturas.

5                   Exemplos de colorantes para uso com a presente invenção incluem, mas não são limitados a, corantes e lacas farmacêuticamente aceitáveis, caramelo, óxido férrico vermelho, óxido férrico amarelo ou suas misturas. Exemplos de dessecantes incluem, mas não são limitados a, cloreto de cálcio, sulfato de cálcio, sílica gel ou suas misturas.

10                   Flavorizantes que podem ser usados incluem, mas não são limitados a, acácia, tragacanto, óleo de amêndoas, anetol, óleo de anis, benzaldeído, cominho, óleo de cominho, óleo de cardamomo, semente de cardamomo, tintura de cardamomo composto, suco de cereja, canela, óleo de canela, cravo, óleo de cravo, cacau, óleo de coentro, eriodiction, extrato fluido  
15 de eriodiction, acetato de etila, etil vanilina, óleo de eucalipto, óleo de funcho, glicirrizia, extrato de glicirrizia puro, extrato fluido de glicirrizia, óleo de lavanda, óleo de limão, mentol, salicilato de metila, glutamato monossódico, noz moscada, óleo de flor de laranja, água de flor de laranja, óleo de laranja, tintura de casca de laranja doce, álcool de laranja composto, hortelã-pimenta,  
20 hortelã-pimenta 011, álcool de hortelã-pimenta, óleo de agulha de pinheiro, óleo de rosas, água de rosas mais forte, hortelã, óleo de hortelão, timol, tintura de bálsamo de tolu, baunilha, tintura de baunilha, e vanilina ou mistura dos mesmos.

25                   Os exemplos de agentes adoçantes incluem, mas não são limitados a, aspartame, dextratos, manitol, sacarina, sacarina cálcio, sacarina sódio, acessulfame potássio, sacralose (tipo splenda(R)), sorbitol, solução de sorbitol, ou suas misturas.

Os plastificantes exemplares para uso com a presente invenção incluem, mas não são limitados a, óleo de rícino, monoglicerídeos

diacetilados, ftalato de dietila, glicerina, monoglicerídeos mono e diacetilados, polietileno glicol, propileno glicol, e triacetina ou suas misturas. Os agentes de aumento da viscosidade apropriados incluem, mas não são limitados a, acácia, agar, ácido alâmico, monostearato de alumínio, bentonita, bentonita magma, carbômero 934, carboximetilcelulose cálcio, carboximetilcelulose sódio, carboximetilcelulose sódio 12, carrageenano, celulose, celulose microcristalina, gelatina, goma guar, hidroxietil celulose, hidroxipropil celulose, hidroxipropil metilcelulose (Nos. 2208; 2906; 2910), silicato de magnésio alumínio, metilcelulose, pectina, álcool polivinílico, povidona, sílica gel, dióxido de silício coloidal, alginato de sódio, tragacanto e goma xantana ou suas misturas.

Agentes tampão que podem ser usados na presente invenção incluem, mas não são limitados a, hidróxido de magnésio, hidróxido de alumínio e outros, ou suas misturas. Exemplos de umectantes incluem, mas não são limitados a, glicerol, outros umectantes ou suas misturas.

As formas de dosagem da presente invenção ainda podem incluir um ou mais dos seguintes: (1) agentes de retardo da dissolução, como parafina; (2) aceleradores de absorção, como compostos de amônio quaternário, (3) agentes umectantes, como, por exemplo, álcool cetílico e monostearato de glicerol; (4) absorvedores, como caulim e argila bentonita; (5) antioxidantes, como antioxidantes solúveis em água (por exemplo, ácido ascórbico, cloridrato de cisteína, bissulfato de sódio, metabissulfato de sódio, sulfeto de sódio e outros), antioxidantes solúveis em óleo (por exemplo, palmitato de ascorbila, hidroxianisol (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, propil galato, alfa-tocoferol e outros); e (6) agentes quelantes de metal, como ácido cítrico, ácido etilenodiamina tetracético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico e outros.

Formas de dosagem da presente invenção, como um comprimido ou microcápsula, podem ser opcionalmente revestidas. Os

agentes de revestimento inertes tipicamente compreendem um agente formador de película inerte disperso em um solvente apropriado e podem ainda compreender outros adjuvantes farmacêuticamente aceitáveis, como colorantes e plastificantes. Os agentes inertes de revestimento apropriados, e métodos para revestimento, são bem conhecidos na técnica, incluindo sem limitação técnicas de revestimento de película aquosas ou não aquosas, ou microencapsulação. Os exemplos de agentes formadores de película ou revestimento incluem, mas não são limitados a, gelatina, cobertura farmacêutica, shellac, sacarose, dióxido de titânio, cera carnaúba, cera microcristalina, celulosas, como metilcelulose, hidroximetil celulose, carboximetilcelulose, ftalato acetato de celulose, hidroxipropil metilcelulose (por exemplo, Nos.: 2208, 2906, 2910), hidroxipropil celulose, ftalato de hidroxipropil metil celulose (por exemplo, Nos.: 200731, 220824), hidroxietilcelulose, metil-hidroxietilcelulose, etilcelulose que podem ser opcionalmente reticuladas, e carboximetil celulose de sódio; vinilas, como polivinil pirrolidona, ftalato acetato de polivinila, glicóis, como polietileno glicóis; acrílicos, como copolímero de metacrilato de dimetilaminoetila-éster de ácido de metacrilato, e copolímero acrilato de etila-metacrilato de metila; e outros polímeros de carboidratos, como maltodextrinas, e polidextrose, ou suas misturas. A quantidade de agente de revestimento e o veículo (aquoso ou não aquoso) usados varia com relação ao tipo de formulação e modo de administração, e prontamente discernível para o versado na técnica.

Um revestimento ou polímero formador de película pode ser opcionalmente aplicado a um comprimido ou microcápsula (por exemplo, um comprimido formado em cápsula) de acordo com a presente invenção por uso de um dentre vários tipos de equipamento com um recipiente de revestimento convencional, Accelacota, High-Cola ou coluna de suspensão em ar Worster. Este equipamento tipicamente tem um sistema de exaustão para remover a poeira e vapores de solvente ou água para facilitar a secagem

rápida. As pistolas de pulverização ou outro equipamento apropriado de atomização podem ser introduzidas nos recipientes de revestimento para prover padrões de pulverização que conduzem a uma cobertura rápida e uniforme do leito do comprimido. Normalmente, o ar de secagem aquecido ou  
5 frio é introduzido sobre o leito do comprimido em um modo contínuo ou alternado com um ciclo de pulverização para acelerar a secagem da solução de revestimento de película.

A solução de revestimento pode ser pulverizada usando um sistema de bomba peristáltica ou de deslocamento pneumático positivo em um  
10 ciclo de pulverizar secar contínuo ou intermitente. O tipo particular de aplicação de pulverização é selecionado dependendo da eficácia de secagem do recipiente de revestimento. Na maior parte dos casos, o material de revestimento é pulverizado até os comprimidos serem uniformemente revestidos na espessura desejada e a aparência desejada do comprimido ser  
15 obtida. Muitos tipos diferentes de revestimento podem ser aplicados como revestimentos entéricos, de liberação lenta, ou de revestimentos de tipo de dissolução rápida para comprimidos de ação rápida. Preferivelmente, os revestimentos de tipo de dissolução rápida são usados para permitir uma liberação mais rápida dos ingredientes ativos, resultante em um início  
20 acelerado. A espessura do revestimento do polímero formador de particulados aplicado a um comprimido, por exemplo, pode variar. No entanto, prefere-se que a espessura simule a aparência, tato (tato na boca e palpável) em função de uma cápsula de gelatina. Onde uma liberação mais rápida ou retardada do(s) agente(s) terapêutico(s) é desejada, um versado na técnica irá  
25 prontamente reconhecer o tipo e espessura de película, se qualquer, a serem usados com base nas características como os níveis no sangue desejados do ingrediente ativo, a taxa de liberação, a solubilidade do ingrediente ativo, e o desempenho desejado de uma forma de dosagem.

Vários agentes formadores de película apropriados para uso no

revestimento de uma forma de dosagem final, como comprimidos, incluem, por exemplo, metilcelulose, hidroxipropil metil celulose (PHARMACOAT 606 6 cps), polivinilpirrolidona (povidona), etilcelulose (ETHOCEL 10 cps), vários derivados de ácidos metacrílicos e ésteres de ácidos metacrílicos, ftalato acetato de celulose ou suas misturas.

O método de preparação e os excipientes ou aditivos a serem incorporados em uma forma de dosagem (como um comprimido ou microcápsula) são selecionados a fim de dar à formulação de comprimido as características físicas desejáveis enquanto permitindo facilidade de fabricação (por exemplo a compressão rápida dos comprimidos). Após a fabricação, a forma de dose preferivelmente deve ter vários atributos adicionais, por exemplo, para comprimidos, estes atributos incluem aparência, dureza, capacidade de desintegração e uniformidade, e são influenciados tanto pelo método de preparação como pelos aditivos presentes na formulação do comprimido.

Além disso, deve-se notar que comprimidos ou outras formas de dosagem das composições farmacêuticas da invenção devem reter seu tamanho original, forma, peso e cor sob condições de manipulação e armazenamento normais em toda a sua vida útil na prateleira. Assim, por exemplo, partículas de pó ou sólidos excessivos no fundo do recipiente, fendas ou aparas sobre a face de um comprimido, ou aparecimento de cristais sobre a superfície dos comprimidos ou paredes do recipiente são indicativos de falta de estabilidade física de comprimidos não revestidos. Assim, o efeito de agitação e tombamento suaves, uniformes e reprodutíveis dos comprimidos deve ser cuidado para assegurar que os comprimidos tenham suficiente estabilidade física. A dureza do comprimido pode ser determinada por aparelhos de teste comercialmente disponíveis. Além disso a disponibilidade *in vitro* de ingredientes ativos não deve alterar de modo apreciável com o tempo.

Os comprimidos, e outras formas de dosagem das composições farmacêuticas da presente invenção, como drágeas, cápsulas, pílulas e grânulos, podem ser opcionalmente classificados ou preparados com revestimentos e envoltórios, como revestimentos entéricos e outros bem conhecidos na técnica de formulação farmacêutica.

Em uma forma de realização, é desejável usar um lubrificante na composição farmacêutica e formas de dosagem da invenção que incluem um ARB que é fracamente solúvel ou insolúvel em água.

#### 5.2.3.2 Formas de dosagem parenterais

As formas de dosagem parenterais podem ser administradas a pacientes por várias vias incluindo, mas não limitadas a, subcutânea, intravenosa (incluindo injeção de bolo), intramuscular, e intra-arterial. Devido a sua administração tipicamente se desviar as defesas naturais do paciente contra contaminantes, formas de dosagem parenterais são preferivelmente estéreis ou capazes de serem esterilizadas antes da administração para um paciente. Exemplos de formas de dosagem parenterais incluem, mas não são limitadas a, soluções prontas para injeção, produtos secos prontos para serem dissolvidos ou colocados em suspensão em um veículo farmaceuticamente aceitável para injeção, suspensões prontas para injeção, e emulsões. .

Os apropriados veículos que podem ser usados para prover formas de dosagem parenterais da invenção são bem conhecidos para o versado. Exemplos incluem, mas não são limitados a: água para injeção USP; veículos aquosos como, mas não limitados a, Injeção de cloreto de sódio, Injeção de Ringer, Injeção de Dextrose, Injeção de dextrose e cloreto de sódio, e injeção de Ringer lactada, veículos miscíveis em água como, mas não limitados a, álcool etílico, polietileno glicol, e polipropileno glicol; e veículos não aquosos como, mas não limitados a, óleo de milho, óleo de algodão, óleo de amendoim, óleo de sésamo, oleato de etila, miristato de isopropila, e benzoato de benzila.

Compostos que aumentam a solubilidade de um ou mais dos ingredientes ativos descritos aqui (isto é, os compostos desta invenção) também podem ser incorporados nas formas de dosagem parenterais da invenção.

#### 5 5.2.3.3 Formas de dosagem Transdérmica, Tópica e Mucosal

As formas de dosagem da invenção transdérmicas, tópicas e mucosais incluem, mas não são limitados a, soluções oftálmicas, pulverizadores, aerossóis, cremes, loções, ungentos, géis, soluções, emulsões, suspensões, ou outras formas bem conhecidas do versado na  
10 técnico. Ver, por exemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16<sup>a</sup> e 18a. eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990); e Introduction to Pharmaceutical Forms of dosage, 4a. ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985). As formas de dosagem transdérmicas incluem curativos de “tipo reservatório ou “ tipo matriz”, que podem ser aplicados à pele e usados durante um  
15 período específico de tempo para permitir a penetração de uma desejada quantidade de ingredientes ativos.

Os excipiente apropriados (por exemplo, veículos e diluentes) e outros materiais que pode ser usados para prover formas de dosagem transdérmicas, tópicas, e mucosais englobadas por esta invenção são bem  
20 conhecidos do versado na técnica farmacêutica, e dependem do tecido particular em que uma dada composição farmacêutica ou forma de dosagem será aplicada.

Dependendo do tecido particular a ser tratado, componentes adicionais podem ser usados antes de, ou em conjunto com ou subsequente a  
25 tratamento com ingredientes ativos da invenção. Por exemplo, melhoradores da penetração podem ser usados para auxiliar na liberação dos ingredientes ativos ao tecido.

O pH de uma composição farmacêutica ou forma de dosagem, ou do tecido ao qual a composição farmacêutica ou forma de dosagem é

aplicada, pode ser também ajustado para melhorar a liberação de um ou mais ingredientes ativos. Similarmente, a polaridade de um veículo solvente, sua potência iônica, ou tonicidade podem ser ajustados para melhorar a liberação. Compostos como estearatos também podem ser adicionados às composições farmacêuticas ou formas de dosagem para alterar de modo vantajoso a hidrofiliabilidade ou lipofiliabilidade de um ou mais ingredientes ativos de modo a melhorar a liberação. Neste aspecto, estearatos podem servir como um veículo de lipídeo para a formulação, como um agente emulsificante ou tensoativo, e como um agente melhorador da liberação ou melhorador da penetração. As formas cristalinas ou amorfas diferentes dos ingredientes ativos podem ser usadas para ainda ajustar as propriedades da composição resultante.

#### 5.2.3.4 Composições com melhorada estabilidade

A apropriabilidade de um excipiente particular também pode depender dos ingredientes ativos específicos em uma forma de dosagem. Por exemplo, a decomposição de alguns ingredientes ativos pode ser acelerada por alguns excipientes como lactose, ou quando expostos a água. Os ingredientes ativos que compreendem aminas primárias ou secundárias são particularmente susceptíveis a esta decomposição acelerada. Esta invenção engloba composições farmacêuticas e formas de dosagem que contém pouco, se alguma, lactose além de mono ou dissacarídeos. Como usado aqui, o termo “isento de lactose “ significa que a quantidade de lactose presente, se alguma, é insuficiente para aumentar substancialmente a taxa de degradação de um ingrediente ativo.

As composições isentas de lactose da invenção podem compreender excipientes que são bem conhecidos na técnica e são listados, por exemplo, em U.S. Pharmacopeia (USP) 25-NF20 (2002). Em geral, as composições isentas de lactose compreendem ingredientes ativos, um aglutinante/carga, e um lubrificante em quantidades farmacêuticamente compatíveis e farmacêuticamente aceitáveis. As formas de dosagem isentas de



lactose preferidas compreendem ingredientes ativos, celulose microcristalina, amido pre-gelatinizado, e estearato de magnésio.

Esta invenção ainda engloba composições farmacêuticas anidras e formas de dosagem compreendendo ingredientes ativos, porque  
5 água pode facilitar a degradação de alguns compostos. Por exemplo, a adição de água (por exemplo, 5%) é amplamente aceita nas técnicas farmacêutica como um meio de simular o armazenamento a longo prazo a fim de determinar as características como vida útil na prateleira ou a estabilidade de formulações com o passar do tempo. Ver, por exemplo, Carstensen, *Drugs*  
10 *Stability: Principles & Practice*, 2<sup>a</sup> ed., Marcel Dekker, Nova Iorque, NY, pp. 379-80 (1995). Com efeito, água e calor aceleram a decomposição de alguns compostos. Assim, o efeito de água sobre a formulação pode ser de maior significado porque umidade e/ou umectação são comumente encontrados durante a fabricação, manipulação, embalagem, armazenamento, expedição e  
15 uso de formulações.

As composições farmacêuticas anidras e formas de dosagem da invenção podem ser preparadas usando ingredientes anidros ou contendo baixa umidade e condições de baixa umidade ou umectação. Composições farmacêuticas e formas de dosagem que compreendem lactose e pelo menos  
20 um ingrediente ativo que compreende uma amina primária ou secundária são preferivelmente anidros se o contato substancial com umidade e/ou umectação durante a fabricação, embalagem e/ou armazenamento for esperado.

Uma composição farmacêutica anidra deve ser preparada e  
25 armazenada de modo que sua natureza anidra seja mantida. Assim, as composições anidras são preferivelmente embaladas usando materiais conhecidos como evitando exposição a água de modo que elas podem ser incluídas em kits de formulação apropriados. Os exemplos de embalagens apropriadas incluem, mas não são limitados a, folhas hermeticamente seladas,

plásticos, recipientes de dose unitária (por exemplo, frasquinhos), embalagens de bolhas e cartelas.

5 A invenção ainda engloba composições farmacêuticas e formas de dosagem que compreendem um ou mais compostos que reduzem a taxa em que um ingrediente ativo irá decompor. Estes compostos, que são referidos aqui como “estabilizadores,” incluem, mas não são limitados a, antioxidantes como ácido ascórbico, tampões de pH, ou tampões de sal.

10 Como quantidades e tipos de excipientes, as quantidades e tipos específicos de ingredientes ativos em uma forma de dosagem podem diferir dependendo de fatores como, mas não limitados a, a via pela qual eles devem administrados a pacientes.

#### 5.2.3.5 Formas de dosagem de liberação retardada

15 Os ingredientes ativos da invenção podem ser administrados por meio de liberação controlada ou por dispositivos de liberação que são bem conhecidos para o versado na técnica. Exemplos incluem, mas não são limitados aos descritos em Patentes U.S. Nos.: 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; e 4.008.719, 5.674.533, 5.059.595, 5.591.767, 5.120.548, 5.073.543, 5.639.476, 5.354.556, e 5.733.566, cada incorporado aqui por referência. Estas formas de dosagem podem ser usadas para prover  
20 liberação lenta ou controlada de um ou mais ingredientes ativos usando, por exemplo, hidropropilmetil celulose, eudragit L-100, cera de carnaúba, estearato de magnésio, methocel K4M CR, Surelease, Kollidon SR, outras matrizes de polímero, geles, membranas permeáveis, sistemas osmóticos, revestimentos de múltiplas camadas, micropartículas, lipossomas,  
25 microesferas ou uma combinação dos mesmos para prover o perfil de liberação desejado em várias proporções. As formulações de liberação controlada apropriadas bem conhecidas do versado na técnica, incluindo as como descrito aqui, podem ser prontamente selecionadas para uso com os compostos desta invenção. A invenção assim engloba formas de dosagem

unitárias únicas apropriadas para administração oral como, mas não limitadas a, comprimidos, cápsulas, cápsulas de gelatina, e *microcápsulas* que são adaptados para liberação controlada.

5 Todos os produtos farmacêuticos de liberação controlada tem um objetivo comum de melhorar a terapia com as drogas sobre o obtido com suas contra-partes não controladas. Idealmente, o uso de uma preparação de liberação controlada, projetada de modo ótima em tratamento médico é caracterizado por um mínimo da substância da droga sendo empregada para curar ou controlar uma condição em uma quantidade mínima de tempo. As  
10 vantagens das formulações de liberação controlada incluem atividade prolongada da droga, reduzida frequência de doses, e aumentada aderência do paciente. Além disso, formulações de liberação controlada podem ser usadas para afetar o tempo de início de ação ou outras características, como os níveis no sangue da droga, e assim afetar a ocorrência de efeitos laterais (por  
15 exemplo adversos).

A maior parte das formulações de liberação controlada são projetadas para liberar inicialmente uma quantidade de droga (ingrediente ativo) que prontamente produz o desejado efeito terapêutico, e gradual e continuamente liberar outras quantidades de droga para manter este nível de  
20 efeito terapêutico ou profilático durante um período de tempo prolongado. A fim de manter este nível constante da droga no corpo, a droga deve ser liberada a partir de uma forma de dosagem em uma taxa que irá substituir a quantidade de droga sendo metabolizada e excretada do corpo. A liberação controlada de um ingrediente ativo pode ser estimulada por várias condições,  
25 incluindo, mas não limitados a, pH, temperatura, enzimas, água, ou outras condições fisiológicas ou compostos. Algumas formas de realização da invenção proporcionam formulações de liberação retardada compreendendo (-)-O-desmetilvenlafaxina, incluindo seus sais. Em algumas formas de realização, a formulação de liberação retardada compreendendo (-)-O-

desmetilvenlafaxina, incluindo seus sais, tem um perfil de dissolução vantajoso, por exemplo, retardado, da (-)-O-desmetilvenlafaxina, incluindo sais e derivados. Em algumas formas de realização, a formulação compreende os ingredientes como descritos em “Formulação da pré-mistura e  
5 “Formulação”, como dado na seção dos Exemplos, infra.

#### 5.2.3.6 Kits

Em alguns casos, ingredientes ativos da invenção não são preferivelmente administrado a um paciente ao mesmo tempo ou pela mesma via de administração. Esta invenção assim engloba kits, que, quando usados  
10 pelo médico, podem simplificar a administração de quantidades apropriadas de ingredientes ativos para um paciente.

Um kit típico da invenção compreende uma forma de dosagem única unitária dos compostos desta invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável, pró-droga, solvato, hidrato, clatrato ou estereoisômero dos mesmos,  
15 e a forma de dosagem única unitária de outro agente que pode ser usado em combinação com os compostos desta invenção. Kits da invenção ainda compreendem dispositivos que são usados para administrar os ingredientes ativos. Exemplos destes dispositivos incluem, mas não são limitados a, seringas, sacos de gotejamento, curativos e inaladores.

20 Kits da invenção ainda podem compreender veículos farmaceuticamente aceitáveis que podem ser usados para administrar um ou mais ingredientes ativos. Por exemplo, se um ingrediente for provido em uma forma sólida que deve ser reconstituída para administração parenteral, o kit pode compreender um recipiente selado de um veículo apropriado com o  
25 ingrediente ativo, que pode ser dissolvido para formar uma solução estéril isenta de particulados que é apropriada para administração parenteral. Exemplos incluem, mas não são limitados a: água para injeção USP; veículos aquosos como, mas não limitados a, Injeção de cloreto de sódio, Injeção de Ringer, Injeção de Dextrose, Injeção de dextrose e cloreto de sódio, e injeção

de Ringer lactada, veículos miscíveis em água como, mas não limitados a, álcool etílico, polietileno glicol, e polipropileno glicol; e veículos não aquosos como, mas não limitados a, óleo de milho, óleo de algodão, óleo de amendoim, óleo de sésamo, oleato de etila, miristato de isopropila, e benzoato de benzila.

A invenção é ainda definido por referência aos seguintes exemplos não limitativos. Será evidente para o versado que muitas modificações, tanto para os materiais como métodos, podem ser praticadas sem sair do espírito e escopo desta invenção.

A composição farmacêutica e método da presente invenção podem ainda compreende outros compostos terapeuticamente ativos como notado aqui que são geralmente aplicados no tratamento, prevenção ou controle das condições patológicas acima mencionadas.

#### 5.2.4 Métodos of Uso

Em algumas formas de realização, a utilização de (-)-O-desmetilvenlafaxina opticamente pura ou substancialmente opticamente pura ou seus sais no tratamento, prevenção e/ou controle das condições como descrito aqui resulta em definições relacionadas com a dose mais claras da eficácia, efeitos adversos diminuídos, e conseqüentemente um índice terapêutico melhorado como comparado com a própria venlafaxina.

Em algumas formas de realização, a presente invenção provê métodos de tratar, prevenir ou controlar uma ou mais doenças, distúrbios ou condições por administração de dose terapêutica e/ou profilática de uma forma sólida compreendendo (-)-O-desmetilvenlafaxina como descrito aqui, por exemplo uma forma cristalina compreendendo um sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina, a um indivíduo, por exemplo um humano, em necessidade de tal tratamento, prevenção e/ou controle, em que referidas doenças, distúrbios ou condições incluem, mas não são limitados a, distúrbios afetivos como depressão, distúrbios bipolares e maníacos, distúrbio de déficit

de atenção, distúrbio de déficit de atenção com hiperatividade, distúrbios de ansiedade, distúrbio de pânico, distúrbio de ansiedade social, distúrbio de estresse pós-traumático, distúrbio disfórico pré-menstrual, distúrbio de personalidade limite, fibromialgia, agorafobia, distúrbio compulsivo  
5 obsessivo, anorexia e bulimia nervosa, obesidade, ganho de peso, síndrome de Gilles de la Tourette, síndrome de Shy-Drager, mal de Alzheimer, mal de Parkinson, epilepsia, narcolepsia, parar de fumar, ânsia por drogas, disfunção sexual mediada neuralmente, dor, incluindo dor crônica e neuropática, distúrbios de função cerebral, demência senil, perda de memória,  
10 amnésia/síndrome amnésica, distúrbios da consciência, coma, distúrbios do sono, Síndrome de Lennox, autismo, síndrome hipercinética, esquizofrenia, enxaqueca, obesidade e ganho de peso, incontinência, síndrome de fadiga crônica, apnéia do sono, sintomas vasomotores da menopausa como calores, distúrbios melhorados por inibição de absorção de monoamina neuronal,  
15 distúrbios relacionados, e os distúrbios mentais descritos em American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4a. edição (DSM-IV).

A grandeza da dose profilática ou terapêutica de (-)-O-desmetilvenlafaxina (aqui também referida como um “ingrediente ativo”), no  
20 controle de uma doença aguda ou crônica, variar com a severidade de uma condição a ser tratada e a via de administração. A dose, e em algumas formas de realização a frequência da dose, irão também variar de acordo com idade, peso corporal, resposta, e o histórico médico passado do paciente individual. Em algumas formas de realização da invenção, a faixa da dose diária  
25 recomendada para as condições como descrito aqui está na faixa de cerca de 10 mg a cerca de 1000 mg por dia. Em algumas formas de realização, a dose diária recomendada é dada como uma dose única uma vez por dia, por exemplo na manhã. Em algumas formas de realização, a dose diária recomendada é dada como doses divididas durante todo o dia tomada com

alimentos. Em algumas formas de realização, uma faixa de dose diária é de cerca de 50 mg a cerca de 500 mg por dia. Em algumas formas de realização, uma faixa de dose diária é entre cerca de 75 mg e cerca de 300 mg por dia. Em algumas formas de realização, uma faixa de dose diária é de cerca de 50 mg a cerca de 200 mg por dia. Em algumas formas de realização, uma faixa de dose diária é de cerca de 25 mg a cerca de 250 mg por dia. Ao controlar o paciente, a terapia deve ser iniciada em uma dose menor, talvez de cerca de 50 mg a cerca de 75 mg, e aumentada se necessário até cerca de 250 mg a cerca de 325 mg por dia como uma dose única ou doses divididas, dependendo da resposta global do paciente. Se a dosagem for aumentada, isto é preferivelmente feito em intervalos de cerca de 75 mg separados por pelo menos 4 dias.

Devido à eliminação de (-)-O-desmetilvenlafaxina da corrente sanguínea ser dependente da função renal ou do fígado, recomenda-se que a dose diária total seja reduzida em pelo menos 50% em pacientes com prejuízo hepático moderado e que seja reduzida em 25% em pacientes com prejuízo renal leve a moderado. Para pacientes sofrendo hemodiálise, é recomendado que a dose diária total seja reduzida em 5% e que a dose seja retida até que o tratamento estar completo. Porque algumas reações adversas foram relatadas para pacientes administrados com venlafaxina concorrentemente com, ou logo após, um inibidor da monoamina oxidase, recomenda-se que (-)-O-desmetilvenlafaxina não seja administrada a pacientes atualmente tomando estes inibidores. Em geral, a administração concorrente dos compostos desta invenção com outras drogas, particularmente outros inibidores de absorção de serotonina, deve ser feita com cuidado. Ver, por exemplo, von Moltke, et al. Biol. Psychiat, 41 :377-380 (1997); e Sinclair, J. et al. Rev. Contemp. Pharmacother., 9:333-344 (1998).

Os vários termos “referida quantidade sendo suficiente para aliviar o distúrbio afetivo,” “referida quantidade sendo suficiente para aliviar

depressão,” “referida quantidade sendo suficiente para aliviar distúrbios de déficit de atenção,” “referida quantidade sendo suficiente para aliviar um distúrbio obsessivo-compulsivo,” “referida quantidade sendo suficiente para prevenir ou aliviar abuso de substâncias,” “referida quantidade sendo

5 suficiente para prevenir ou aliviar síndrome pré-menstrual,” “referida quantidade sendo suficiente para prevenir ou aliviar ansiedade,” “referida quantidade sendo suficiente para prevenir ou aliviar um distúrbio de alimentação ,” “referida quantidade sendo suficiente para prevenir ou aliviar ou prevenir enxaqueca,” “referida quantidade sendo suficiente para aliviar

10 mal de Parkinson,” “referida quantidade sendo suficiente para aliviar epilepsia,” “referida quantidade sendo suficiente para aliviar obesidade ou ganho de peso,” “uma quantidade suficiente para alcançar perda de peso”, “referida quantidade sendo suficiente para ocasionar a redução de peso em um humano,” “referida quantidade sendo suficiente para aliviar dor,” “referida

15 quantidade sendo suficiente para aliviar demência,” “referida quantidade suficiente para aliviar referidos distúrbios melhorados por inibição de reabsorção de monoamina neuronal,” “referida quantidade é suficiente para aliviar distúrbios de função cerebral,” “referida quantidade sendo suficiente para aliviar a mental distúrbio,” em que referidos distúrbios são selecionados

20 dentre o grupo consistindo de demência senil, demência tipo Alzheimer, perda de memória, amnésia/síndrome amnésica, distúrbio de consciência, coma, diminuição de atenção, distúrbios do sono, mal de Parkinson, Síndrome de Lennox, autismo, síndrome hipercinética, esquizofrenia, e doenças cerebrovasculares, como infarto cerebral, sangramento cerebral,

25 arterosclerose cerebral, trombose venosa cerebral, danos na cabeça, distúrbios mentais incluindo os descritos em American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4a. edição (DSM-IV), e outros, “referida quantidade sendo suficiente para tratar, prevenir ou controlar incontinência” em que referida incontinência inclui mas não é



limitada a incontinência fecal, por estresse, urinária, exercicional urinária, de urgência, reflexo, passiva e de descarga, são englobados pelas quantidades de dosagem e esquemas de frequência de doses acima descritos. Similarmente, quantidades suficiente para aliviar cada um dos distúrbios acima, mas  
5 insuficientes para causar efeitos adversos associados com venlafaxina estão também englobadas pelas quantidades de dosagem e esquemas de frequência de doses acima descritos.

A invenção é ainda definida por referência aos seguintes exemplos não limitativos. Será evidente para o versado que muitas  
10 modificações, tanto para os materiais como para os métodos, podem ser praticadas sem sair do fim e interesse desta invenção.

## 6. EXEMPLOS

### 6.1 MATERIAIS E PROCEDIMENTOS

Reagentes e solventes usados abaixo podem ser obtidos de  
15 fontes comerciais como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis., USA). As análises químicas de rotina foram conduzidas usando NMR, MS e HPLC. Picos de RMN significantes são tabulados por deslocamento químico e rotulados com multiplicidade (s, singlete; d, duplete; t, tripleto q, quarteto m, multiplete br s, singlete amplo) e o número de prótons. Os dados de  
20 espectrometria de massa são providos com relação à massa do íon parental. Os dados de M. HPLC são providos como uma porcentagem de pureza.

Os dados de difração de pó de raio-X (XRPD) foram obtidos por um dos seguintes dois métodos. Em alguns experimentos, as análise de XRPD foram realizadas usando um difratômetro Inel XRG-3000 equipado  
25 com um detector de CPS (sensível à posição encurvada) com uma faixa 2 $\theta$  de 120 graus. Os dados em tempo real foram coletados usando radiação Cu-K $\alpha$  partindo em aproximadamente 2,5 °2 $\theta$  em uma resolução de 0,03 °2 $\theta$ . A voltagem e amperagem do tubo foram fixadas a 40 kV e 30 mA, respectivamente. A fenda foi fixada a 5 mm por 130 ou 160  $\mu$ m. As amostras

foram preparadas para análise por sua compactação em capilares de vidro de parede fina. Cada capilar foi montado em um cabeçote de goniômetro que é motorizado para permitir girar o capilar durante a aquisição dos dados. As amostras foram analisadas durante cinco ou dez minutos. A calibração do instrumento foi realizada usando um padrão de referência de silício.

Em outros experimentos, análises XRPD foram realizadas usando um Difratorômetro de pó de raio-X Shimadzu XRD-6000 usando radiação Cu-K $\alpha$ . O instrumento é equipado com um tubo de raios X de foco fino. A voltagem e amperagem do tubo foram fixadas a 40 kV e 40 mA, respectivamente. As fendas de divergência e difusão foram configuradas a 1° e a fenda receptora foi configurada a 0,15 mm. A radiação difratada foi detectada por um detector de cintilação NaI. uma varredura contínua de  $\theta$ -2 $\theta$  a 37min (0,4 s/etapa a 0,02°) de 2,5 a 40 °2 $\theta$  foi usada. Um padrão de silício foi analisado para verificar o alinhamento do instrumento. Os dados foram coletados e analisados usando XRD-6000 v. 4.1. Amostras foram preparadas para análise por sua colocação em um suporte de amostra de silício.

Em particulares formas de realização, o erro experimental associado com uma posição de pico de XRPD medida é cerca de  $\pm 0,1$  °2 $\theta$ .

DSC foi realizado usando um calorímetro de varredura diferencial TA Instruments 2920. A amostra foi colocada em um recipiente de alumínio DSC e o peso gravado com precisão. O recipiente foi coberto com uma tampa e então lacrado, salvo especificado em contrário. A célula de amostra foi equilibrada a 25°C e aquecida sob uma purga de nitrogênio a uma taxa de 10°C/min, até uma temperatura final de 350°C. Metal índio foi usado como o padrão de calibração.

Os dados de DSC modulado (MDSC) foram obtidos em um calorímetro de varredura diferencial TA Instruments 2920 equipado com um sistema de resfriamento refrigerado (RCS). A amostra foi colocada em um recipiente de alumínio DSC e o peso gravado com precisão. O recipiente foi

coberto com uma tampa e então lacrado. Os dados de MDSC foram obtidos usando uma amplitude de modulação de  $\pm 0,80^{\circ}\text{C}$  e um período de 60 segundos com uma taxa de aquecimento subjacente de  $2^{\circ}\text{C}/\text{min}$  de -20 a  $120^{\circ}\text{C}$ . A temperatura e a capacidade térmica foram calibradas usando metal  
5 índio e safira como os padrões de calibração, respectivamente. A temperatura de transição vítrea registrada foi obtida a partir de meia-altura/inflexão da alteração de etapas na curva de fluxo de calor reversível versus temperatura.

As análises de TGA foram realizadas usando analisador termogravimétrico TA Instruments 2950. Cada amostra foi colocada em um  
10 recipiente de amostra de alumínio e inserida no forno TGA. As condições de análise gravimétrica térmica de rotina envolveram equilibrar o forno a  $25^{\circ}\text{C}$ , seguido por aquecimento sob nitrogênio a uma taxa de  $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$  até uma final temperatura de  $350^{\circ}\text{C}$ . Modificações foram feitas neste procedimento em casos envolvendo análises fora de rotina, como não equilibrar antes do  
15 aquecimento, aquecimento em taxas diferentes e aquecimento em temperaturas abaixo de  $350^{\circ}\text{C}$ . Níquel e Alumel™ foram usados como os padrões de calibração.

A microscopia em estágio quente foi realizada usando um dispositivo Linkam (modelo FTIR 600) montado em um microscópio Leica  
20 DM LP. As amostras foram observadas usando uma objetiva 20  $\times$  e uma placa lambda com polarizadores cruzados. As amostras foram colocadas em uma tampa e outra tampa foi então colocada sobre a amostra. Cada amostra foi visualmente observada à medida que o estágio foi aquecido. As imagens foram capturadas usando uma câmera digital a cores SPOT Insight™ com  
25 Software SPOT v. 3.5,8. O estágio quente foi calibrado usando padrões de ponto de fusão USP

As análises TG-IR foram adquiridas em um analisador TGA da TA Instruments 2050 com interface com um espectrofotômetro Magna 560® FT-IR (Thermo Nicolet) equipado com uma fonte de IV Ever-Glo

mid/far IR, um divisor de feixe de brometo de potássio (KBr), e um detector de sulfato de triglicina deuterado. (DTGS). O instrumento TGA foi operado sob um fluxo de hélio a 90 e 10 cm<sup>3</sup>/min para a purga e balanço, respectivamente. Cada amostra foi colocada em um recipiente de amostra de platina, inserido no forno TGA, e pesado pelo instrumento e o forno foi aquecido de 20°C a 200 ou 250°C na taxa de 20°C/min. O instrumento TGA foi iniciado primeiro, imediatamente seguido pelo instrumento FT-IR. Cada espectro de IV representa 32 varreduras co-adicionadas coletadas em uma resolução espectral de 4 cm<sup>-1</sup>. Uma varredura de fundo foi coletada antes de começar o experimento. A calibração do comprimento de onda foi realizada usando poliestireno. Os padrões de calibração TGA foram níquel e Alumel™. Voláteis foram identificados de uma pesquisa na biblioteca espectral de fase vapor de High Resolution Nicolet TGA.

Os dados de sorção/dessorção de umidade foram coletados em um analisador de sorção de vapor VTI SGA-100. Os dados de sorção e dessorção foram coletados em uma faixa de 5% a 95% umidade relativa (RH) a intervalos de 10% RH sob uma purga de nitrogênio. Para algumas amostras, uma etapa a 90% RH foi adicionada ao ciclo de sorção. As amostras não foram secas antes da análise. Os critérios de equilíbrio usados para análise foram menores do que 0,0100% alteração de peso em 5 minutos com um tempo de equilíbrio máximo de 3 horas se o critério de peso não for atendido. Os dados não foram corrigidos para o teor de umidade inicial das amostras. NaCl e PVP foram usados como padrões de calibração.

Os espectros de IV foram adquiridos em um espectrofotômetro Magna-IR 860® FT-IR (Thermo Nicolet) equipado com uma fonte de IV Ever-Glo mid/far IR, um divisor de feixe de brometo de potássio (KBr), e um detector de sulfato de triglicina deuterado. (DTGS). Um acessório de refletância total atenuado (ATR) (Thunderdome™, ThermoSpectra-Tech), com um cristal de germânio (Ge) foi usado para aquisição de dados. Cada

espectro representa 256 varreduras co-adicionadas coletadas em uma resolução espectral de  $4\text{ cm}^{-1}$ . Os dados de fundo foram adquiridos com ar. Um espectro Log MR ( $R = \text{refletância}$ ) foi adquirido tomando uma relação destas duas configurações de dados uma contra a outra. A calibração de comprimento de onda foi realizada usando poliestireno.

Em alguns experimentos, espectros de RT-Raman foram adquiridos em um módulo acessório Raman com interface para espectrofotômetro Magna 860® FT-IR (Thermo Nicolet). Este módulo usou um comprimento de onda de excitação de 1064 nm e um detector de índio gálio arsenídeo (InGaAs). Aproximadamente 0,7 W de potência laser Nd:YVO<sub>4</sub> foi usado para irradiar a amostra. As amostras foram preparadas por análise por colocação do material em um tubo de vidro ou capilar, que foi então posicionado em um tubo revestido com outro ou suporte capilar no acessório. 256 varreduras totais de amostra foram coletadas em uma resolução espectral de  $4\text{ cm}^{-1}$  usando apodização Happ-Genzel. A calibração de comprimento de onda foi realizada usando enxofre e ciclohexano.

Em outros experimentos, espectros de FT-Raman foram adquiridos em um espectrômetro FT-Raman 960 (Thermo Nicolet). Este módulo usou um comprimento de onda de excitação de 1064 nm e detector de índio gálio arsenídeo (InGaAs). Aproximadamente 1 W de potência laser Nd:YVO<sub>4</sub> foi usado para irradiar a amostra. As amostras foram preparadas por análise por colocação do material em um tubo de vidro ou capilar, que foi então posicionado em um tubo revestido com outro ou suporte capilar no acessório. 256 varreduras totais de amostra foram coletadas em uma resolução espectral de  $4\text{ cm}^{-1}$  usando apodização Happ-Genzel. A calibração de comprimento de onda foi realizada usando enxofre e ciclohexano.

A análise coulométrica de Karl Fisher (KF) para a determinação de água foi realizada usando titulador de Karl Fischer Mettler Toledo DL39. Aproximadamente 14-32 mg de amostra foram colocados no

vaso de titulação KF Hydranal-Coulomat AD e misturados durante 60 segundos para assegurar a dissolução. A amostra foi então titulada por meio de um eletrodo gerador que produz iodo por oxidação eletroquímica:  $2 \text{I}^- \Rightarrow \text{I}_2 + 2\text{e}^-$ . Três réplicas foram obtidas para assegurar reprodutibilidade.

## 5                    6.2 EXEMPLO 1: SÍNTESE

Três métodos sintéticos diferentes foram usados para obter os compostos desta invenção. Um primeiro método compreende isolar (-)-venlafaxina, seguido por desmetilação seletiva. Um segundo método compreende separar uma mistura racêmica de ( $\pm$ )-O-desmetilvenlafaxina em  
10 seus componentes opticamente puros. Um terceiro método compreende sintetizar ( $\pm$ )-O-benzil-O-desmetilvenlafaxina, separar os componentes resultantes opticamente puros, e desbenzilar os referidos componentes.

### 6.2.1 Síntese e resolução de venlafaxina

#### 6.2.1.1 1-[Ciano-(4-metoxifenil) metil] ciclohexanol

15                    Uma solução de 4-metoxibenzilnitrila (53,5 g, 0,36 mol) em 400 mL de THF foi resfriada a -78°C seguido por adição lenta de uma solução de 2,0 M de THF de lítio diisopropilamida (200 mL, 0,40 mol) mantendo a temperatura de reação abaixo de -65°C. A reação foi agitada a -78°C durante 30 minutos. Ciclohexanona (39,5 g, 0,40 mol) foi adicionada em uma taxa de  
20 modo que a temperatura de reação não se elevou acima -65°C. Depois, a reação de adição foi agitada a -78°C durante 2 horas, foi despejada em 1 L de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  aquoso saturado contendo gelo. A mistura foi agitada durante 15 minutos e foi extraída com acetato de etila (4 x 200 mL). A camada de acetato de etila combinada foi lavada com água (3 x 100 mL), salmoura (1 x 100 mL)  
25 e secada ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Acetato de etila foi evaporado a vácuo para dar um sólido incolor que foi triturado com hexano. O precipitado foi filtrado, lavado com hexano, e secado a vácuo para dar um sólido incolor (72,0 g, 80,7% de rendimento).  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,30 e 6,90 (q, 4 H), 3,80 (s, 3 H), 3,75 (s, 1 H), 1,55 (m, 10 H);  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 159,8, 130,8, 123,8, 120,0, 114,1, 72,9, 55,5,

49,5, 34,9, 25,3, 21,6.

#### 6.2.1.2 1-[2-Amino-1-(4-metoxifenil) etil] ciclohexanol

Um frasco de 3 L três gargalos equipado com um agitador mecânico e um termopar foi carregado com 1-[ciano(4-metoxifenil) metil] ciclohexanol (40,0 g, 0,16 mol) e 1 L de metanol. Para a solução agitada resultante foi adicionado cloreto de cobalto (42,4 g, 0,32 mol) e a reação foi agitada até uma solução azul escura clara ser obtida. Boroidreto de sódio (62,0 g, 1,63 mol) foi adicionado em lotes pequenos mantendo a temperatura de reação abaixo de 35°C. Um precipitado preto escuro foi formado junto com a evolução vigorosa de gás logo que o boroidreto de sódio foi adicionado. Após completar a adição a suspensão foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. O exame TLC indicou completo desaparecimento do material de partida. A reação foi resfriada em gelo/água e 1 L de 3N de HCl foi adicionado lentamente. A temperatura de reação foi mantida abaixo de 25°C. A reação foi agitada durante 30 minutos após completar a adição. Quantidade pequena de precipitado preto foi ainda observada. Metanol foi removido a vácuo seguido por extração da camada aquosa com acetato de etila (3 x 300 mL). A camada aquosa foi resfriada em gelo/água e tornada básica (papel pH) por adição lenta de NH<sub>4</sub>OH concentrado (cerca de 600 mL). A temperatura de reação foi mantida abaixo de 25°C. A reação foi extraída com acetato de etila (4 x 200 mL). A camada de acetato de etila combinada foi lavada com água (3 x 100 mL), salmoura (1 x 100 mL), e secada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Acetato de etila foi evaporado a vácuo para dar uma goma amarela (34,0 g, 83,6% de rendimento). <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 7,20 e 6,85 (q, 4 H), 3,80 (s, 3 H), 3,20 (m, 2 H), 2,70 (t, 3 H), 2,35 (br s, 3 H), 1,40 (m, 10 H); <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): 158,4, 132,6, 130,6, 113,7, 73,7, 56,7, 55,3, 42,4, 37,3, 34,5, 26,0, 21,9.

#### 6.2.1.3 (±)-Venlafaxina

1-[2-Amino-1-(4-metoxifenil) etil] ciclohexanol (33,0 g, 0,13 mol) foi dissolvido em 88% de ácido fórmico (66,0 g, 55 mL, 1,43 mol) e

água (330 mL) seguido por adição de 37% de formaldeído aquoso (44,4 g, 41 mL, 1,48 mol). A solução resultante foi refluxada durante 20 horas, resfriada em temperatura ambiente e foi concentrada a 150 mL, ajustada a pH 2,0 com 3N de HCl, e extraída com acetato de etila (cerca de 6 x 50 mL) até impureza  
 5 rosa ser removida. A camada aquosa foi resfriada em gelo/água e foi tornada básica por adição lenta de 50% de NaOH. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 75 mL). A camada de acetato de etila combinada foi lavada com água (3 x 25 mL), salmoura (1 x 25 mL) e secada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Acetato de etila foi evaporado a vácuo para dar uma goma amarela que se  
 10 tornou lentamente em sólido amarelo pálido (34,0 g, 92,6% de rendimento). <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 7,05 e 6,80 (q, 4 H), 3,80 (s, 3 H), 3,30 (t, 1 H), 2,95 (dd, 1 H), 2,35 (s, 6 H), 2,30 (dd, 1 H), 1,30 (m, 10 H); <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): 158,4, 132,9, 130,3, 113,5, 74,4, 61,4, 55,3, 51,8, 45,6, 38,2, 31,3, 26,2, 21,8, 21,5. MS (277, M<sup>+</sup>).

#### 15 6.2.1.4 Sais tartarato de venlafaxina

Cloridrato de venlafaxina foi preparado a partir da base livre de venlafaxina pela adição de ácido clorídrico em um solvente apropriado ou de acordo com a patente US # 4535186.

Uma mistura de 2,50 kg de cloridrato de 1-(2-(dimetilamino)-  
 20 1-(4-metoxifenil) etil) ciclohexanol, 16,8 kg de acetato de etila e 14,0 kg de 1 N de NaOH (aq) foi agitada durante 15 min. A agitação foi parada e a camada inferior removida. A camada orgânica foi lavada duas vezes com 3,5 kg de água. 2,4 kg de metanol e 1,78 kg de ácido di-p-toluoil-D-tartárico em 7,9 kg de acetato de etila foi adicionado. A mistura foi agitada com refluxo (-65°C)  
 25 durante 15 min e resfriada a 55°C. A solução foi semeada com 43 g de sal de ácido (R)-1-(2-(dimetilamino)-1-(4-metoxifenil) etil) ciclohexanol-hemi-D-di-p-toluoiltartárico em 0,750 kg de acetato de etila. A suspensão foi envelhecida a 55°C durante 15 minutos, resfriada a 30°C durante 110 minutos. A mistura foi então resfriada a 0°C durante 1 hora e filtrada. A torta foi lavada duas



vezes com uma mistura de 0,23 kg de metanol e 2,3 kg acetato de etila e secada a vácuo a 40-50°C para dar 1,53 kg de sal de ácido (*R*)-1-(2-(dimetilamino)-1-(4-metoxifenil) etil) ciclo-hexanol-hemi-*D*-di-*p*-toluoiltartárico (99,1% ee). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*D*<sub>6</sub>): 0,80-1,6 (m, 10 H), 2,35 (s, 9 H), 2,86 (m, 1 H), 2,98 (m, 1 H), 3,33 (m, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 5,62 (s, 2 H), 6,81 (d, 2 H, *J* = 8,5 Hz), 7,12 (d, 2 H, *J* = 8,5 Hz), 7,31 (d, 4 H, *J* = 8,3 Hz), 7,85 (d, 4 H, *J* = 8,3 Hz).

#### 6.2.1.5 (-)-Venlafaxina

50 mL de 2N de NaOH frio foram adicionados a sal de (*R*)-(-)-venlafaxina.*di-p*-toluoil-*D*-tartarato (5,3 g, 8,0 mmol) e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 100 mL). A camada de acetato de etila combinada foi lavada com 2N de NaOH frio (1 x 25 mL) e água até a lavagem aquosa ficar neutra. A camada de acetato de etila foi secada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), acetato de etila evaporado para dar (-)-venlafaxina como sólido incolor (2,2 g, rendimento quantitativo), e.e. (HPLC): >99,95. <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C e dados MS como em (±)-venlafaxina.

#### 6.2.2 Síntese e resolução de (-)-*O*-desmetilvenlafaxina

##### 6.2.2.1 (±)-*O*-desmetilvenlafaxina

Uma solução de difenilfosfina (3,0 g, 16,1 mmol) em 20 mL de THF foi resfriada a -10°C seguido por adição lenta de uma solução de 1,6 M de THF de *n*-BuLi (12,7 mL, 20,2 mmol) em uma taxa de modo que a temperatura de reação não se elevou acima 0°C. A reação foi agitada a 0°C durante 30 minutos. Uma solução de (±)-venlafaxina (1,0 g, 3,6 mmol) em 10 mL de THF foi adicionado lentamente a 0°C. A reação foi agitada a 0°C durante 15 minutos e deixada para aquecer em temperatura ambiente e agitada durante 1 hora. Ela foi então refluxada durante a noite. A reação foi resfriada em temperatura ambiente e foi despejada lentamente em 30 mL de 3N de HCl frio mantendo a temperatura abaixo de 15°C. Após agitação durante 10 minutos, a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 30 mL). A

camada aquosa foi ajustada a pH 6,8-6,9 por adição lenta de  $\text{NaHCO}_3$  sólido. Ela foi então saturada por adição de  $\text{NaCl}$  e foi extraída com acetato de etila (6 x 30 mL). A camada de acetato de etila combinada foi secada ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), acetato de etila foi evaporado a vácuo para dar um sólido incolor. O sólido foi

5 triturado com acetato de etila frio, filtrado, lavado com acetato de etila frio para dar um sólido incolor (0,700 g, 73,8% de rendimento).  $^1\text{H}$  (DMSO,  $d_6$ ): 9,30 (br s, 1 H); 7,10 e 6,80 (q, 4 H), 5,60 (br s, 1 H), 3,15 (dd, 1 H), 2,88 (t, 1H), 2,50 (dd, 1 H), 2,30 (s, 6 H), 1,35 (m, 10 H);  $^{13}\text{C}$  (DMSO,  $d_6$ ): 155,5, 131,7, 130,1, 114,4, 72,6, 60,4, 51,6, 45,3, 37,2, 32,4, 25,7, 21,2. MS: (264,

10 M+1).

#### 6.2.2.2 (-)-O-desmetilvenlafaxina

(-)-O-desmetilvenlafaxina foi preparada a partir de (-)-venlafaxina seguindo o procedimento descrito acima. (-)-O-desmetilvenlafaxina: sólido incolor,  $[\alpha]_D = -35,2$  ( $c = 0,25$ , EtOH), % pureza

15 (HPLC): >99% e.e. (HPLC): >99%.  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e dados MS como em (±)-O-desmetilvenlafaxina.

#### 6.2.2.3 (-)-O-desmetilvenlafaxina diretamente de DTTA de venlafaxina

(-)-O-desmetilvenlafaxina também pode ser diretamente

20 preparada a partir de sal de (-)-venlafaxina-hemi-DTTA seguindo o procedimento descrito abaixo.

#### 6.2.2.4 (-)-Venlafaxina

Uma mistura de 1,95 kg de sal de ácido (*R*)-1-(2-(dimetilamino)-1-(4-metoxifenil) etil) ciclohexanol-hemi-D-di-p-toluoiltartárico, 12,03 kg de MTBE e 5,85 kg de 1 M de NaOH (aq) foi

25 agitada durante 15 min. A agitação foi parada e a camada inferior removida. A camada orgânica foi lavada duas vezes com 5,46 kg de água. A camada orgânica foi concentrada a 5 L. 3,90 kg de tetraidrofurano anidro foi adicionado e a mistura foi destilada em um volume de 4,5 L para dar (-)-

venlafaxina como uma solução em THF.

Uma solução de difenilfosfeto de lítio foi gerada por adição de 6,2 kg de n-butillítio, 1,6M (15% em peso) em uma mistura de 22,9 kg de tetraidrofurano e 2,2 kg de difenilfosfina. A solução de THF de (-)-venlafaxina foi adicionada em difenilfosfeto de lítio. A mistura foi agitada a 50°C e mantida até a reação estar completa (aproximadamente 24 horas). A mistura foi resfriada a 22°C, 11,95 kg de água DI e 3,94 kg de 6N de HCl foi adicionado. A mistura foi agitada durante 15 minutos, a agitação parada e a fase orgânica superior foi removida e descartada. A camada aquosa foi lavada duas vezes com 7,98 kg de cloreto de metileno. O pH do aquoso foi ajustado a 9,5 usando hidróxido de amônio concentrado. E 19,4 kg de 2-metiltetraidrofurano foram adicionados. A mistura foi aquecida a 65°C e a fase aquosa foi removida. O orgânico foi lavado a 65°C com 8 kg de água e o orgânico foi concentrado a 4,5 L. 14,3 kg de acetato de etila foi adicionado e a mistura agitada a 45-55°C durante 30 minutos. A mistura foi agitada a 0°C durante 30 min. A suspensão foi filtrada e a torta foi lavada duas vezes com 2,8 kg de acetato de etila. O sólido foi secado sob vácuo (>28 mmHg) a 40-50°C para dar 0,903 kg de (*R*)-O-desmetil-1-(2-(dimetilamino)-1-(4-hidroxifenil) etil) ciclohexanol (99,3% ee). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): 0,80-1,8 (m, 10 H), 2,15 (s, 6 H), 2,37 (dd, 1 H, J = 12,5, 6,5), 2,73 (dd, 1 H, J = 8,5, 6,5 Hz), 2,99 (dd, 1 H, J = 12,5, 8,5), 5,42 (br.s 1 H), 6,65 (d, 2 H, J = 8,5 Hz), 6,97 (d, 2 H, J = 8,5 Hz), 9,16 (br. s, 1 H).

#### 6.2.2.5 Sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina

80,4 g de (*R*)-O-desmetil-1-(2-(dimetilamino)-1-(4-hidroxifenil) etil) ciclohexanol foram carregados em um frasco de fundo redondo de 1 L com um agitador mecânico de topo. 326,0 g de metanol e 80,3 g de uma solução aquosa de 15% p/p de ácido clorídrico foram adicionados. A solução foi agitada a 20°C durante 15 minutos e adicionada a 1.797 g de (40°C) éter terc-butil metílico aquecido (MTBE). A mistura foi agitada a 40°C

durante 20 minutos e resfriada a 20°C. A mistura foi agitada a 20°C durante uma hora e semeada com 1,6 g de sementes de cloridrato de (*R*)-O-desmetil-1-(2-(dimetilamino)-1-(4-hidroxifenil) etil) ciclohexanol monoidratadas como uma suspensão em 21 mL de MTBE. Os conteúdos do frasco de 5 L foram

5 misturados a 20°C durante 2 horas para formar uma suspensão. 1,6 L de MTBE foi adicionado ao frasco de 5 L e agitado a 20 °C durante 2 horas. A mistura foi filtrada em um funil com placa filtrante de meio para isolar o produto e a torta foi lavada duas vezes (2 x 241,0 g) com MTBE. O filtro de

10 torta foi colocado seco sob vácuo sobre funil com placa filtrante do meio durante 1 hora para dar 86,3 g de cloridrato de (*R*)-O-desmetil 1-(2-(dimetilamino)-1-(4-metoxifenil) etil) ciclohexanol monoidratado. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 0,80-1,70 (10 H, m), 2,60 (3 H, s ), 2,64 (3 H, s ), 3,00 (1 H, dd, J = 9,3, 3,7 Hz), 3,46 (1 H, br.t ), 3,63 (1 H, br.d ), 4,52 (1 H, s ), 6,75 (2 H, d, J = 8,3 Hz ), 7,11 ( 2 H, d, J = 8,3 Hz), 9,43 (1 H, br.s ), 9,50 (1 H, s).

#### 15 6.2.3 Resolução de (-)-O-desmetilvenlafaxina

(-)-O-desmetilvenlafaxina foi sintetizada via a resolução de (±)-O-desmetilvenlafaxina.

1,0 g de (±)-O-desmetilvenlafaxina, 0,89 g (24 mmol) de ácido (*R*)-1-fenil-1-ciclohexil-1-hidroxiacético, 7,9 g de etanol e 1,05 g de água

20 foram carregados em um frasco de 25 mL. A mistura foi agitada a 75 °C durante 30 min e resfriada em temperatura ambiente. O sólido resultante foi coletado por filtração e lavado com etanol. O sólido foi secado para dar 790 mg de sal de ácido (*R*)-1-(2-(dimetilamino)-1-(4-hidroxifenil) etil) ciclohexanol (*R*)-1-fenil-1-ciclohexil-1-hidroxiacético (99,42% ee). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 4.

#### 25 6.2.3.1 Sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina

Sal de ácido (*R*)-1-(2-(dimetilamino)-1-(4-hidroxifenil) etil) ciclohexanol (*R*)-1-fenil-1-ciclohexil-1-hidroxiacético (2,0 g, 4 mmol) foi dissolvido em metanol (5,4 mL) e 15% (p/p) HCl em água (1,05 g). A solução de metanol/ácido clorídrico foi adicionada com agitação em éter metil-terc

butílico (MTBE) (32 mL) a 35-40°C. Seguindo a adição da solução de metanol/ácido clorídrico a mistura foi agitada a 35-40 °C durante 60 min e resfriada em temperatura ambiente. A mistura foi semeada com (-)-O-desmetilvenlafaxina monoidratada e agitada a 20 °C durante 3 horas. O sólido foi coletado por filtração e lavado com MTBE (20 mL). O sólido foi secado para dar 730 mg de cloridrato de 1-(2-(dimetilamino)-1-(4-hidroxifenil) etil) ciclohexanol. O sólido foi analisado (5,49% de água, impurezas <0,05%, DSC 101,38), <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): 0,80-1,70 (10 H, m), 2,60 (3 H, s), 2,64 (3 H, s), 3,00 (1 H, dd, J = 9,3, 3,7 Hz), 3,46 (1 H, br.t), 3,63 (1 H, br.d), 4,52 (1 H, s), 6,75 (2 H, d, J = 8,3 Hz), 7,11 (2 H, d, J = 8,3 Hz), 9,43 (1 H, br.s), 9,50 (1 H, s).

Ácido (R)-1-fenil-1-ciclohexil-1-hidroxiacético é feito de acordo com o procedimento descrito em Tetrahedron: Asymmetry 14 (2003) 3593, que é incorporado aqui por referência.

#### 6.2.4 Síntese e resolução de O-benzil-O-desmetilvenlafaxina

(-)-O-Desmetilvenlafaxina foi preparada por sintetização e resolução de (±)-O-desmetilvenlafaxina.

##### 6.2.4.1 (±)-O-benzil-O-desmetilvenlafaxina

Em certas formas de realização, o seguinte procedimento foi empregado. 150 g de 2-(4-benzilóxi) fenil-N,N-dimetilacetamida, 945 g (1062 mL) de THF foram carregados em um reator de 5 L com camisa. 550 mL de cloreto de isopropilmagnésio (2,0 M em tetraidrofurano) foi adicionados e a mistura foi agitada durante 1 h. 115 g de ciclohexanona foi adicionado no reator e misturado durante 1 h. 360 g de RedAl (hidreto de bis(2-metoxietóxi) alumínio de sódio-65% p/p em tolueno) foram adicionados no reator e agitados durante 16 h. Quando a reação estava completa a mistura foi adicionada e 2005 g de 22% p/p de ácido cítrico aquoso. 420 g (600 mL) de heptano foram carregados no reator e agitados durante 15 min. A agitação foi parada e a camada de topo foi removida. 250 g de 50% de NaOH foram adicionados para ajustar o pH a 9-10,

seguido por agitação. 1114 g (1500 mL) de MTBE foram adicionados ao reator. A mistura foi aquecida a  $45 \pm 5^{\circ}\text{C}$  para dissolver os sólidos. A agitação foi parada e a camada de fundo foi removida. A camada orgânica foi lavada duas vezes com 750 g de água a  $45^{\circ}\text{C}$ . 750 mL de MTBE foi removida por destilação e 750 mL de metanol foram adicionados. Cerca de 750 mL de MTBE/metanol foram removidos por destilação e 300 g de metanol e 300 g de água foram adicionados. A suspensão foi resfriada a  $0^{\circ}\text{C}$  e agitada durante 30 min. A suspensão foi filtrada e o sólido lavado com 375 g de (4:1 metano:água). O sólido foi secado para dar 161 g de 1-(2-(dimetilamino)-1-(4-benziloxifenil)etil) ciclohexanol.

Em certas formas de realização, o seguinte procedimento foi empregado. A um reator de 757,25 litros foram carregado 22,98 kg de 2-(4-benzilóxi) fenil-N,N-acetamida e 145,1 kg de THF. Com agitação, a temperatura foi ajustada a  $5^{\circ}\text{C}$  a  $10^{\circ}\text{C}$ . No reator foram carregados 82,9 kg de cloreto de isopropilmagnésio, 2,0M em THF, enquanto mantendo a temperatura entre  $5^{\circ}\text{C}$  a  $35^{\circ}\text{C}$ . As linhas foram enxaguadas com 2,78 kg de THF. Os conteúdos foram agitados durante 61 minutos a  $10^{\circ}\text{C}$  a  $20^{\circ}\text{C}$ . No reator foram adicionados 9,31 kg de ciclohexanona enquanto mantendo a temperatura entre  $5^{\circ}\text{C}$  a  $35^{\circ}\text{C}$ . As linhas foram enxaguadas com 2,77 kg de THF. A temperatura foi ajustada a  $15^{\circ}\text{C}$  a  $25^{\circ}\text{C}$  e os conteúdos foram agitados durante 17 minutos nesta faixa de temperatura após o que a reação estava completa. No reator foram carregados 55,8 kg de hidreto de bis (2-metoxietóxi) alumínio de sódio (65% em peso em tolueno) enquanto mantendo a temperatura a  $15^{\circ}\text{C}$  a  $35^{\circ}\text{C}$ . Os conteúdos foram agitados durante 10 h (<3% de material de partida restante). A mistura de reação foi adicionada a 334,1 kg de 22% de solução de ácido cítrico resfriada em  $0^{\circ}\text{C}$  a  $2^{\circ}\text{C}$ . THF (22,9 kg) e n-heptano (63,3 kg) foram adicionados na reação. A mistura foi agitada durante 15 minutos então a agitação foi parada e as fases foram deixadas separar. A camada de topo foi removida e o reator foram carregados

com 45,4 kg de 50% de hidróxido de sódio. O reator foram carregados com 169,9 kg de MTBE e a temperatura foi ajustada a 40-50°C. Os conteúdos foram agitados durante 14 minutos e a agitação foi parada para permitir as fases para separar durante 15 minutos. A camada aquosa foi removida e 115 L de água purificada USP foi adicionado. A temperatura foi ajustada a 40°C a 50°C. os conteúdos foram agitados durante 15 minutos e a agitação foi parada para permitir as fases para separar durante 13 minutos. A camada funda aquosa foi removida. O reator foram carregados com 115 L de água purificada USP e a temperatura foi ajustada a 40°C a 50°C. os conteúdos foram agitados durante 15 minutos e a agitação foi parada para permitir as fases para separar. A camada funda aquosa foi removida. A solução foi destilada sob vácuo em um volume final de 188 L. No reator foram carregados 115,2 kg de metanol e a solução foi destilada sob vácuo em um volume final de 131 L. No reator foram carregados 46,0 kg de metanol e 57 L de água purificada USP. A temperatura foi ajustada a 0°C. A suspensão foi agitada durante 41 minutos a -5°C a 5 °C e a mistura foi filtrada. A torta foi lavada com 46,2 kg de metanol e 11,6 kg de água purificada USP (resfriada a -5°C a 5°C). A torta úmida (30,66 kg) foi secada a 40-50°C para dar 24,47 kg de 1-(2-(dimetilamino)-1-(4-benziloxifenil) etil) ciclohexanol.

#### 6.2.4.2 Sal de (-)-O-benzil-O-desmetilvenlafaxina-hemi-D-DTTA

Em certas formas de realização, o seguinte procedimento foi empregado. 160 g de 1-(2-(dimetilamino)-1-(4-benziloxifenil) etil) ciclohexanol, 100 g de ácido D-di-p-toluoiltartárico, 1,6 L de acetona, 150 g de água foram adicionados em um reator de 5 L e aquecido a 50°C. A mistura foi agitada a 50°C durante 15 minutos e resfriada em 0°C. A mistura foi agitada a 0°C durante 120 minutos e filtrada. A torta foi lavada com 600 mL de acetona e secada a vácuo a 40-50 °C para dar 114,3 g de sal de ácido (R)-1-(2-(dimetilamino)-1-(4-benziloxifenil) etil) ciclohexanol-di-p-toluoil-D-

tartárico.

Em certas formas de realização, o seguinte procedimento foi empregado. Para um reator foram carregados 60,64 kg de 1-(2-(dimetilamino)-1-(4-benziloxifenil) etil) ciclohexanol, 42,01 kg de ácido D-di-p-toluoiltartárico, 512,7 kg de acetona, e 61 L de água purificada USP. A temperatura foi ajustada a 50°C a 55°C, e os conteúdos foram agitados nesta faixa de temperatura durante 16 minutos. A mistura foi resfriada a 36°C e agitada a 36°C durante um período de 35 minutos. A mistura foi resfriada a 2°C a 2°C durante 105 minutos e agitada durante 122 minutos. A mistura foi filtrada e a torta foi lavada duas vezes com acetona (122,0 kg e 121,8 kg), resfriada em -5°C a 5°C. A torta úmida (47,06 kg) foi secada a 40-50°C para dar 41,50 kg de sal de ácido (*R*)-1-(2-(dimetilamino)-1-(4-benziloxifenil) etil) ciclohexanol di-p-toluoil-D-tartárico.

#### 6.2.4.3 (-)-O-Benzil-O-desmetilvenlafaxina

Em certas formas de realização, o seguinte procedimento foi empregado. Um frasco de 5 L foi carregado com 190 g de sal de ácido (*R*)-1-(2-(dimetilamino)-1-(4-benziloxifenil)etil)ciclohexanol-D-di-p-toluoiltartárico, 703 g de MTBE e 870 g de 1 N de NaOH. A mistura foi agitada a 45°C, o aquoso foi removido e a camada orgânica foi lavada com água (475 g x 2). A camada MTBE foi destilada a 450 mL, 703 g de metanol foi adicionado e a mistura foi destilada a 450 mL. A suspensão foi diluída com 450 g de água e a mistura resfriada a 0°C. A mistura foi filtrada e lavada com 435 mL de metanol/água para dar após secagem 112 g de (*R*)-1-(2-(dimetilamino)-1-(4-benziloxifenil) etil) ciclohexanol. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): 0,8-1,6 (10 H, m), 2,12 (6 H, s), 2,41 (1 H, dd, J = 6,9, 12,3 Hz), 2,77 (1 H, t, J = 6,9 Hz), 2,94 (1 H, dd, J = 7,9, 12,3 Hz), 5,05 (2 H, s), 5,23 (1 H, s), 6,89 (2 H, d, J = 8,7 Hz), 7,11 (2 H, d, J = 8,7 Hz), 7,3-7,5 (5 H, m).

Em certas formas de realização, o seguinte procedimento foi empregado. Em um reator foram carregados 69,49 kg de sal de ácido (*R*)-1-



(2-(dimetilamino)-1-(4-benziloxifenil) etil) ciclohexanol di-p-toluoil-D-tartárico, 265,7 kg de MTBE, e 328,9 kg de 1 N de NaOH. A temperatura foi ajustada a 48-52°C e os conteúdos foram agitados durante 17 minutos. A agitação foi parada e as fases foram deixadas para separar durante um período de 8 minutos. A fase aquosa de fundo foi removida, 180,1 kg de água purificada USP foi adicionada e a temperatura foi ajustada a 48°C a 52°C. A mistura foi agitada a 48°C a 52°C durante 25 minutos, a agitação foi parada e as fases foram deixadas para separar durante um período de 7 minutos. A fase aquosa de fundo foi removida e 179,8 kg de água purificada USP foi adicionada. A mistura foi agitada a 48 °C a 52°C durante 17 minutos, a agitação foi parada e as fases foram deixadas para separar durante um período de 7 minutos. A fase aquosa de fundo foi removida e a solução foi destilada em um volume final de 170 L. 265,7 kg de metanol foi adicionado e a solução foi destilada em um volume final de 170 L. A reação foi resfriada a 23°C a 27°C durante 1 hora e 9 minutos. Para o reator foram carregados 170 L de água purificada USP enquanto mantendo a temperatura a 23°C a 33°C durante a adição. A suspensão foi resfriada a -5°C a 5°C durante 1 hora e 17 minutos e foi agitada a -5°C a 5°C durante 34 minutos. A mistura foi filtrada e a torta foi lavada com 64,7 kg de metanol e 82 L de água purificada USP (resfriada a -5°C a 5°C). A torta úmida (46,61 kg) foi secada a 40-50°C para dar 42,47 kg de (*R*)-1-(2-(dimetilamino)-1-(4-benziloxifenil) etil) ciclohexanol.

#### 6.2.4.4 Sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina

Em certas formas de realização, o seguinte procedimento foi empregado. 19,5 g de (*R*)-1-(2-(dimetilamino)-1-(4-benziloxifenil) etil) ciclohexanol, 400 mg de 10% de paládio em carbono, 58 mL de metanol, 4,5 mL de 37% em peso de ácido clorídrico aquoso e 6,8 g de água foram carregados em um vaso de hidrogenação. A mistura foi reagida com 3,5 kg/cm<sup>2</sup> de hidrogênio durante 3 dias. A mistura resultante foi filtrada e o catalisador foi lavado com 14 mL de metanol. O filtrado combinado e o licor

mãe foi adicionado em 434 mL de MTBE a 40°C. A mistura foi resfriada a 20°C e semeada com cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina monoidratado. A mistura foi agitada durante 1 h a 20°C e 290 mL de MTBE foi adicionado. A mistura foi agitada durante 2h, filtrada e lavada com MTBE (2 x 70 mL) para dar após secagem 14,4 g de monoidratado de cloridrato de 1-(2-(dimetilamino)-1-(4-hidroxifenil)etil) ciclohexanol. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): 0,80-1,70 (10 H, m), 2,60 (3 H, s ), 2,64 (3 H, s ), 3,00 (1 H, dd, J = 9,3, 3,7 Hz), 3,46 (1 H, br.t ), 3,63 (1 H, br.d ), 4,52 (1 H, s ), 6,75 (2 H, d, J = 8,3 Hz), 7,11 (2 H, d, J = 8,3 Hz), 9,43 (1 H, br.s ), 9,50 (1 H, s). A análise em estado sólido confirmou que este material foi a forma cristalina Forma A.

Em certas formas de realização, o seguinte procedimento foi empregado. 1,0 kg de (R)-1-(2-(dimetilamino)-1-(4-benziloxifenil) etil) ciclohexanol, 20 g de 10% de paládio em carbono, 1,76 kg de etanol e 550 g de 20% em peso de ácido clorídrico foram carregados em um vaso de hidrogenação. A mistura foi reagida com hidrogênio até todo o material de partida ser consumido. A mistura resultante foi filtrada e o catalisador foi lavado com 380 g de etanol. O filtrado combinado e o licor mãe foi adicionado a 4,96 kg de MTBE a 40°C. A mistura foi resfriada a 20°C e semeada com 20 g de monoidratado de cloridrato de 1-(2-(dimetilamino)-1-(4-hidroxifenil) etil) ciclohexanol. A mistura foi agitada durante 2 h a 40°C e 6,06 kg de MtBE foi adicionado durante 8 horas. A mistura foi agitada durante 2h e resfriada em 0°C. A suspensão foi filtrada, lavada com 1,67 kg de MTBE:etanol (5.4:1) e 1,66 kg de MTBE para dar após secagem 1,1 kg de monoidratado de cloridrato de 1-(2-(dimetilamino)-1-(4-hidroxifenil) etil) ciclohexanol. O produto resultante foi confirmado como sendo forma A.

Em certas formas de realização, o seguinte procedimento foi empregado. O reator foram carregados com 31,80 kg de (R)-1-(2-(dimetilamino)-1-(4-benziloxifenil) etil) ciclohexanol. Uma suspensão de 0,636 kg de paládio em carbono em 3,96 kg de etanol (5% desnaturado com

metanol). A atmosfera do reator foi evacuada e substituída com nitrogênio três vezes para excluir ar. No reator foram carregados 56,1 kg de etanol seguido por 17,4 kg de 20% em peso de solução de HCl. A temperatura foi ajustada a 20-25°C. O sólidos completamente dissolvidos após 35 minutos enquanto borbulhando nitrogênio através da solução para desgaseificar. A reação foi pressurizada uma vez com 3,16 a 3,86 kg/cm<sup>2</sup> manométricos de hidrogênio, ventilada, e então repressurizada a 3,16 a 3,86 kg/cm<sup>2</sup> manométricos com hidrogênio. A mistura foi agitada a 20 a 30°C até a reação ficar completa. O hidrogênio foi ventilado e o reator foi pressurizado com nitrogênio a 3,5 a 4,2 kg/cm<sup>2</sup> manométricos três vezes. A mistura de reação foi filtrada através de um filtro de 3 µm e o reator/filtro foi enxaguado com 12,0 kg de etanol. As lavagens/filtrados combinados foram adicionadas a 157,0 kg de MTBE a 40°C a 45°C. Sementes do sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina (635g) foram adicionadas e a mistura foi misturada durante 2 horas e 4 minutos a 35°C a 45°C. 191,9 kg de MTBE foram adicionados durante um período de 8 horas enquanto mantendo a temperatura a 35°C a 45°C. A mistura foi agitada a 35°C a 45°C durante 2 horas e 3 minutos e então a mistura foi resfriada a -5°C a +5°C durante 2 horas e 3 minutos. A suspensão foi agitada a -5°C a +5°C durante 37 minutos e filtrada. A torta foi lavada com uma mistura de MTBE (43,6 kg) e etanol (8,2 kg), seguido por 100% de MTBE (52,3 kg). A torta úmida (26,25 kg) foi secada em não mais do que 25°C para dar 25,42 kg de cloridrato de (R)-1-(2-(dimetilamino)-1-(4-hidroxifenil) etil) ciclohexanol monoidratado.

Estes exemplos apresentam vários métodos exemplares de síntese de (-)-O-desmetilvenlafaxina. Métodos alternados de síntese de (-)-O-desmetilvenlafaxina serão evidentes para o versado na técnica.

### 6.3 EXEMPLO 2: DETERMINAÇÃO DE POTÊNCIA E ESPECIFICIDADE

Vários métodos utilizáveis para a determinação da potência e

especificidade dos compostos desta invenção são descritos na literatura. Ver, por exemplo, Haskins, J. T. *et al. Euro. J. Pharmacol.* 115: 139-146 (1985). Em algumas formas de realização, métodos que foram verificadas como sendo particularmente utilizáveis são descritos por Muth, E. A. *et al.* 5 *Biochem. Pharmacol.* 35: 4493-4497 (1986) e Muth, E. A. *et al. Drug Develop. Res.* 23: 191-199 (1991), ambos de que são incorporados aqui por referência.

#### 6.3.1 Receptor de ligação

Determinação de receptor de ligação dos compostos desta 10 invenção preferivelmente é realizada pelos métodos descritos por Muth *et al.*, e usando os protocolos resumidos nas patentes U.S. nos. 6.342.533 B1, 6.441.048 B1 e 6.911.479 B2.

Os homogenados de tecido usados são preferivelmente cérebro completo exceto o cerebelo (ligação histamina-1 e opiato), córtex (receptor de 15 ligação adrenérgico  $\alpha_1$ , absorção de monoamina); e estriato (dopamina-2 e receptor de ligação colinérgico muscarínico).

#### 6.3.2 Estudos de absorção sinaptossomal

Estes estudos podem ser realizados usando a metodologia modificada de Wood, M. D., e Wyllie, M. G. *J. Neurochem.* 37: 795-797 20 (1981) como descrito em Muth *et al. Biochem. Pharmacol.* 35: 4493-4497 (1986). Brevemente, um grânulo de P2 é preparado a partir de tecido de cérebro de rato fresco por centrifugação de gradiente de densidade de sacarose usando um rotor vertical. Para os estudos de absorção, todos componentes são dissolvidos no seguinte tampão: 135 mM de NaCl, 5 mM de 25 KCl, 1,2 mM de  $MgCl_2$ , 2,5 mM de  $CaCl_2$ , 10 mM de glicose, 1 mM de ácido ascórbico, 20 mM de Tris, pH 7,4, gaseificados com  $O_2$  durante 30 min anterior ao uso. Várias concentrações de droga de teste são pré-incubadas com 0,1  $\mu M$  [ $^3H$ ]dopamina ou 0,1  $\mu M$  [ $^3H$ ]norepinefrina (130,000 dpm/tubo) e 0,1  $\mu M$  [ $^{14}C$ ]serotonina (7.500 dpm/tubo) em 0,9 ml de tampão durante 5 min a

37°C. Um décimo de mililitro de preparação sinaptossomal é adicionado em cada tubo e incubado durante mais 4 min a 37°C. A reação é então terminada pela adição de 2,5 ml de tampão, após o que a mistura foi filtrada sob vácuo usando filtros de acetato de celulose (0,45  $\mu$ M de tamanho do poro). Os filtros  
5 são então contados em um contador de cintilação, e os resultados são expressos como pmoles absorção/mg proteína/min. Os valores IC50 para a inibição da absorção são calculados por regressão linear de log [porcentagem de absorção dependente de Na<sup>+</sup>] versus log [concentração de droga de teste].

### 6.3.3 Reversão de hipotermia induzida por reserpina

10 Reversão de hipotermia induzida por reserpina em camundongos machos CF-1 (20-25 g., Charles River) pode ser realizada de acordo com uma adaptação do método de Askew, *B. Life Sci.* 1: 725-730 (1963). Compostos de teste, colocados em suspensão ou solubilizados em 0,25% de Tween80® em água, são então administrados i.p. em vários níveis  
15 de dosagem para camundongos machos (8/nível de dosagem) que tinham sido tratados 18 horas previamente com 45,0 mg/kg reserpina s.c. Um grupo de controle de veículo é simultaneamente tratado com grupos de droga. Compostos de teste, veículo, e reserpina são administrados em um volume de 0,01 ml/g. Reserpina é solubilizada pela adição de uma quantidade pequena  
20 (aproximadamente 4 gotas) de ácido acético concentrado e então levada ao volume apropriado pela adição de água destilada. Temperaturas retais são gravadas por uma sonda de termistor de Yellow Springs Instruments, a uma profundidade de 2 cm. As medidas são tomadas 18 h após o pré-tratamento com reserpina e em intervalos horários durante 3 horas seguindo  
25 administração de ou composto de teste ou veículo.

Temperaturas retais para todos os períodos de tempo são submetidas a uma análise bidirecional de variância para medidas repetidas com comparação de Dunnett subsequente para controlar os valores para determinar a dose efetiva mínima (MED) para antagonizar a hipotermia

induzida por reserpina.

#### 6.3.4 Indução de subsensibilidade noradrenérgica pineal do rato

Ratos apropriados são ratos Sprague-Dawley machos (250-300 g, Charles River) que devem ser mantidos em luz contínua durante toda a experiência de modo a atenuar a flutuação diurna em densidade de receptor beta-adrenérgico na glândula pineal e para manter uma resposta supersensível consistente para os agonistas noradrenérgicos (Moyer, J. A. *et al. Soc. Neurosci. Abstract* 10: 261 (1984)). Após 2 dias de exposição a luz contínua, os ratos são então injetados duas vezes diariamente com ou solução salina ou composto de teste (10 mg/kg i.p.) durante 5 dias (total de 9 injeções). Outro grupo de ratos deve receber injeções de solução salina diariamente durante 4 dias seguido por uma injeção única de composto de teste (10 mg/kg i.p.) no 5º. dia. Uma hora seguindo a injeção final de composto de teste ou solução salina, animais são administrados ou com 0,1% de ácido ascórbico (controles), ou isoproterenol (2 µmol/kg i.p. em 0,1% de ácido ascórbico). Ratos são decapitados 2,5 minutos depois, em cujo momento as experiências preliminares mostraram que os aumentos induzidos por isoproterenol nos níveis de AMP cíclicos em glândulas pineais são máximos (Moyer, J. A. *et al. Mol. Pharmacol.* 19: 187-193 (1981)). Glândulas pineais são removidas e congeladas em gelo seco em 30 segundo para minimizar qualquer aumento pós-decapitação em concentração de cAMP.

Antes do radioimunoteste para cAMP, as glândulas pineais são colocadas em 1 ml de 2,5% de ácido perclórico resfriado com gelo e sonicadas durante aproximadamente 15 segundos. O sonicado é então centrifugado a 49,000 g durante 15 min a 4°C e então fluído de sobrenadante resultante é removido, neutralizado com excesso de CaCO<sub>3</sub>, e centrifugado a 12.000 g durante 10 min a 4°C. O teor cAMP do extrato neutralizado pode ser medido por um radioimunoteste padrão usando anti-soro e antígeno rotulado 125I (New England Nuclear Corp., Boston, Mass.; Steiner, A. L. *et al. J. Biol.*

*Chem.* 247: 1106-1113 (1972)). Todas as amostras não conhecidas devem ser testadas em duplicata e comparadas em soluções padrão de cAMP preparadas em uma solução de 2,5% de ácido perclórico que foi neutralizada com CaCO<sub>3</sub>. Resultados são expressos como pmol cAMP/pineal, e análises estatísticas são realizadas por análise de diferença com testes Student-Newman-Keuls subsequentes.

#### 6.3.5 Eletrofisiologia de unidade única

As taxas de queima de neurônios individuais do locus coeruleus (LC) ou núcleo de rafe dorsal (DR) no rato anestesiado com cloral hidrato são medidas usando micro-eletrodos de vidro em forma de barril único, como previamente descrito em LC. Haskins, J. T. *et al. Eur. J. Pharmacol.* 115: 139-146 (1985). Usando a orientação estereotóxica de König, J. F. R., e Klippel, R. A. *The rat brain: A stereotaxic atlas of the forebrain and lower parts of the brain stem Baltimore: Williams e Wilkins* (1963), as pontas do eletrodo devem ser abaixadas com um microacionador hidráulico de um ponto 1,00 mm acima do locus coeruleus AP 2,00 mm caudal para a linha interaural e 1,03 lateral para a linha do meio). Drogas são administradas i.v. através de um cânula na veia do rabo lateral. Somente uma célula deve ser estudada em cada rato a fim de evitar efeitos residuais da droga.

### 6.4 EXEMPLO 3: FORMULAÇÃO ORAL

As composições farmacêuticas desta invenção podem ser administradas em uma variedade de modos, incluindo oralmente.

#### 6.4.1 Formas de dosagem de cápsula de gelatina dura

Os ingredientes de formas de cápsula apropriados das composições farmacêuticas desta invenção podem ser encontrados na patente U.S. n<sup>os</sup>. 6.342.533 B1, 6.441.048 B1 e 6.911.479 B2.

O ingrediente ativo ((-)-O-desmetilvenlafaxina opticamente puro, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) é peneirado e misturado

com os excipientes listados. A mistura é carregada em cápsulas de gelatina dura de duas peças, de dimensão apropriada, usando maquinário apropriado e métodos bem conhecidos na técnica. Ver *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 16<sup>o</sup> ou 18<sup>o</sup> edições, cada incorporado aqui em sua totalidade por referência. Outras doses podem ser preparadas por alteração do peso de enchimento e, se necessário, por alteração do tamanho da cápsula para se adequar. Qualquer uma das formações de cápsula de gelatina dura estáveis acima pode ser formada.

#### 6.4.2 Formas de dosagem de comprimidos prensados

Os ingredientes de formas de comprimidos prensados das composições farmacêuticas da invenção podem ser encontrados na patente U.S. nos. 6.342.533 B1, 6.441.048 B1 e 6.911.479 B2.

O ingrediente ativo é peneirado através de uma peneira apropriada e misturado com os excipientes até uma mistura uniforme é formada. A mistura seca é triada e misturada com o estearato de magnésio. A mistura de pó resultante é então comprimida em comprimidos de forma e tamanho desejados. Comprimidos de outras potências podem ser preparados por alteração da relação do ingrediente ativo no excipiente (s) ou modificação do peso do comprimido.

#### 6.4.3 Exemplo de uma formulação de cápsula

	50 mg	100 mg
	(mg/cápsula)	(mg/cápsula)
cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina monoidratado	60,34	120,68
Celulose microcristalina (Avicel PH102)	60,00	19,02
Lactose, anidro	160,16	103,40
Glicolato de amido de sódio (Primojel)	18,00	15,60
Estearato de magnésio	1,50	1,30
Massa total	300,0	260,0

#### 6.4.4 Uma formulação de liberação retardada

Várias formulações de liberação retardada foram examinadas. Verificou-se que a adição de Methocel K4M CR diminuiu a taxa de dissolução. Comprimidos foram fabricados usando as formulações descritas abaixo.



## Granulação de pré-mistura

Ingredientes	Fórmula de pré-mistura
SEP-227162-01	605
Avicel pH 102	60,5
Surelease (15% p/p)	21,42

## Formulações finais

Ingredientes	Formulação A (mg)	Formulação B (mg)	Formulação C (mg)
Pré-mistura	687,00	687,00	687,00
Methocel K4M CR	30,25	60,5	121,00
Estearato de magnésio	7,00	7,00	8,00
Peso comprimido	724,25	754,50	816,00

## 6.5 EXEMPLO 4: CRISTALIZAÇÃO E

CARACTERIZAÇÃO DE FORMA A DO SAL CLORIDRATO DE (-)-O-5 DESMETIL VENLAFAXINA

## 6.5.1 Cristalização

(-)-O-desmetilvenlafaxina foi cristalizada como forma A do sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina. A base livre de (-)-O-desmetilvenlafaxina foi preparada de acordo com exemplo 1. Forma A do sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina foi preparada de Forma B de sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina, descrito abaixo, de acordo com o seguinte procedimento: Uma amostra de 3,09 gramas de sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina (forma B) foi colocada em um prato de cristalização de 70 X 50 mm e armazenada a 40°C/75% umidade relativa durante 3 dias. A amostra foi então

10

15 secada sob vácuo em temperatura ambiente durante 2 dias.

A forma cristalina de Forma A do sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina preparada de acordo com o procedimento acima foi caracterizada por técnicas analíticas incluindo análise gravimétrica térmica, calorimetria de varredura diferencial, difração de pó de raio-X, sorção de

20

umidade, espectroscopia de infravermelho e espectroscopia Raman, de acordo com parâmetros analíticos descritos supra.

## 6.5.1.1 Dados de difração de raio-X do cristal único de Forma

A

Cristais de Forma A do sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina

apropriados para difração de raio-X de cristal único foram preparados por técnicas solvente/anti solvente a partir de um sistema solvente água/2-metil-tetraidrofurano. Análise de difração de raio-X de cristal único foi realizada usando um difratômetro Nonius Kappa CCD com radiação Mo K $\alpha$  ( $\lambda = 0,71073$  Å). Mosaicidade refinada foi obtida usando DENZO/SCALEPACK (Otwinowski e Minor, *Methods Enzymol.* 276: 307 (1997)). O grupo espacial foi determinado usando o programa XPREP (Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, (2002)). Integração de dados foi realizada com DENZO-SMN (Otwinowski e Minor, *Methods Enzymol.* 276: 307 (1997)). Uma correção de absorção empírica foi aplicada, obtida usando SCALEPACK (Otwinowski e Minor, *Methods Enzymol.* 276: 307 (1997)). A estrutura foi resolvida por métodos diretos usando SIR2004 (Burla *et al.*, *J. Appl. Cryst.*, 36: 1103 (2003)), e refinamentos foram realizados em um LINUX PC usando SHELX97 (Sheldrick, University of Göttingen, Alemanha, (1997)). A configuração absoluta da molécula (-)-O-desmetilvenlafaxina foi deduzida usando informação obtida solução de estrutura de outra forma cristalina (Forma F, descrita abaixo) obtida usando o mesmo material de partida (-)-O-desmetilvenlafaxina. Coleta de dados e detalhes de parâmetros de estrutura são mostrados na tabela I.

Um desenho ORTEP da unidade assimétrica obtido da solução de estrutura de cristal única da forma cristalina de Forma 1 do sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina é mostrado na FIG. 7 (*ORTEP-3 for Windows*, v. 1,05. Farrugia, *J. Appl. Cryst.*, 30: 565 (1997)). A unidade assimétrica mostrada no desenho contém um cátion (-)-O-desmetilvenlafaxina, um ânion cloreto e uma molécula de água.

Tabela I. Dados do cristal e parâmetros de coleta de dados para Forma A do sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina.

	fórmula	$C_{16}H_{26}ClNO_3$
	peso da fórmula	317,85
5	grupo espacial	$P2_12_12_1$ (no. 19)
	dimensões de célula unitária	$a = 6,7797(2) \text{ \AA}; \quad \alpha = 90^\circ.$ $b = 9,2896(4) \text{ \AA}; \quad \beta = 90^\circ.$ $c = 27,6496(15) \text{ \AA}; \quad \gamma = 90^\circ.$
	Volume	$1741,39(13) \text{ \AA}^3$
10	Z	4
	$d_{calc}, \text{ g cm}^{-3}$	1,212
	dimensões do cristal, mm	0,46 x 0,13 x 0,04
	temperatura, K	150
	radiação (comprimento de onda, $\text{\AA}$ )	Mo $K_\alpha$ (0,71073)
15	monocromador	grafite
	coef. abs linear, $\text{mm}^{-1}$	0,226
	correção de absorção aplicada	empírico <sup>a</sup>
	fatores de transmissão: min, max	0,916, 0,992
	difratômetro	Nonius Kappa CCD
20	$h, k, l$ faixa	-8 a 7-11 a 11-33 a 34
	$2\theta$ faixa, graus	4,38-52,21
	mosaicidade, graus	0,38
	programas usados	SHELXTL
	$F_{000}$	688,0
25	Pesagem	
	$1/[o^2(F_o^2) + (0,0000P)^2 + 1,9052P]$ onde $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$	
	dados coletados	11326
	dados únicos	2273
	$R_{int}$	0,155

dados usados em refinamento	2273
corte usado em cálculos de fator R	$F_o^2 > 2,0 \sigma(F_o^2)$
dados com $> 2,0 \sigma(I)$	2018
número de variáveis	208
5 maior deslocamento/esd em ciclo final	0,00
$R(F_o)$	0,071
$R_w(F_o^2)$	0,105
Teste “Adequação do ajuste”	1,225
determinação de estrutura absoluta	parâmetro Flack (0,1(22))

10 Um padrão de difração de pó de raio-X simulado foi gerado para radiação Cu usando PowderCell 2.3 (Kraus e Nolze, Federal Institute for Materials Research and Testing, Berlin, Alemanha, (1999)) com os coordenados atômicos, grupo espacial, e parâmetros de célula unitária a partir de dados de cristal único de Forma A; ver FIG. 8. O padrão de difração de pó de raio-X experimental de Forma A casou com o padrão simulado a partir dos dados de difração de raio-X de cristal único. Deslocamentos pequenos no local do pico de XRPD resultaram de alterações pequenas nos parâmetros de célula unitária devido às diferenças de temperatura: o padrão calculado de difração de pó de raio-X foi gerado a partir dos dados de cristal único que foram coletados a 150 K, enquanto o padrão de pó experimental foi coletado em temperatura ambiente. Dados coletados em temperatura baixa são tipicamente usados em análise de cristal único para melhorar a qualidade dos dados.

## 25 6.6 EXEMPLO 5: CRISTALIZAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE FORMA B DO SAL CLORIDRATO DE (-)-O-DESMETILVENLAFAXINA

### 6.6.1 Cristalização

(-)-O-desmetilvenlafaxina foi cristalizada como forma B do sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina. (-)-O-desmetilvenlafaxina foi

preparada de acordo com o exemplo 1. 5,07 g do sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina foi dissolvida em 400 mL de tetraidrofurano a 40°C. A solução foi resfriada a 25°C e 10,6 mL de 2,0 M de HCl em éter dietílico foi adicionado. A mistura foi resfriada a 0°C e filtrada. A torta foi lavada com 20 mL de THF e secada a vácuo em temperatura ambiente para dar 6,09 g de Forma B de cloridrato de 1-(2-(dimetilamino)-1-(4-hidroxifenil) etil) ciclohexanol.

#### 6.6.2 Caracterização

A forma cristalina Forma B do sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina preparada de acordo com o procedimento acima foi caracterizada por técnicas como difração de pó de raio-X, calorimetria de varredura diferencial, análise gravimétrica térmica, sorção de umidade, espectroscopia de infravermelho e espectroscopia Raman, de acordo com os parâmetros analíticos descritos acima.

### 6.7 EXEMPLO 6: CRISTALIZAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE FORMA C DO SAL CLORIDRATO DE (-)-O-DESMETILVENLAFAXINA

#### 6.7.1 Cristalização

(-)-O-desmetilvenlafaxina foi cristalizada como forma C do sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina. (-)-O-desmetilvenlafaxina foi preparada de acordo com o exemplo 1. 0,18 g de (-)-O-desmetilvenlafaxina e 0,35 mL de 37% em peso de ácido clorídrico aquoso foram misturados a 60°C durante 1 h. A mistura foi resfriada a 0°C, filtrada e lavada com acetato de etila. O sólido foi secado a vácuo em temperatura ambiente para dar 0,22 g de cloridrato de 1-(2-(dimetilamino)-1-(4-hidroxifenil) etil) ciclohexanol.

#### 6.7.2 Caracterização

A forma cristalina de Forma C do sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina preparada de acordo com o procedimento acima foi

caracterizada por técnicas como difração de pó de raio-X, calorimetria de varredura diferencial, análise gravimétrica térmica, sorção de umidade, espectroscopia de infravermelho e espectroscopia Raman, de acordo com os parâmetros analíticos descritos acima.

5                    6.8            EXEMPLO            7:            CRISTALIZAÇÃO            E  
CARACTERIZAÇÃO DE FORMA D DO SAL CLORIDRATO DE (-)-O-  
DESMETILVENLAFAXINA

6.8.1 Cristalização

10            (-)-O-desmetilvenlafaxina foi cristalizada como Forma D do  
sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina. (-)-O-desmetilvenlafaxina foi  
preparada de acordo com o exemplo 1. Forma A (42,8 mg) de sal HCl de (-)-  
O-desmetilvenlafaxina, obtida como descrito no exemplo 4, foi pesada em um  
frasco, e 0,5 mL de IPA foi adicionado. A amostra foi sonicada, e se tornou  
muito espessa. Os sólidos foram isolados por filtração a vácuo, e a amostra foi  
15            secada ao ar em uma coifa. Após um dia de secagem, a amostra foi  
armazenada em condições ambientes durante quatro dias, em cujo ponto a  
análise XRPD foi realizada.

6.8.2 Caracterização

20            A forma cristalina da Forma D do sal HCl de (-)-O-  
desmetilvenlafaxina preparada de acordo com o procedimento acima foi  
caracterizada por técnicas como difração de pó de raio-X, calorimetria de  
varredura diferencial e análise gravimétrica térmica, de acordo com os  
parâmetros analíticos descritos acima.

25            6.9            EXEMPLO            8:            CRISTALIZAÇÃO            E  
CARACTERIZAÇÃO DE FORMA E DO SAL CLORIDRATO DE (-)-O-  
DESMETILVENLAFAXINA

6.9.1 Cristalização

(-)-O-desmetilvenlafaxina foi cristalizada como forma E do sal  
HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina. (-)-O-desmetilvenlafaxina foi preparada de

acordo com o exemplo 1. 0,35 mL de 37% em peso de ácido clorídrico aquoso foi adicionado a 5,0 g de (-)-O-desmetilvenlafaxina em 25 mL de metanol. A solução resultante foi agitada a 25°C durante 20 minutos. A solução de metanol/ácido clorídrico foi adicionada com agitação a 300 mL de éter metil-terc butílico a 25°C. Seguindo a adição da solução de metanol/ácido clorídrico a mistura foi agitada a 25°C durante 2 horas e então o sólido foi coletado por filtração e lavado com 20 mL de MTBE. O sólido foi secado em ar em temperatura ambiente para dar 5,4 g de Forma E de cloridrato de 1-(2-(dimetilamino)-1-(4-hidroxifenil) etil) ciclohexanol.

#### 6.9.2 Caracterização

A forma cristalina de Forma E do sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina preparada de acordo com o procedimento acima foi caracterizada por técnicas como difração de pó de raio-X, calorimetria de varredura diferencial, análise gravimétrica térmica, sorção de umidade, espectroscopia de infravermelho e espectroscopia Raman, de acordo com os parâmetros analíticos descritos acima.

### 6.10 EXEMPLO 9: CRISTALIZAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE FORMA F DO SAL HCL DE (-)-O-DESMETILVENLAFAXINA

#### 6.10.1 Cristalização

Forma A do sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina (19,47 mg) foi pesada em um frasco, e 3 mL de acetato de etila foram adicionados. Sólidos restantes após sonicação. A amostra foi colocada em um em placa quente fixada a 75°C, e agitada usando um agitador magnético fixado a 350 rpm. Depois de aproximadamente 2,5 horas de agitação a 75°C, a amostra foi filtrada com seringa em um frasco quente de 1,77 gramas (1 drama). (antes da filtração, o filtro, seringa, e frasco foram aquecidos na placa quente com a amostra.) A amostra foi tampada, fixada em topo de banca e deixada para resfriar em temperatura ambiente. A amostra foi filtrada a vácuo e analisada

como Forma F.

#### 6.10.2 Caracterização

A forma cristalina de Forma F do sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina preparada de acordo com o procedimento acima foi  
5 caracterizada por técnicas como difração de pó de raio-X, calorimetria de varredura diferencial, análise gravimétrica térmica, sorção de umidade, espectroscopia de infravermelho e espectroscopia Raman, de acordo com os parâmetros analíticos descritos acima.

##### 6.10.2.1 Dados de difração de raio-X do cristal único de Forma

10 F

Cristais de Forma F do sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina apropriados para difração de raio-X de cristal único foram preparados por uma técnica de difusão de vapor. Três mililitros de 2-butanona foram adicionados a 7,71 mg de Forma A, obtidos como descrito acima. Nem todos  
15 os sólidos dissolveram. A amostra foi filtrada em um frasco de 1,77 gramas. O frasco foi colocado em um frasco de cintilação de 20 mL contendo tolueno. O frasco de marcação foi então tampado, e a amostra foi deixada equilibrar. Cristais únicos de Forma F foram isolados, e a estrutura foi resolvida.

Análise de difração de raio-X de cristal único foi realizada  
20 usando um difratômetro de tubo vedado de Bruker D8 APEX II CCD com radiação Cu  $K\alpha$  ( $\lambda = 1,54178$  Å). Coleta de dados, indexação e refinamentos de células iniciais foram todos realizados usando o software APEX II (Bruker AXS, Inc., Madison, WI, USA, (2005)). O quadro de integração e refinamentos de célula final foram feitos usando o software  
25 SAINT (v. 6.45A, Bruker AXS, Inc., Madison, WI, USA (2003)). O grupo espacial foi determinado pelo programa XPREP (SHELXTL v. 6.12, Bruker AXS, Inc., Madison, WI, USA). Uma correção de absorção empírica foi aplicada usando SADABS (Blessing, *Acta Cryst.*, A51: 33 (1995)). A estrutura foi resolvida por métodos diretos usando SHELXS-



97 (Sheldrick, University of Göttingen, Alemanha, (1997)). Refinamentos foram realizados em um PC usando SHELXTL (v. 6.12, Bruker AXS, Inc., Madison, WI, USA). A configuração absoluta da molécula (-)-O-desmetilvenlafaxina foi deduzida por avaliação do fator de Flack (Flack e Bernardinelli, *Acta Cryst.*, A55: 908 (1999), e *J. Appl. Cryst.*, 33: 1143 (2000)). Coleta de dados e detalhes de parâmetros de estrutura são mostrados na tabela 2.

Um desenho ORTEP da unidade assimétrica a partir da solução de estrutura de cristal única da forma cristalina de Forma F do sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina é mostrado na FIG. 37 (ORTEP-3 para Windows, v. 1.05. Farrugia, *J. Appl. Cryst.*, 30: 565 (1997)). A unidade assimétrica mostrada no desenho contém um cátion (-)-O-desmetilvenlafaxina, um ânion cloreto e uma água de hidratação.

Tabela 2. Dados do cristal e parâmetros de coleta de dados para Forma F do sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina.

	fórmula empírica	$C_{16}H_{28}ClNO_3$
	peso da fórmula	317,85
	Temperatura	173(2) K
	Comprimento de onda	1,54178 Å
20	Sistema cristalino	monoclínico
	grupo espacial	P2 (1)
	dimensões de célula unitária	$a = 9,2881 (2) \text{ Å}; \alpha = 90^\circ.$ $b = 6,8185(2) \text{ Å}; \beta = 92,580(1)^\circ.$ $c = 13,9085 (3) \text{ Å}; \gamma = 90^\circ.$
25	Volume	$879,95 (4) \text{ Å}^3$
	Z	2
	Densidade (calculada)	$1,200 \text{ Mg/m}^3$
	Coefficiente de absorção	$1,996 \text{ mm}^{-1}$
	F(000)	344

	Tamanho cristalino	0,43 x 0,25 x 0,18 mm <sup>3</sup>	
	Faixa Teta para coleta de dados	8,07 a 65,77°.	
	Faixas de índice	-10<=h<=10,-6<=k<=6,-16<=l<=15	
	Reflexões coletadas	3464	
5	Reflexões independentes	1722 [R(int) = 0,0131]	
	Conclusão até teta = 65,77°	76,1%	
	Correção de absorção	semi-empírico de equivalentes	
	Transmissão max. e min.	0,7152 e 0,4807	
	Método de refinamento	Matriz completa	mínimos
10		quadrados em F <sup>2</sup>	
	Dados/limitações/parâmetros	1722/1/194	
	Teste “adequação do ajuste” em F <sup>2</sup>		1,034
	Índices R final [ $l > 2\sigma(l)$ ]	R1 = 0,0265, wR2 = 0,0714	
	Índices R (todos dados)	R1 = 0,0268, wR2 = 0,0716	
15	Parâmetro de estrutura absoluta	0,034 (13)	
	Maior diferença de pico e orifício	0,129 e -0,185 e.Å <sup>-3</sup>	

Um padrão de difração de pó de raio-X simulado foi gerado para radiação Cu usando PowderCell 2,3 (Kraus e Nolze, Federal Institute for Materials Research e Testing, Berlin, Alemanha, (1999)) e as coordenadas atômicas, grupo espacial, e parâmetros de célula unitária a partir de dados de cristal único de Forma F; ver FIG. 33. O padrão de difração de pó de raio-X da forma F experimental casou com o padrão simulado a partir dos dados de difração de raio-X de cristal único. Diferenças em intensidades podem ter resultado de orientação preferida. Orientação preferida é a tendência para cristais, usualmente placas ou agulhas, para se alinharem em um modo não aleatório. Orientação preferida afeta intensidades de pico em padrões de difração de pó de raio-X. Deslocamentos leves no local do pico podem ter resultado de diferenças de temperatura experimental: o padrão de pó experimental foi coletado em temperatura ambiente, enquanto os dados de

crystal único foram coletados a 173 K. Certas amostras de Forma F que foram isoladas como misturas físicas com forma A demonstraram picos característicos de Forma A no padrão XRPD, que não estão presentes no padrão XRPD de Forma F simulado.

5                                    6.11        EXEMPLO        10:        CRISTALIZAÇÃO        E  
CARACTERIZAÇÃO DE FORMA G DO SAL CLORIDRATO DE (-)-O-  
DESMETILVENLAFAXINA

6.11.1 Cristalização

10                                    (-)-O-desmetilvenlafaxina foi cristalizada como forma G do sal  
HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina. (-)-O-desmetilvenlafaxina foi preparada de  
acordo com o exemplo 1. A forma cristalina de Forma A de (-)-O-  
desmetilvenlafaxina (31,50 mg), preparada de acordo com o exemplo 4, foi  
colocada em um frasco de cintilação de 20 mL, que foi colocado, não  
tampado, em uma câmara P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> em temperatura ambiente. Após três dias, a  
15                                    câmara contendo a amostra foi colocada em um forno de 70°C. Análise  
realizada dez dias após a amostra foi colocada no forno indicando que a  
amostra era a FormaG.

6.11.2 Caracterização

20                                    A forma cristalina de Forma G do sal HCl de (-)-O-  
desmetilvenlafaxina preparada de acordo com o procedimento acima foi  
caracterizada por técnicas como difração de pó de raio-X, calorimetria de  
varredura diferencial, análise gravimétrica térmica e sorção de umidade, de  
acordo com os parâmetros analíticos descritos acima.

25                                    6.12        EXEMPLO        11:        CRISTALIZAÇÃO        E  
CARACTERIZAÇÃO DE FORMA H DO SAL CLORIDRATO DE (-)-O-  
DESMETILVENLAFAXINA

6.12.1 Cristalização

(-)-O-desmetilvenlafaxina foi cristalizada como forma H do  
sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina. (-)-O-desmetilvenlafaxina foi

preparada de acordo com o exemplo 1. Forma H foi preparada por colocação em suspensão da Forma A do sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina em acetona em uma placa quente fixada a 55°C. As amostras foram agitadas em frascos de 0,88 gramas (meia drama) na placa quente usando um agitador magnético fixado a 300 rpm. Em cada caso, 0,5 mL de acetona foi usado. Uma amostra continha 42,13 mg do sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina, e foi colocada em suspensão durante três dias anterior ao isolamento de Forma H. Uma segunda amostra foi filtrada após um dia, e continha 48,13 mg do sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina. Uma terceira amostra, colocada em suspensão durante um tempo não específico, continha 41,91 mg do sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina. Os sólidos assim obtidos foram caracterizados como a forma cristalina de Forma H do sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina.

#### 6.12.2 Caracterização

A forma cristalina de Forma H do sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina preparada de acordo com o procedimento acima foi caracterizada por técnicas como difração de pó de raio-X, calorimetria de varredura diferencial e análise gravimétrica térmica, de acordo com os parâmetros analíticos descritos acima.

### 6.13 EXEMPLO 12: CRISTALIZAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE FORMA I DO SAL CLORIDRATO DE (-)-O-DESMETILVENLAFAXINA

#### 6.13.1 Cristalização

(-)-O-desmetilvenlafaxina foi cristalizada como forma I do sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina. (-)-O-desmetilvenlafaxina foi preparada de acordo com o exemplo 1. Forma I foi precipitada de isopropanol. Uma amostra foi preparada por dissolver 46,01 mg de Forma A do sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina em 0,5 mL de isopropanol usando sonicação. A amostra foi preparada em um frasco de 1,77 gramas.

A precipitação foi observada após aproximadamente 10-15 minutos. Os sólidos foram isolados por filtração a vácuo. A segunda amostra foi preparada usando o procedimento descrito para a primeira amostra, exceto que 25,86 mg de Forma A do sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina foram dissolvidos. Precipitação para esta segunda amostra foi observada após aproximadamente dez minutos. Seguindo síntese, os sólidos foram isolados e caracterizados como a forma cristalina de forma I do sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina.

#### 6.13.2 Caracterização

A forma cristalina de Forma I do sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina preparada de acordo com o procedimento acima foi caracterizada por técnicas como difração de pó de raio-X, calorimetria de varredura diferencial e análise gravimétrica térmica, de acordo com os parâmetros analíticos descritos acima.

### 6.14 EXEMPLO 13: CRISTALIZAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE FORMA J DO SAL CLORIDRATO DE (-)-O-DESMETIL VENLAFAXINA

#### 6.14.1 Cristalização

(-)-O-desmetilvenlafaxina foi cristalizada como forma J do sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina. (-)-O-desmetilvenlafaxina foi preparada de acordo com o exemplo 1. Forma J do sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina foi preparado por colocação em suspensão da Forma A em acetonitrila durante aproximadamente um dia em uma placa quente fixada a 55°C. Forma A do sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina (43,66 mg) foi pesado em um frasco de 1,77 gramas, e 0,5 mL de acetonitrila foi adicionado. Sólidos permaneceram após sonicação. A amostra foi agitada na placa quente usando um agitador magnético fixado a 300 rpm. Após um dia, o solvente foi decantado. Os sólidos assim obtidos foram caracterizados como a forma cristalina de forma J do sal HCl de (-)-O-

desmetilvenlafaxina.

#### 6.14.2 Caracterização

A forma cristalina de forma J do sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina preparada de acordo com o procedimento acima foi caracterizada por técnicas como difração de pó de raio-X, e espectroscopia de RMN, de acordo com os parâmetros analíticos descritos acima. Cerca de 0,2 mols de acetonitrila por mol do sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina está presente em uma amostra de forma J, como observado usando espectroscopia de RMN.

### 6.15 EXEMPLO 14: CRISTALIZAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE FORMA K DO SAL CLORIDRATO DE (-)-O-DESMETIL VENLAFAXINA.

#### 6.15.1 Cristalização

(-)-O-desmetilvenlafaxina foi cristalizada como forma K do sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina. (-)-O-desmetilvenlafaxina foi preparada de acordo com o exemplo 1. Forma K do sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina foi preparada a partir de um experimento de difusão a vapor usando etanol como o solvente e acetona como o anti-solvente. A amostra foi preparada por adicionar 0,3 mL de etanol a 22,20 mg de Forma A do sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina. A amostra dissolvida e foi filtrada em um frasco de 1,77 gramas. O frasco foi colocado em um frasco de cintilação de 20 mL contendo acetona. O frasco grande foi então tampado, e a amostra foi deixada equilibrar. Cristais únicos foram isolados a partir deste experimento. Os cristais assim obtidos foram caracterizados como a forma cristalina de forma K do sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina.

#### 6.15.2 Caracterização

A forma cristalina de Forma K do sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina preparada de acordo com o procedimento acima foi caracterizada por técnicas como difração de pó de raio-X, e difração de raios-

X de cristal único, de acordo com os parâmetros analíticos descritos acima.

#### 6.15.2.1 Dados de difração de raio-X do cristal único de Forma K

Cristais de Forma K do sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina apropriados para difração de raio-X de cristal único foram preparados pela técnica descrita acima. Análise de difração de raio-X do cristal único foi realizada usando um difratômetro de tubo Bruker D8 APEX II CCD vedado com radiação Cu  $K\alpha$  ( $\lambda = 1,54178 \text{ \AA}$ ). Coleta de dados, indexação e refinamentos de células iniciais foram todos realizados usando o software APEX II (Bruker AXS, Inc., Madison, WI, USA (2005)). Quadro de integração e refinamentos de célula final foram feitos usando o software SAINT (v. 6.45A, Bruker AXS, Inc., Madison, WI, USA (2003)). O grupo espacial foi determinado pelo programa XPREP (SHELXTL v. 6.12, Bruker AXS, Inc., Madison, WI, USA). Uma correção de absorção empírica foi aplicada usando SADABS (Blessing, *Acta Cryst.*, A51: 33 (1995)). A estrutura foi resolvida por métodos diretos usando SHELXS-97 (Sheldrick, University of Göttingen, Alemanha, (1997)). Refinamentos foram realizados em um PC usando SHELXTL (v. 6.12, Bruker AXS, Inc., Madison, WI, USA). A configuração absoluta da molécula (-)-O-desmetilvenlafaxina foi deduzida por avaliação do fator de Flack (Flack e Bernardinelli, *Acta Cryst.*, A55: 908 (1999), e *J. Appl. Cryst.*, 33: 1143 (2000)). Coleta de dados e detalhes de parâmetros de estrutura são mostrados na tabela 3.

Os conteúdos completos da unidade assimétrica da estrutura de cristal de forma K incluem dois cátions (-)-O-desmetilvenlafaxina, dois ânions cloreto e um molécula de etanol parcialmente ocupada, altamente desordenada. Porque a molécula de etanol não está completamente ocupada, a Forma K é chamada um solvato de etanol parcial.

Tabela 3. Dados do cristal e parâmetros de coleta de dados para Forma K do sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina.

	Fórmula empírica	$C_{16}H_{26}ClNO_2 \cdot 0,14(C_2H_6O)$
	Peso da fórmula	306,33
5	Temperatura	173 (2) K
	Comprimento de onda	1,54178 Å
	Sistema de cristal	monoclínico
	Grupo espacial	C2
10	Dimensões de célula unitária	$a = 30,056 (3) \text{ Å}; \quad \alpha = 90^\circ.$ $b = 7,7375(8) \text{ Å}; \quad \beta = 134,502 (4)^\circ.$ $c = 21,208 (4) \text{ Å}; \quad \gamma = 90^\circ.$
	Volume	$3517,7(8) \text{ Å}^3$
	Z	8
	Densidade (calculada)	$1,157 \text{ Mg/m}^3$
15	Coeficiente de absorção	$1,944 \text{ mm}^{-1}$
	F(000)	1322
	Tamanho cristalino	$0,53 \times 0,08 \times 0,06 \text{ mm}^3$
	Faixa teta para coleta de dados	$7,37 \text{ a } 44,67^\circ.$
	Faixas de índice	$-27 \leq h \leq 25, -7 \leq k \leq 7, -19 \leq l \leq 19$
20	Reflexões coletadas	2985
	Reflexões independentes	2063 [R(int) = 0,0413]
	Conclusão até teta = $44,67^\circ$	92,1%
	Correção de absorção	semi-empírico de equivalentes
	Transmissão max. e min.	0,8923 e 0,4256
25	Método de refinamento	Matriz completa mínimos quadrados em $F^2$
	Dados/limitações/parâmetros	2063/2/378
	Teste “adequação do ajuste” em $F^2$	1,060
	Índice de R final [ $l > 2\sigma(l)$ ]	$R1 = 0,0518, wR2 = 0,1391$



Índice R (todos dados)	R1 = 0,0800, wR2 = 0,1571
Parâmetro de estrutura absoluta	0,01 (4)
Maior diferença pico e orifício	0,464 e-0,545 e.Å <sup>-3</sup>

Um padrão de difração de pó de raio-X simulado foi gerado durante radiação Cu usando PowderCell 2,3 (Kraus e Nolze, Federal Institute for Materials Research and Testing, Berlin, Alemanha (1999)) e as coordenadas atômicas, grupo espacial, e parâmetros de célula unitária a partir dos dados de cristal único de forma K; ver FIG. 50. O padrão de difração de pó de raio-X de forma K experimental casou com o padrão simulado a partir dos dados de difração de raio-X de cristal único. Diferenças em intensidades podem ter resultado de orientação preferida. Deslocamentos leves no local do pico podem ter resultado de diferenças de temperatura experimental: o padrão de pó experimental foi coletado em temperatura ambiente, enquanto os dados de cristal único foram coletados a 173 K.

## 6.16 EXEMPLO 15: CRISTALIZAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE FORMA L DO SAL CLORIDRATO DE (-)-O-DESMETILVENLAFAXINA

### 6.16.1 Cristalização

(-)-O-desmetilvenlafaxina foi cristalizada como forma L do sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina. (-)-O-desmetilvenlafaxina foi preparada de acordo com o exemplo 1. Forma L foi preparada a partir de uma suspensão em temperatura ambiente prolongada em 2-metil-tetraidrofurano. A amostra foi preparada por adição de 20 mL de 2-metil-tetraidrofurano a 38,75 mg de Forma A do sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina. Um frasco de cintilação de 20 mL foi usado para o experimento, e o 2-metil-tetraidrofurano foi adicionado lentamente. Os sólidos estavam presentes após a adição de solvente, e a amostra foi tampada e colocada em uma roda giratória em temperatura ambiente. Após 97 dias sobre a roda, a amostra de Forma L foi removida, filtrada a vácuo, e submetida para análise. Os sólidos assim obtidos

foram caracterizados como a forma cristalina de Forma L do sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina.

#### 6.16.2 Caracterização

5 A forma cristalina de Forma L do sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina preparada de acordo com o procedimento acima foi caracterizada por técnicas como difração de pó de raio-X, calorimetria de varredura diferencial, análise gravimétrica térmica e espectroscopia de RMN, de acordo com os parâmetros analíticos descritos acima. Entre cerca de 0,13 e 0,14 mole de 2-metil-tetraidrofurano por mol do sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina estão presentes em uma amostra de Forma L, como observado usando espectroscopia de RMN.

#### 15 6.17 EXEMPLO 16: PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE UMA FORMA DE SOLVATO DESSOLVATADO DE UM SAL CLORIDRATO DE (-)-O-DESMETILVENLAFAXINA.

##### 6.17.1 Preparação

Forma C do sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina foi preparada como descrito acima. Forma C foi aquecida a 100°C em um forno de TGA, de acordo com o procedimento descrito acima, e uma perda de peso de 5,4% foi observada. O material foi removido do forno; análise confirmou que o material foi um solvato dessolvatado.

##### 6.17.2 Caracterização

25 O solvato dessolvatado foi analisado por difração de pó de raio-X. Os locais dos picos no padrão de difração de pó de raio-X do solvato dessolvatado foram similares aos locais dos picos XRPD no material de partida de forma C. Estes dados, em conjunto com os dados de perda de peso TGA, indicam que o solvente evacuou do retículo cristalino de Forma C enquanto mantendo aspectos estruturais de Forma C na forma de um solvato dessolvatado.

6.18      EXEMPLO      17:      PREPARAÇÃO      E  
CARACTERIZAÇÃO DE UMA FORMA AMORFA DE UM SAL  
CLORIDRATO DE (-)-O-DESMETILVENLAFAXINA

6.18.1 Preparação

5                    (-)-O-desmetilvenlafaxina foi preparada como uma forma amorfa do sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina. Uma solução aquosa do sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina foi preparada, filtrada e congelada. A amostra foi então colocada sob vácuo em secador por congelamento e liofilizada até todos solventes serem removidos.

10                   6.18.2 Caracterização

                    O produto resultante foi caracterizado por difração de pó de raio-X e calorimetria de varredura diferencial modulada. Dados XRPD confirmam que o material era amorfo. Com base nos dados de calorimetria de varredura diferencial modulada, a temperatura de transição vítrea da forma amorfa do sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina foi de aproximadamente 15                   24°C.

6.19      EXEMPLO      18:      COMPOSIÇÃO      DE      UMA  
FORMULAÇÃO DE LIBERAÇÃO RETARDADA COMPREENDENDO  
UM SAL CLORIDRATO DE (-)-O-DESMETILVENLAFAXINA

20                   HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina e Avicel foram misturados dentro de um granulador vertical. Pharmacoat 606 foi lentamente adicionado na mistura. A massa úmida foi então secada em bandeja a 45°C durante 2 horas e a mistura semi-secada foi então passada através de um Fitzmill usando tamanho de tela 0109 @ 2000 rpm. As partículas foram novamente colocadas 25                   de volta ao secador. Os grânulos secados foram triados através de uma malha 14 e os retidos na tela 14 foram passados através de Fitzmill. As partículas moídas foram misturadas com as partículas peneiradas mais finas. A formulação de pré-mistura é resumido na tabela 4. Usando esta pré-mistura, a formulação final foi desenvolvida, como resumido na tabela 5.

Tabela 4. Formulação de Pré-mistura

	<u>Ingrediente</u>	<u>Quantidade (mg)</u>
	API: HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina de Forma A	605
	Avicel 105	60,5
5	Pharmacoat 606 (8% de solução)	11,5

Tabela 5. Formulação final

	<u>Ingrediente</u>	<u>Fórmula</u>
	Pré-mistura	677 mg
	Estearato de magnésio	8 mg
10	Methocel K4M CR	60,5 mg

Em outra forma de realização, API e Avicel foram adicionados em um granulador de alto cisalhamento e misturados brevemente. A suspensão Surelese foi adicionada em gotas com o processo operando em alto cisalhamento. A granulação a úmido foi removida do granulador em alto cisalhamento, secada em um secador de leito fluido, misturada com Methocel e estearato de magnésio, e comprimida em uma máquina de formação de comprimidos apropriada.

Tabela 6. Formulação de Pré-mistura

	<u>Ingrediente</u>	<u>Quantidade (mg)</u>
	API: HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina de Forma A	484
20	Avicel pH 102	320
	Suspensão Surelase 20% p/p (peso seco/peso da suspensão) <u>80/400</u>	
	Total	884

Tabela 7. Comprimidos de matriz

50 mg de comprimido

	<u>Ingrediente</u>	<u>Quantidade (mg)</u>
25	Pré-mistura	110,5
	Estearato de magnésio	1,5
	Methocel K15M CR	213,0
	Total	325,0

100 mg de comprimido

	<u>Ingrediente</u>	<u>Quantidade (mg)</u>
	Pré-mistura	221,0
	Estearato de magnésio	3,0
5	Methocel K 15M CR	<u>276,0</u>
	Total	500,0

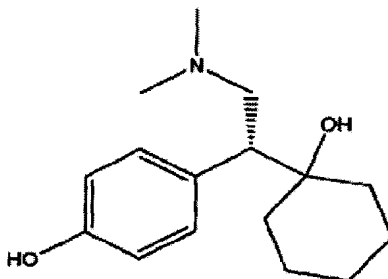
150 mg de comprimido

	<u>Ingrediente</u>	<u>Quantidade (mg)</u>
	Pré-mistura	331,5
10	Estearato de magnésio	4,5
	Methocel K15M CR	<u>164,0</u>
	Total	500,0

Todas as publicações e pedidos de patente citadas neste relatório são incorporados aqui por referência como se cada publicação individual ou pedido de patente fosse especificamente e individualmente indicado para ser incorporado por referência.

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de ser a forma cristalina de um sal cloridrato do composto de fórmula estereomericamente puro (I):



(I).

2. Composto, caracterizado pelo fato de ser a forma cristalina de sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina estereomericamente puro.

3. Composto, caracterizado pelo fato de ser a forma cristalina de sal cloridrato de (-)-1-[2-(dimetilamino)-1-(4-hidroxifenil)etil]ciclohexanol estereomericamente puro.

4. Composto, caracterizado pelo fato de ser a forma cristalina como definido na reivindicação 1, 2 ou 3, que contém água.

5. Composto, caracterizado pelo fato de ser a forma cristalina de acordo com a reivindicação 4, que é de Forma A.

6. Composto, caracterizado pelo fato de ser a forma cristalina como definida na reivindicação 5, em que a relação molar de água para sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina é de aproximadamente um para um.

7. Composto, caracterizado pelo fato de ser a forma cristalina como definida na reivindicação 5, em que a água está presente em uma quantidade de entre cerca de 4% e cerca de 8% da massa total da amostra.

8. Composto, caracterizado pelo fato de ser a forma cristalina como definida na reivindicação 4, que tem uma perda de peso por análise gravimétrica térmica de entre cerca de 4% e cerca de 8% da massa total da amostra quando aquecida de cerca de 25°C a cerca de 110°C.

9. Composto, caracterizado pelo fato de ser a forma cristalina

como definida na reivindicação 4, tendo uma endoterma de calorimetria por varredura diferencial com uma temperatura de início de entre cerca de 50 e cerca de 125°C.

5 10. Composto, caracterizado pelo fato de ser a forma cristalina como definida na reivindicação 4, tendo uma temperatura de desidratação entre cerca de 50 e cerca de 125°C.

11. Composto, caracterizado pelo fato de ser a forma cristalina como definida na reivindicação 4, exibindo um pico de difração em pó para raio-X na posição aproximada de 21,35 °2θ.

10 12. Composto, caracterizado pelo fato de ser a forma cristalina como definida na reivindicação 11, e que demonstra picos de difração em pó para raio-X nas posições aproximadas de 14,48, 19,05 e 22,96 °2θ.

15 13. Composto, caracterizado pelo fato de ser a forma cristalina como definida na reivindicação 5, sendo obtida por cristalização de sal cloridrato do composto de fórmula (I) a partir de água ou uma mistura de solventes compreendendo água.

20 14. Composto, caracterizado pelo fato de ser a forma cristalina como definida na reivindicação 4, sendo preparada a partir da Forma B de um sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina.

15. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender a forma cristalina como definida na reivindicação 1 e um diluente, excipiente ou carreador farmaceuticamente aceitável.

25 16. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender a forma cristalina como definida na reivindicação 4 e um diluente, excipiente ou carreador farmaceuticamente aceitável.

17. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 15 ou 16, caracterizada pelo fato de que a forma cristalina está em uma forma pura.

18. Método para tratar, prevenir ou controlar depressão, caracterizado pelo fato de compreender administrar a um humano em necessidade de tal tratamento, prevenção ou controle a quantidade terapêuticamente ou profilaticamente efetiva da composição farmacêutica como definida na reivindicação 17.

19. Método de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que a quantidade de sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina estereomericamente puro é insuficiente para causar efeitos adversos associados com a administração de venlafaxina racêmica.

20. Método para tratar, prevenir ou controlar dor, caracterizado pelo fato de compreender administrar a um humano em necessidade de tal tratamento, prevenção ou controle uma quantidade terapêuticamente ou profilaticamente efetiva da composição farmacêutica como definida na reivindicação 17.

21. Método de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que a dor é dor crônica.

22. Método de acordo com a reivindicação 20 ou 21, caracterizado pelo fato de que a quantidade de sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina estereomericamente puro é insuficiente para causar efeitos adversos associados com a administração de venlafaxina racêmica.

23. Método para tratar, prevenir ou controlar ansiedade, caracterizado pelo fato de compreender administrar a um humano em necessidade de tal tratamento, prevenção ou controle uma quantidade terapêuticamente ou profilaticamente efetiva da composição farmacêutica como definida na reivindicação 17.

24. Método de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que a quantidade de sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina estereomericamente puro é insuficiente para causar efeitos adversos associados com a administração de venlafaxina racêmica.



25. Método de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que a ansiedade é distúrbio compulsivo obsessivo.

26. Método para tratar, prevenir ou controlar incontinência, caracterizado pelo fato de compreender administrar a um humano em  
5 necessidade de tal tratamento, prevenção ou controle uma quantidade terapêuticamente ou profilaticamente efetiva da composição farmacêutica como definida na reivindicação 17.

27. Método de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo fato de que a quantidade de sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina  
10 estereomericamente puro é insuficiente para causar efeitos adversos associados com a administração de venlafaxina racêmica.

28. Método de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo fato de que a incontinência é incontinência fecal, incontinência de  
15 descarga, incontinência passiva, incontinência de reflexo, incontinência urinária de estresse, incontinência de urgência, ou incontinência exercicional urinária da urina.

29. Método de acordo com a reivindicação 18, 20, 23 ou 26, caracterizado pelo fato de que o sal cloridrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina  
20 estereomericamente puro é administrado por infusão intravenosa, distribuição transdérmica ou oralmente como um comprimido ou cápsula.

30. Método de acordo com a reivindicação 29, caracterizado pelo fato de que a quantidade administrada é de cerca de 10 mg a cerca de  
1000 mg por dia.

31. Método de acordo com a reivindicação 29, caracterizado  
25 pelo fato de que a quantidade administrada é de cerca de 50 mg a cerca de 500 mg por dia.

32. Método de acordo com a reivindicação 29, caracterizado pelo fato de que a quantidade administrada é de cerca de 75 mg a cerca de 300  
mg por dia.

FIG. 1

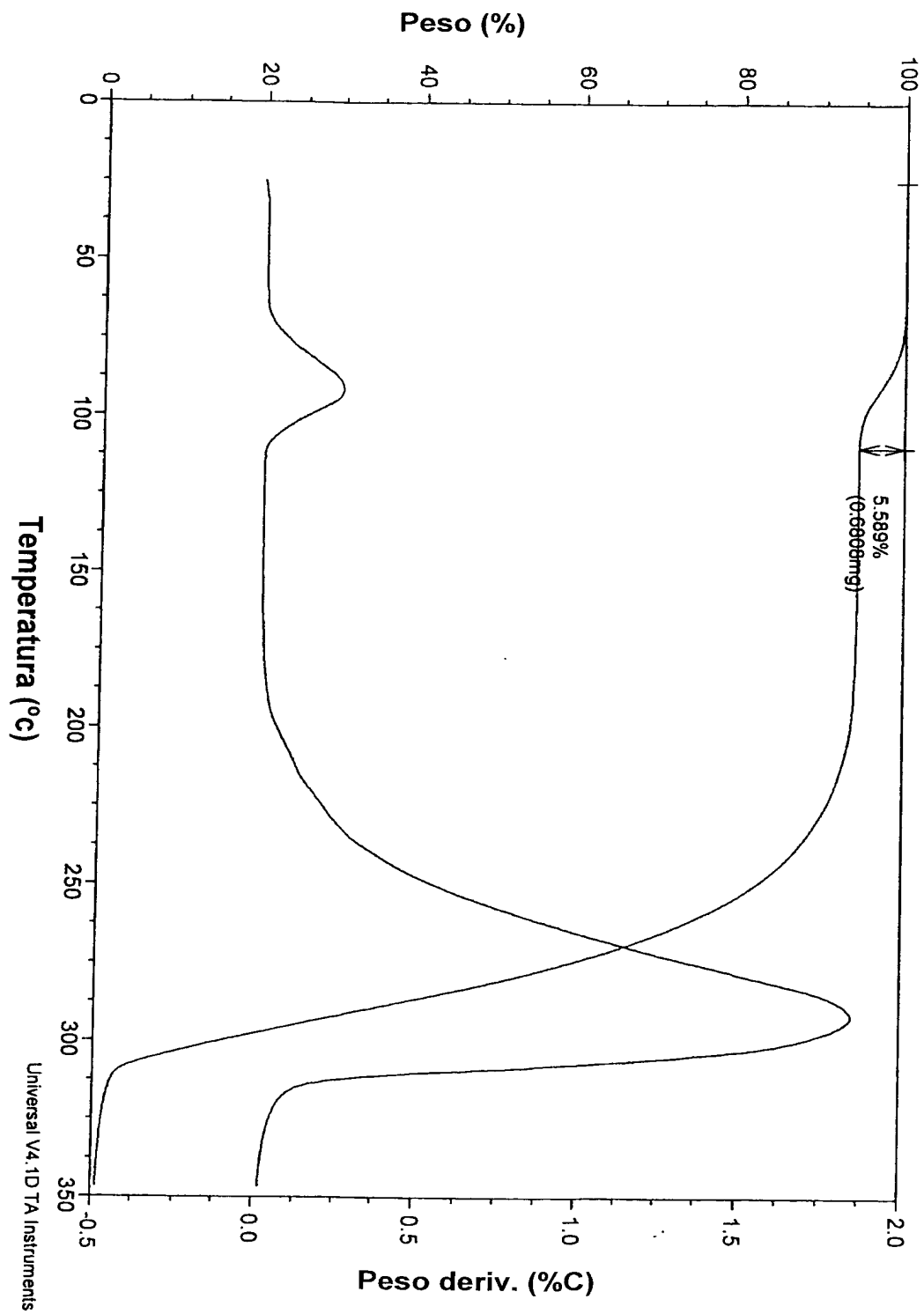


FIG. 2

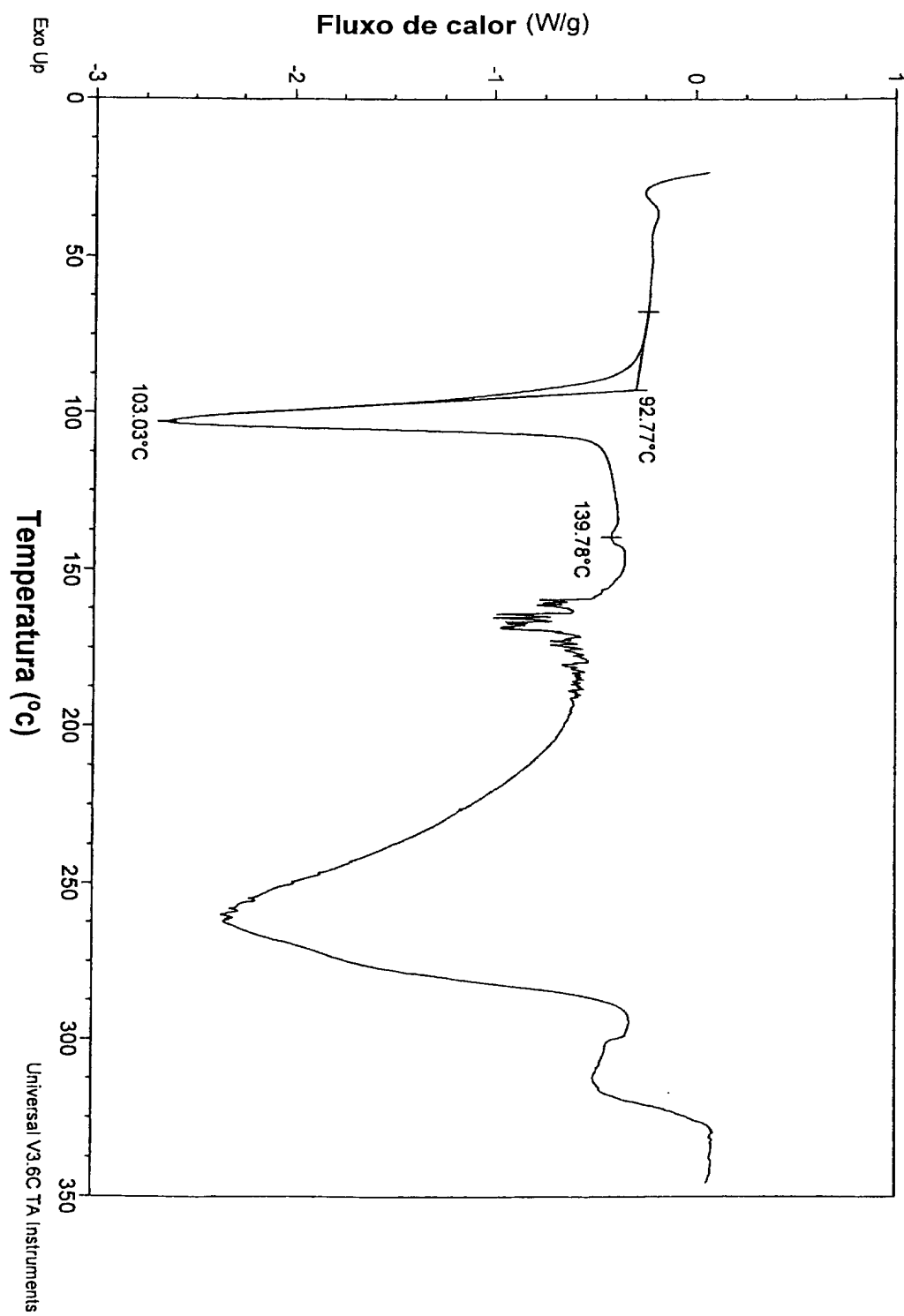


FIG. 3

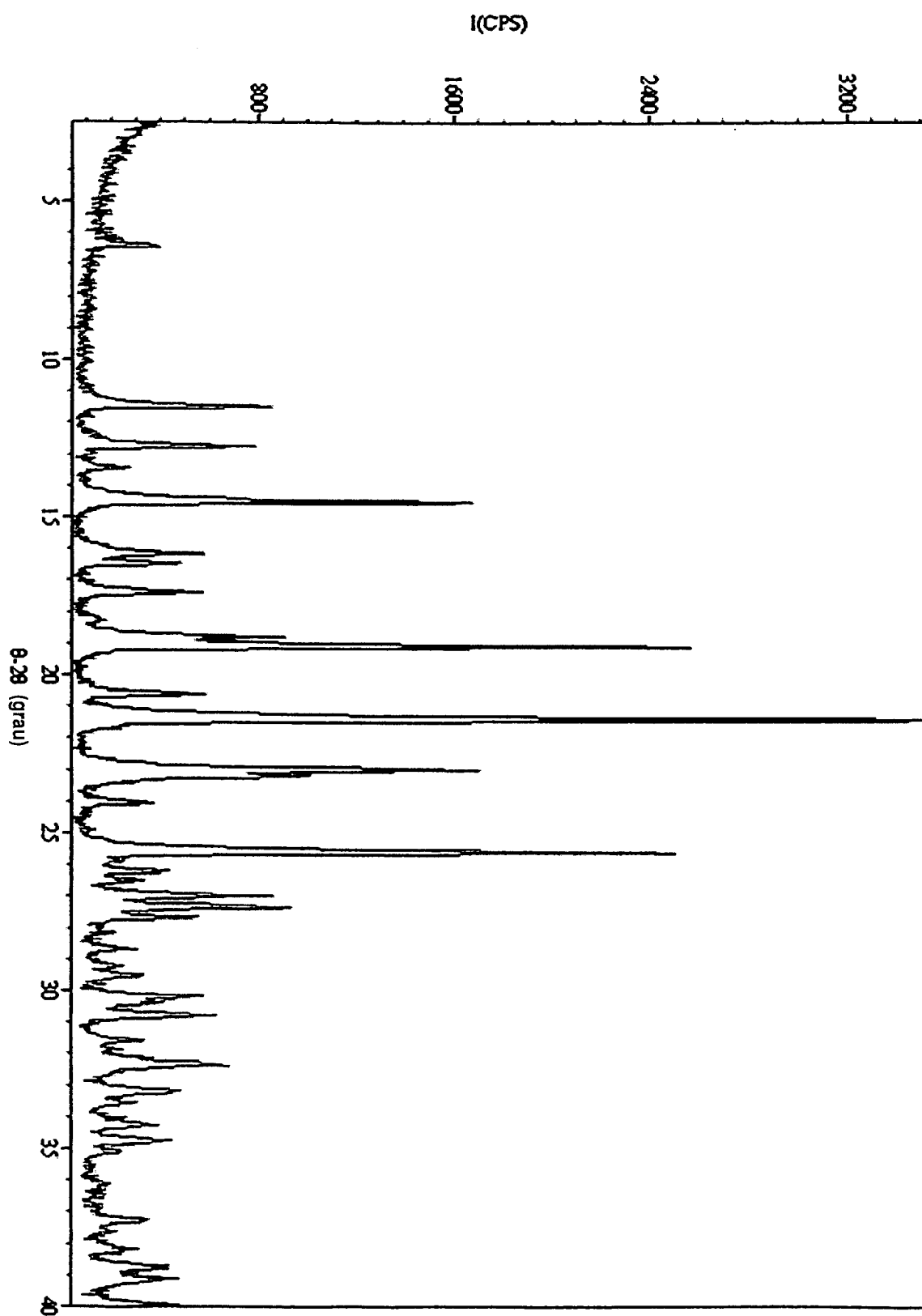


FIG. 4

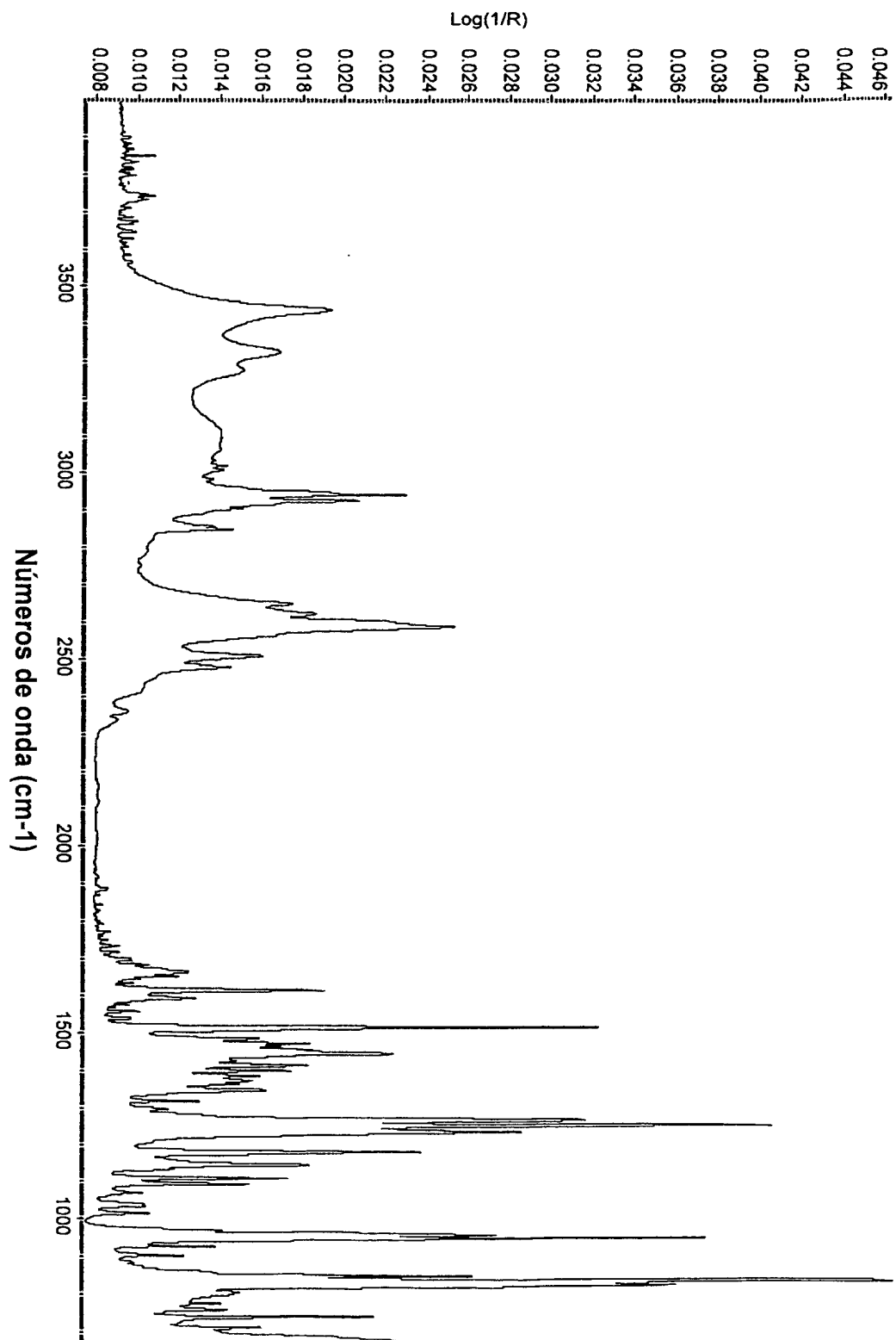


FIG. 5

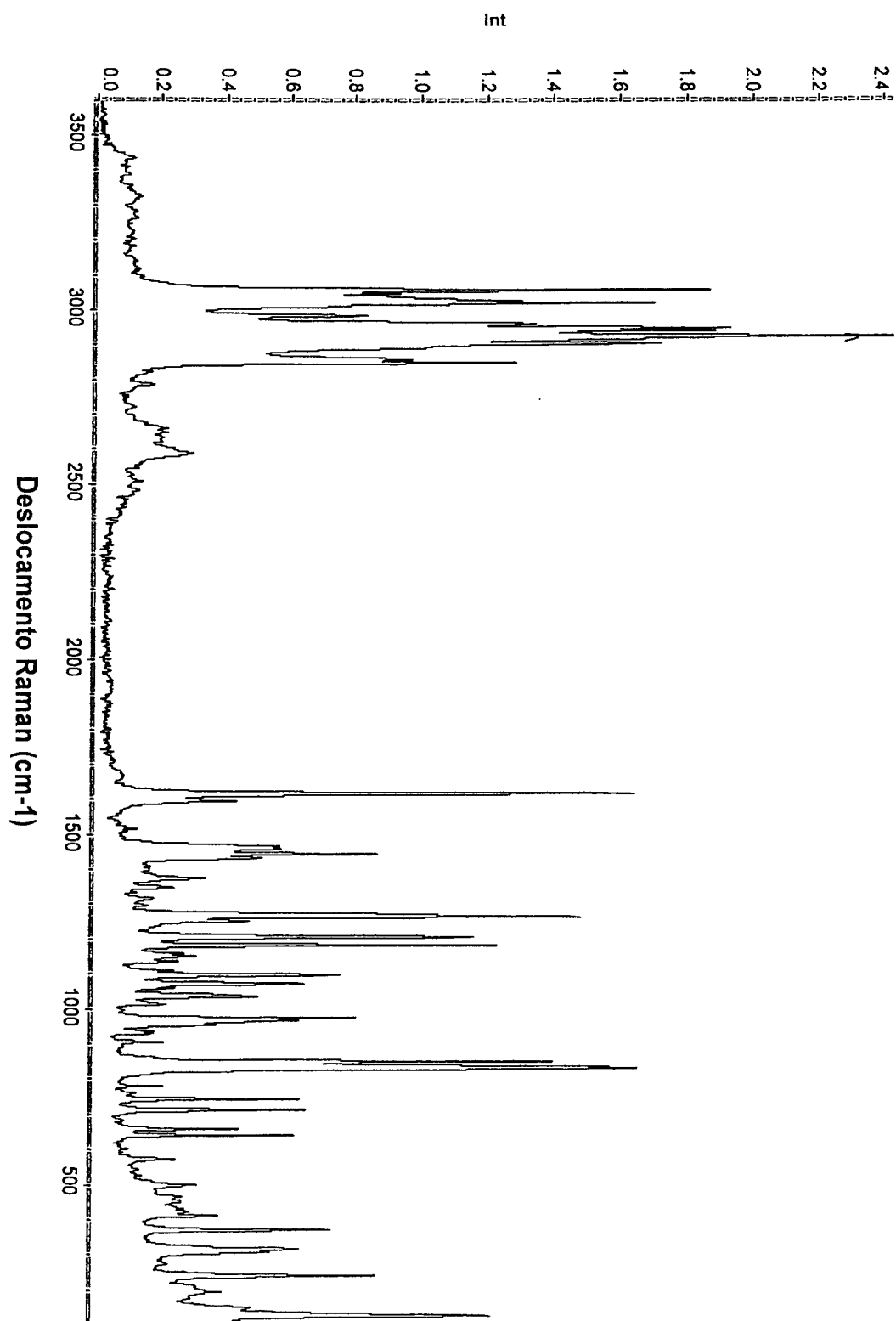


FIG. 6

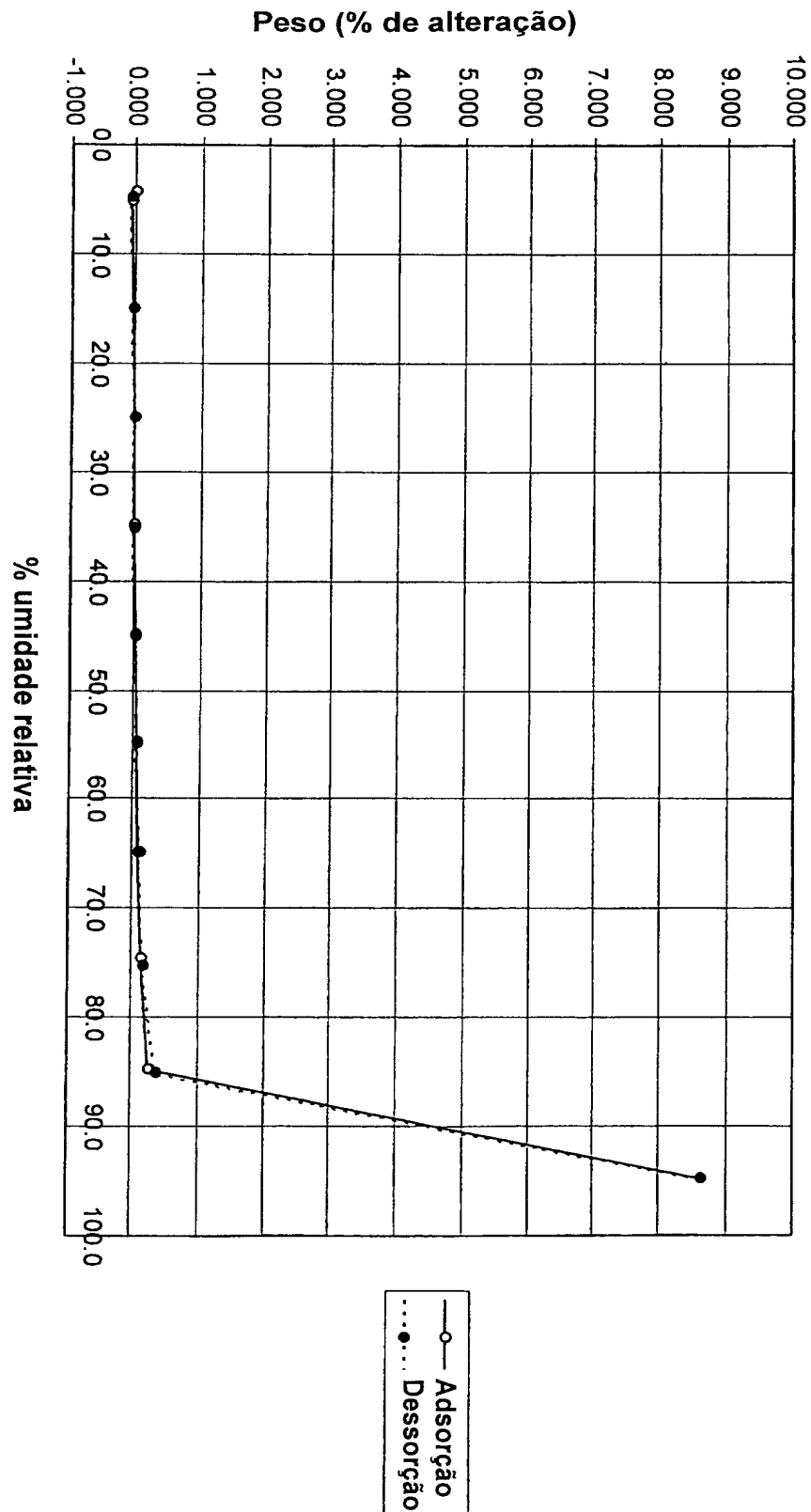


FIG. 7

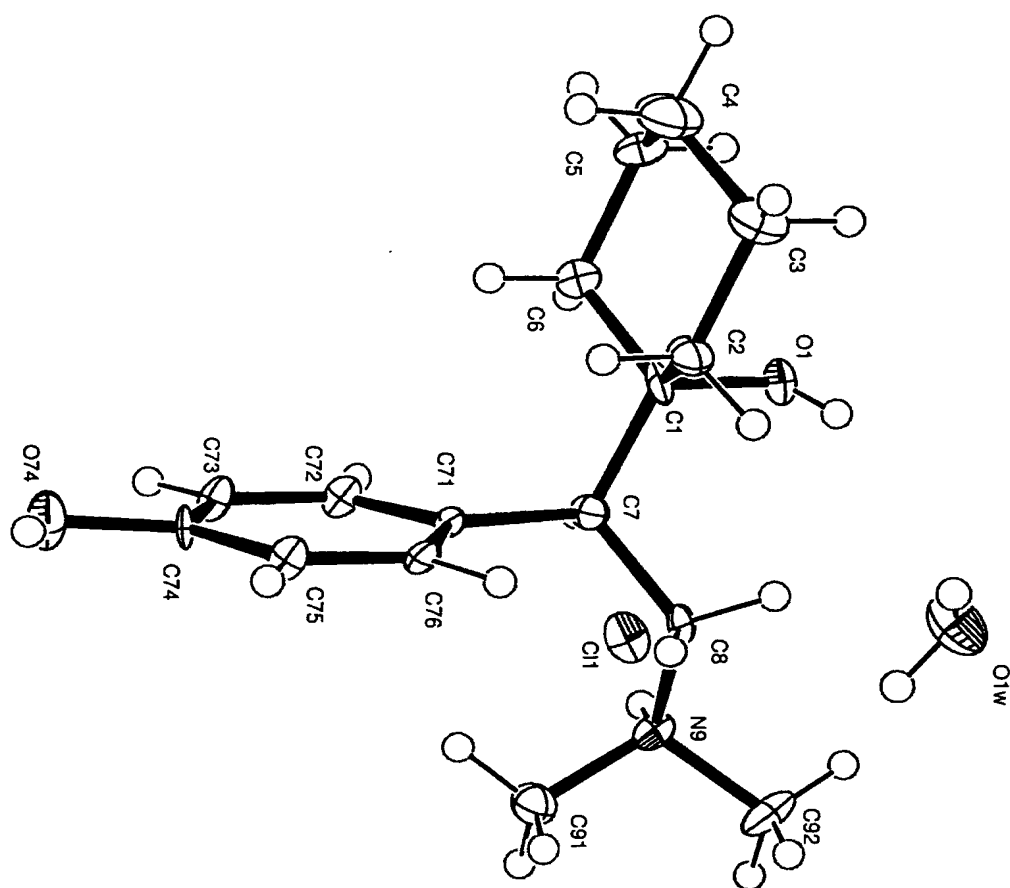




FIG. 8

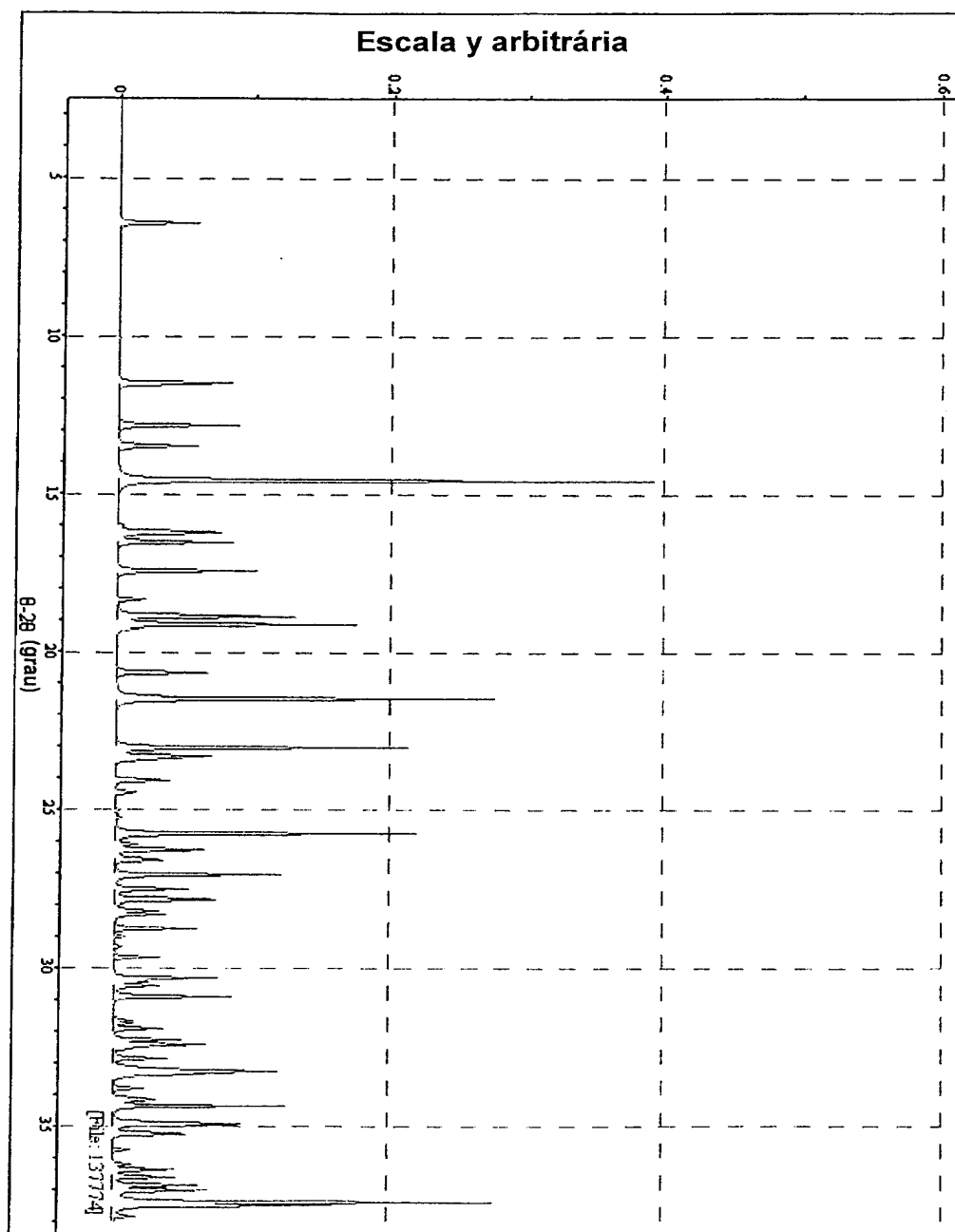


FIG. 9

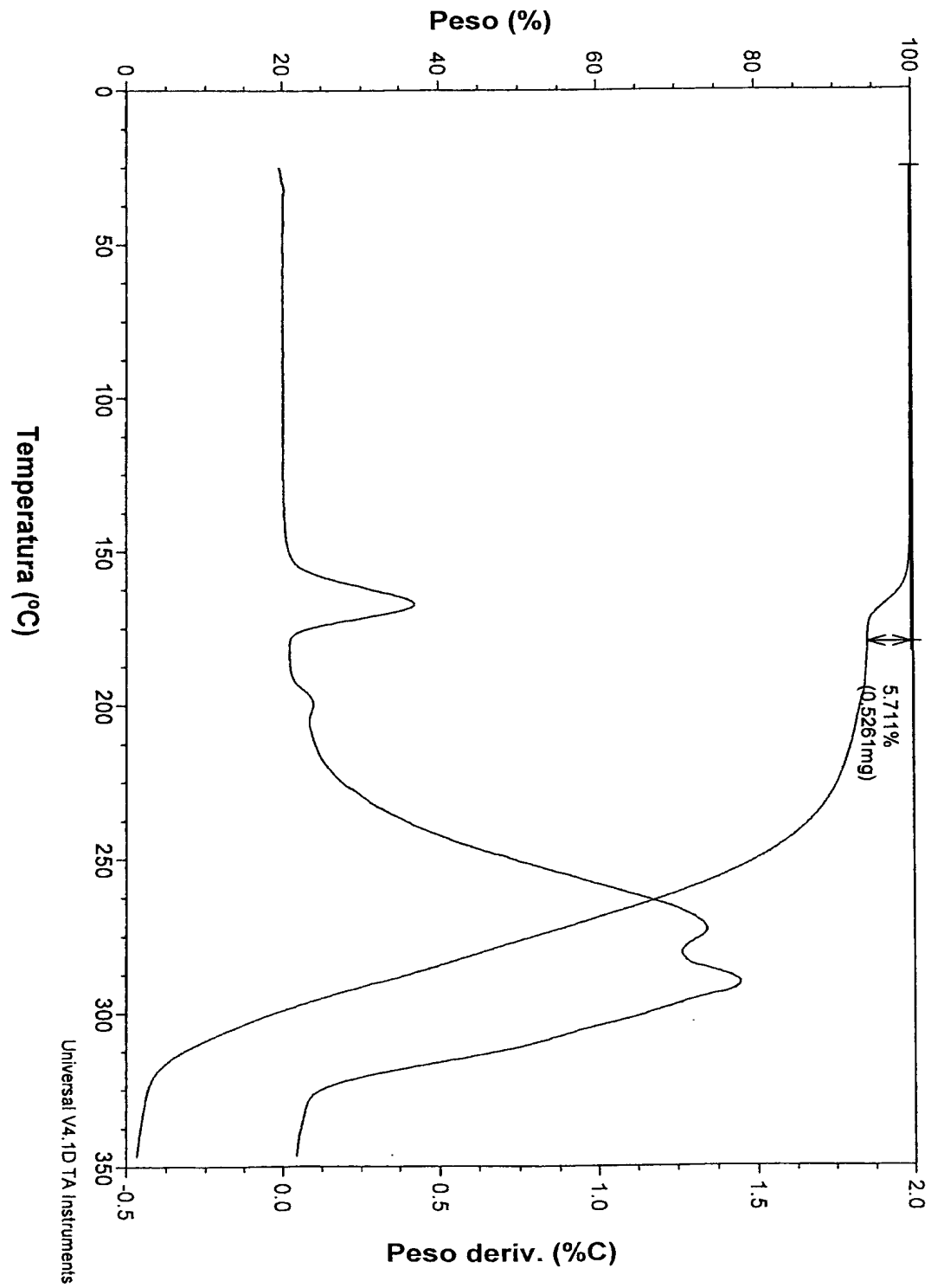


FIG. 10

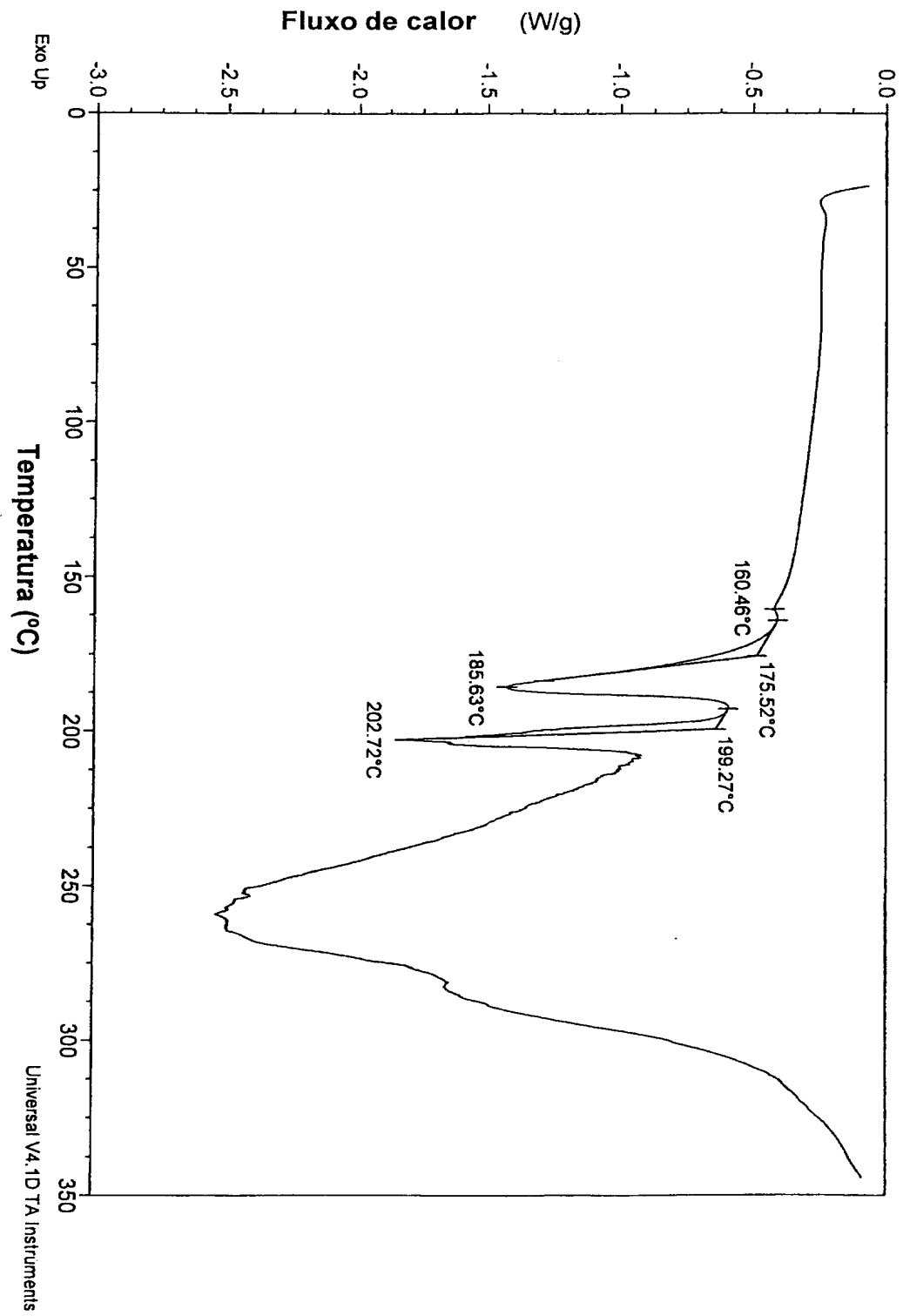


FIG. 11

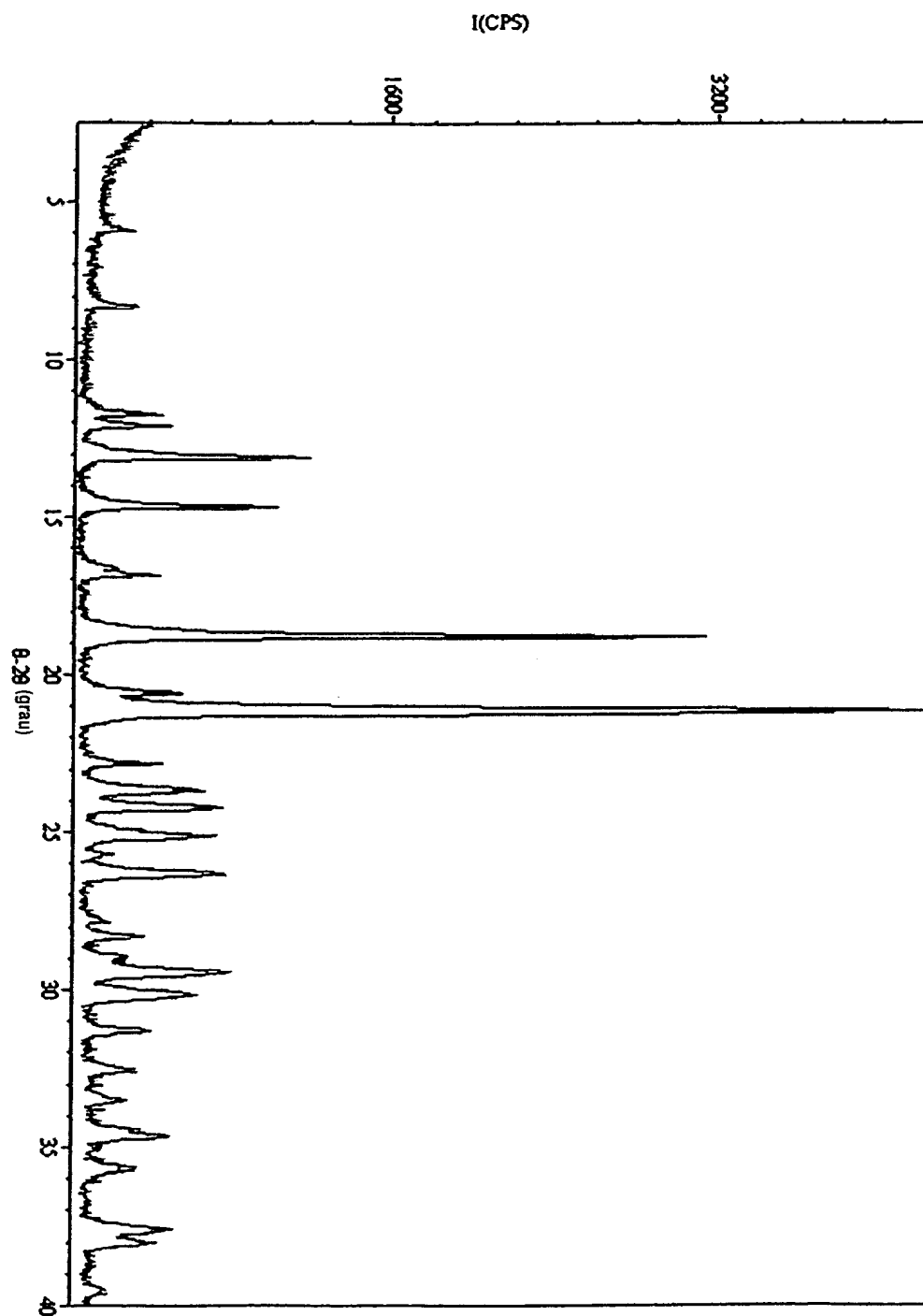


FIG. 12

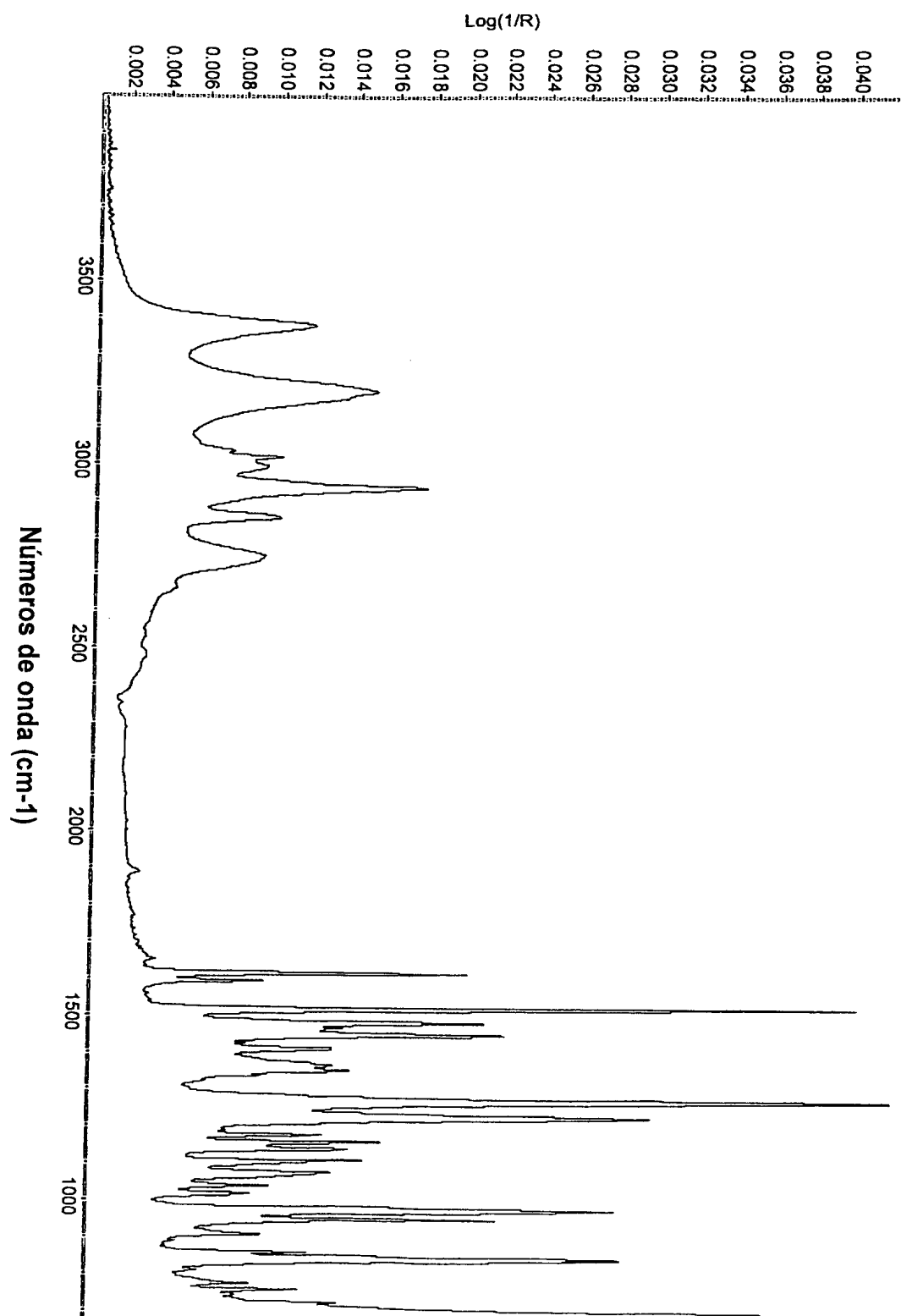


FIG. 13

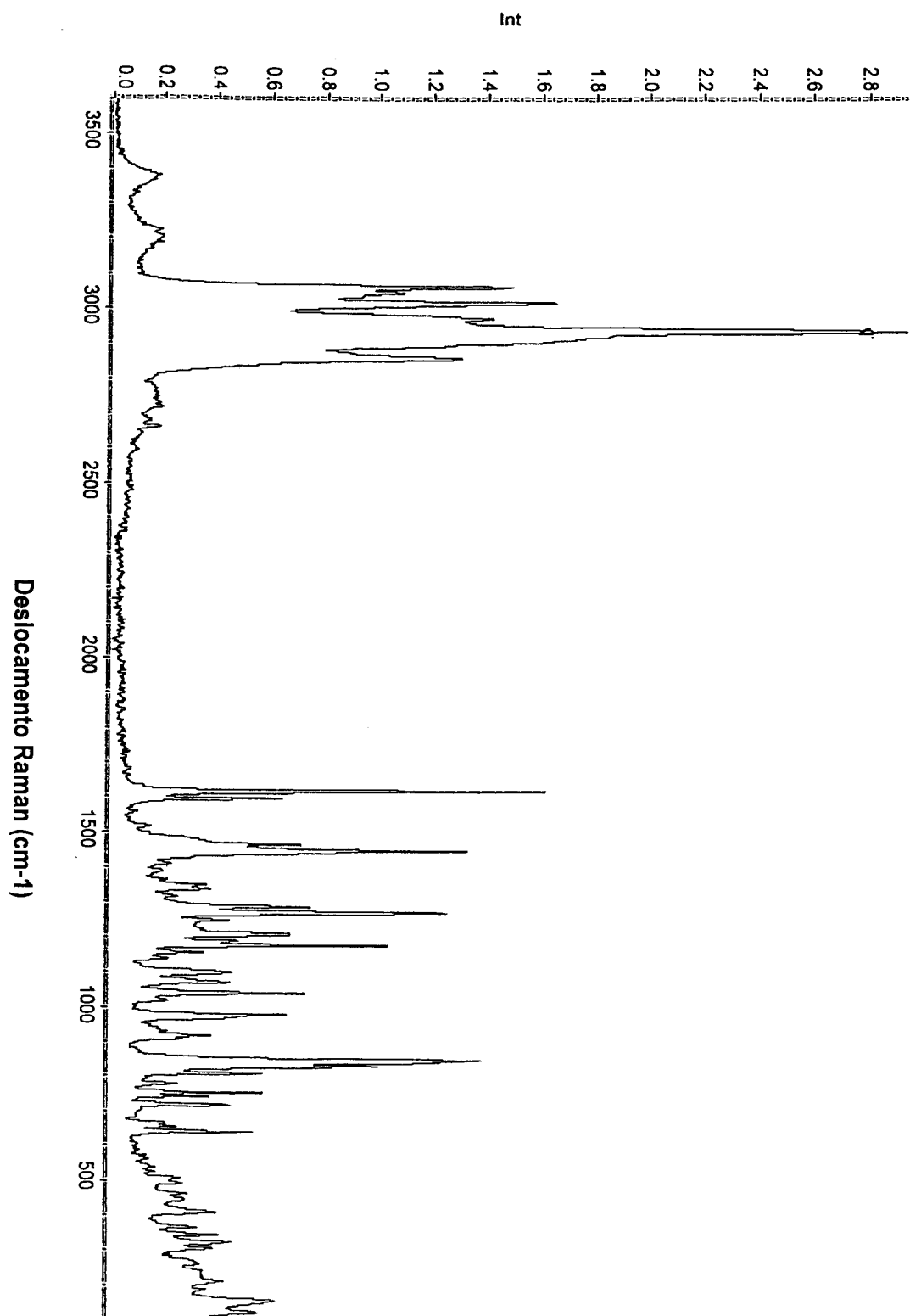
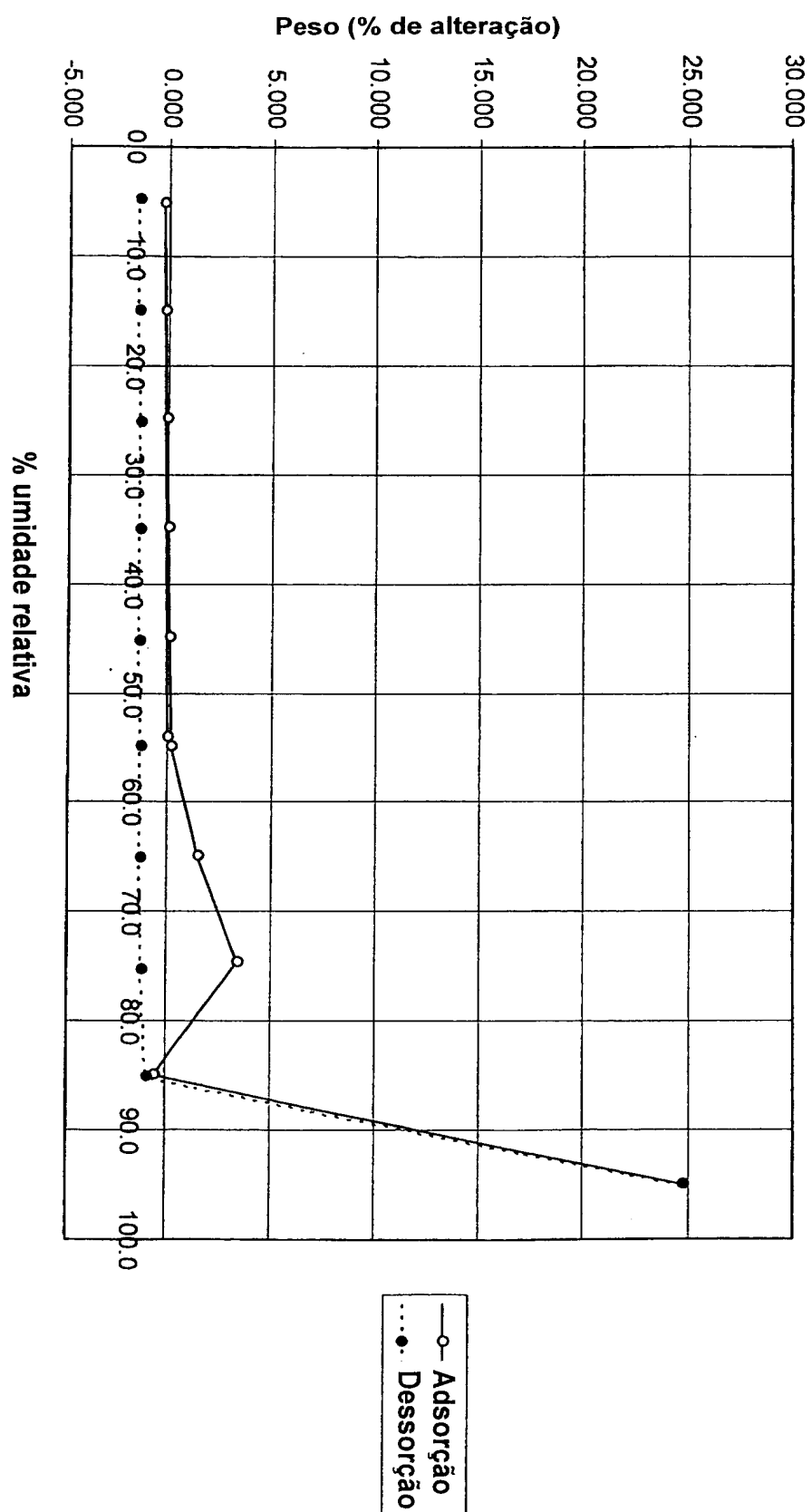


FIG. 14



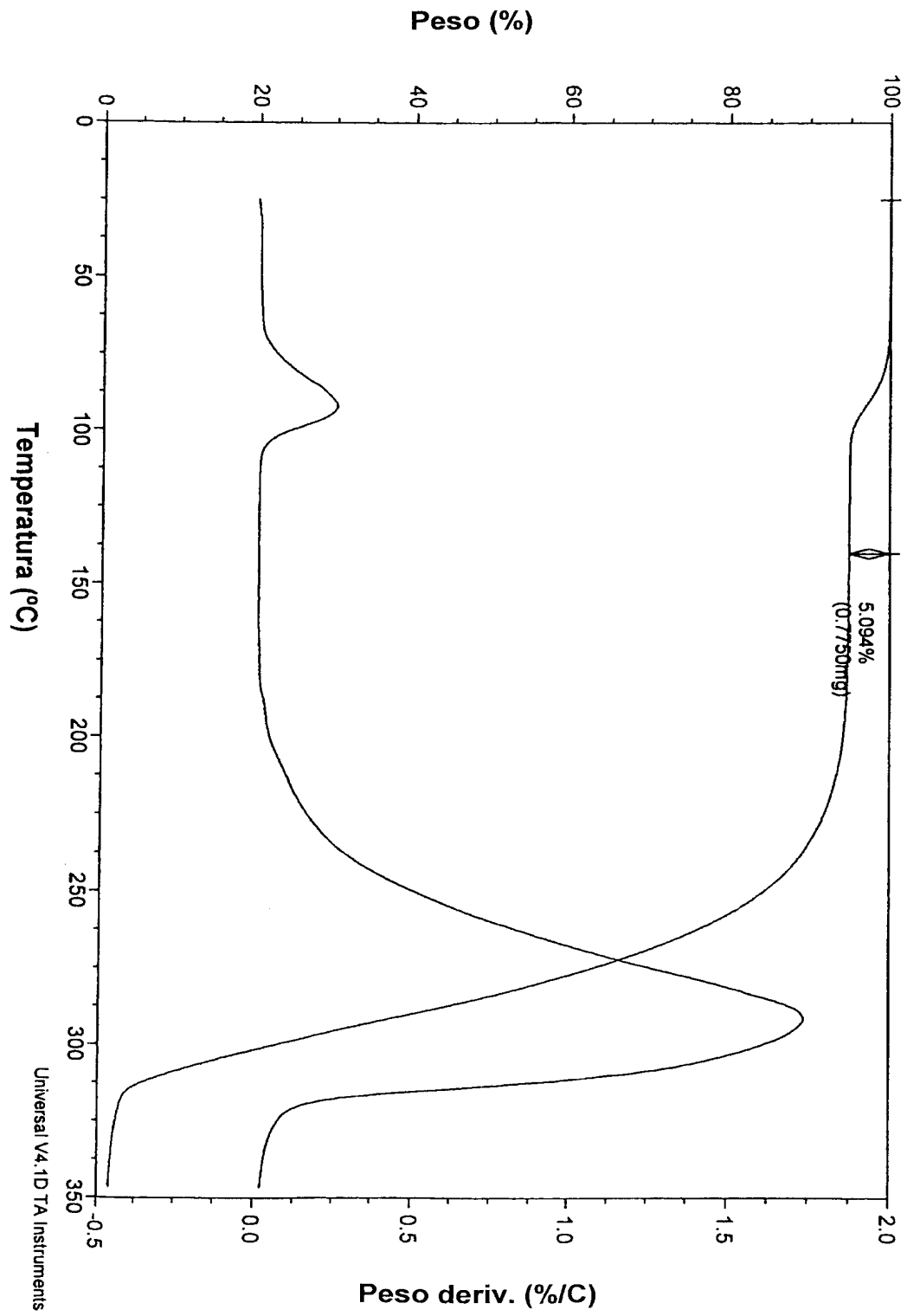
**FIG. 15**



FIG. 16

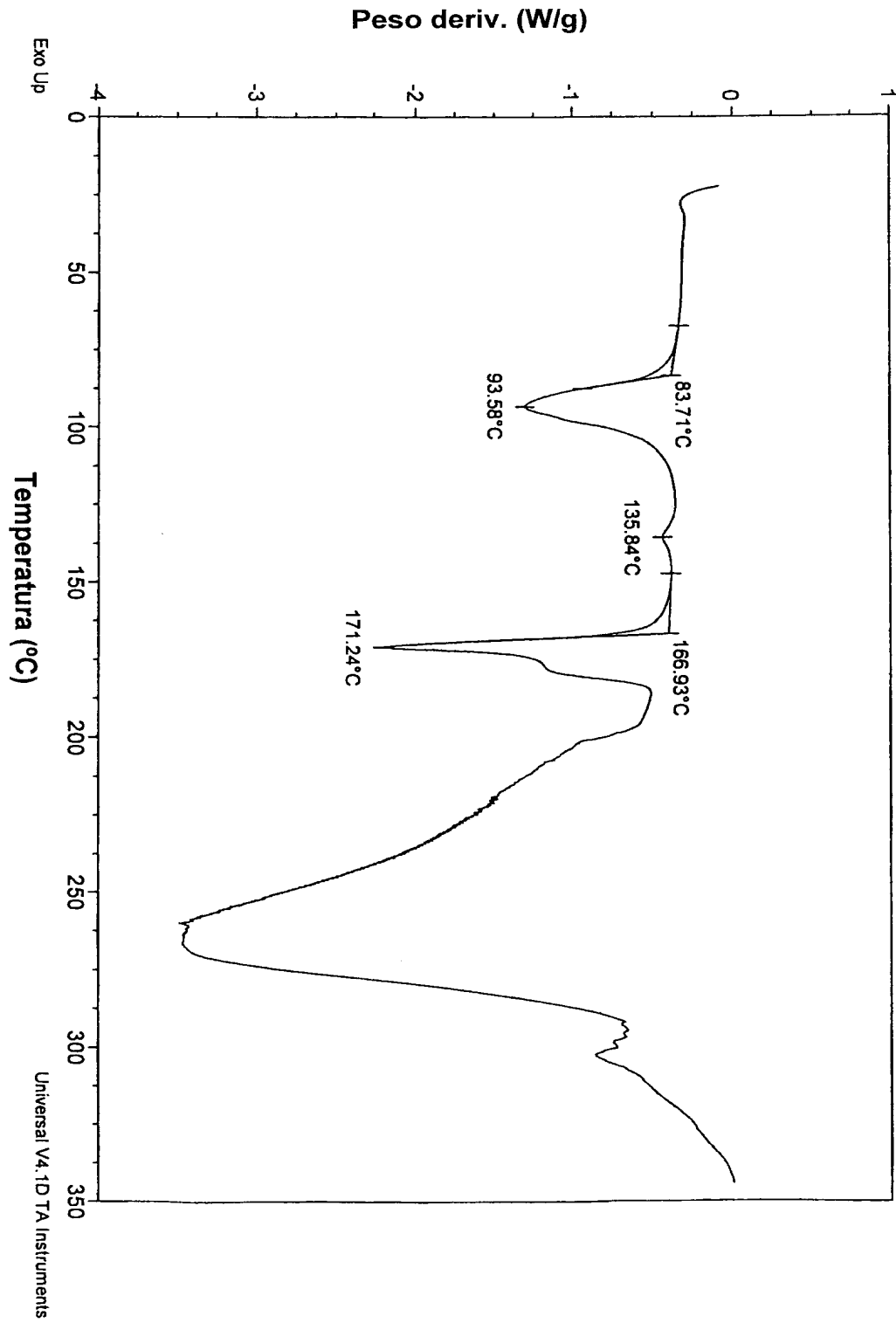


FIG. 17

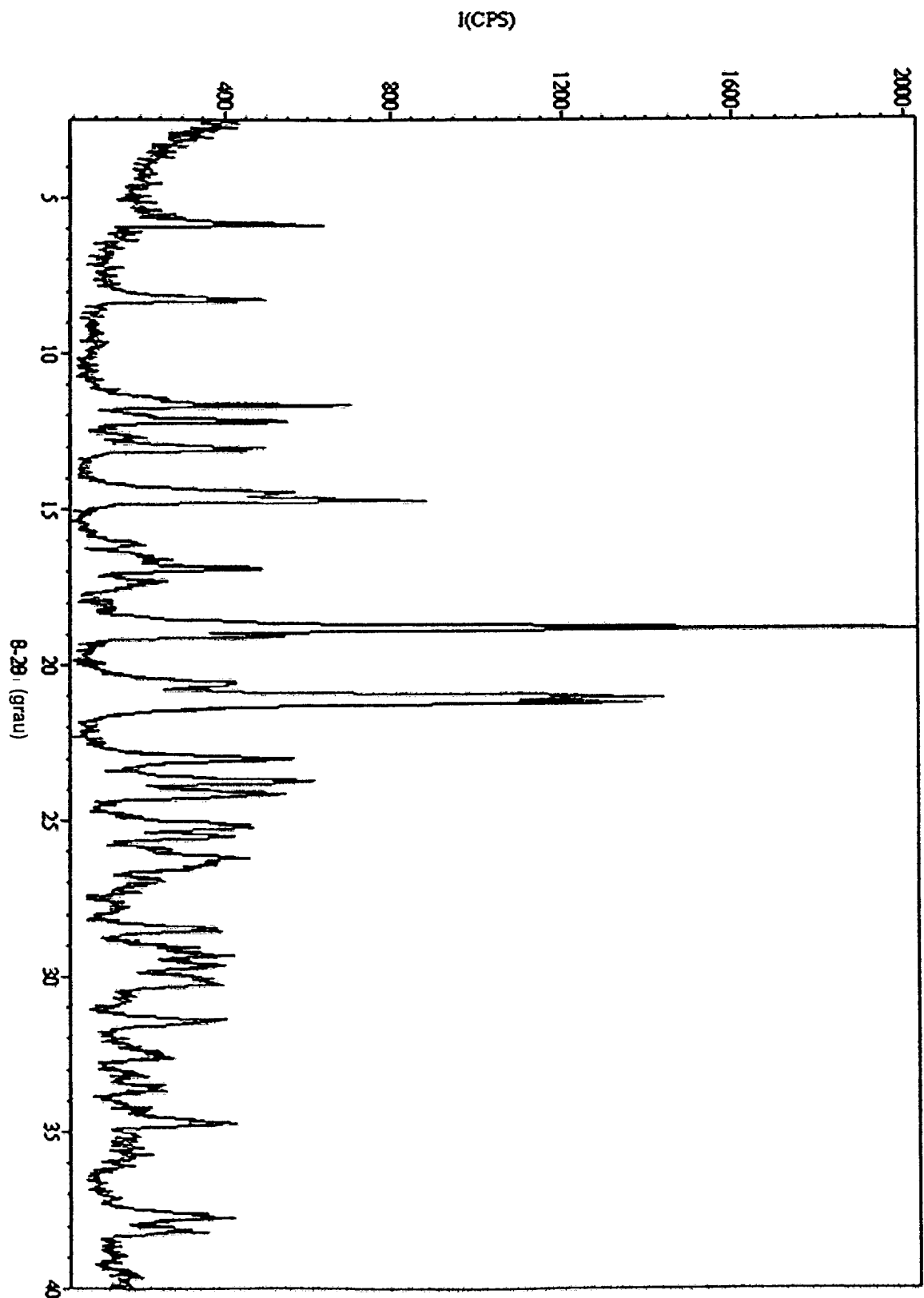


FIG. 18

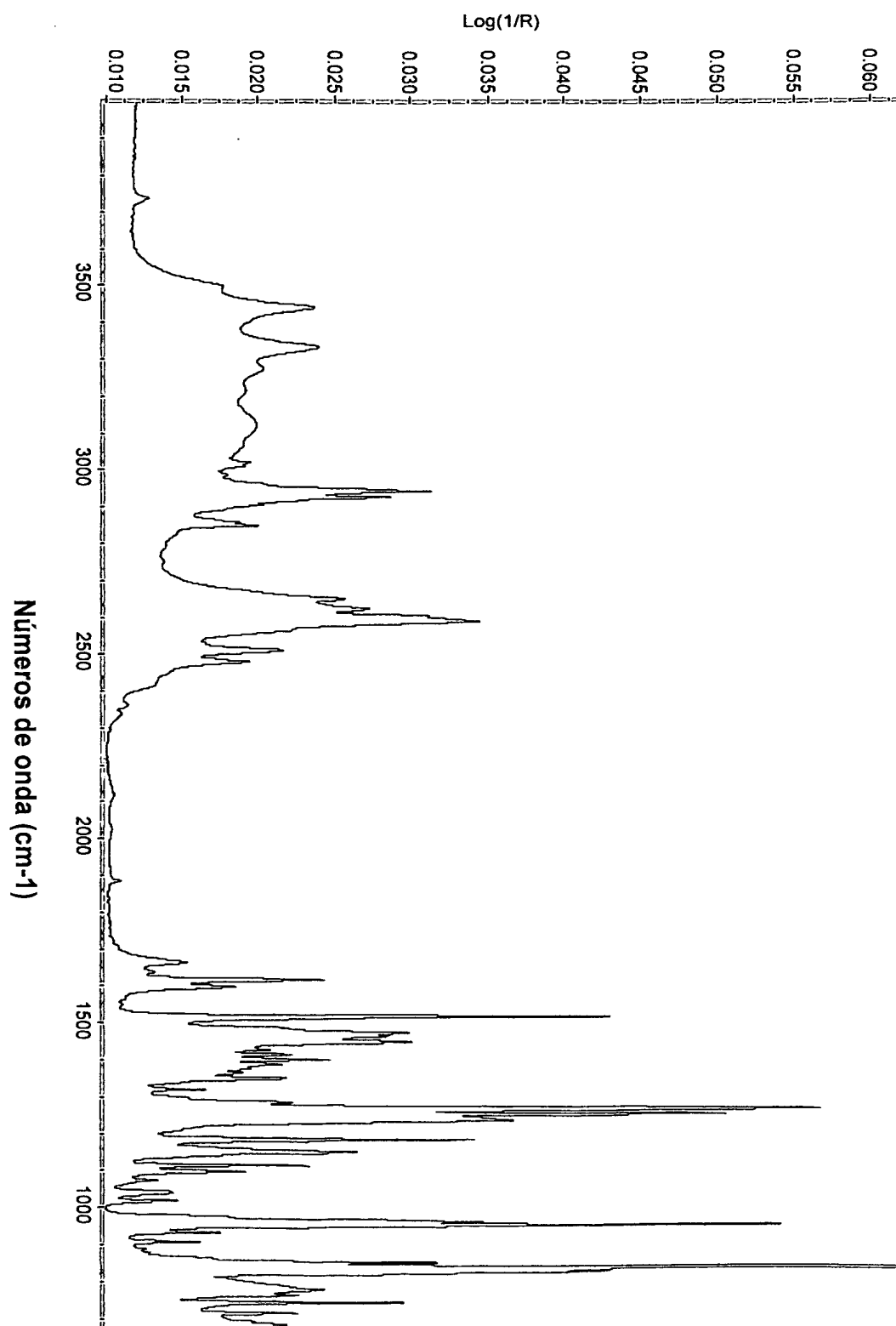


FIG. 19

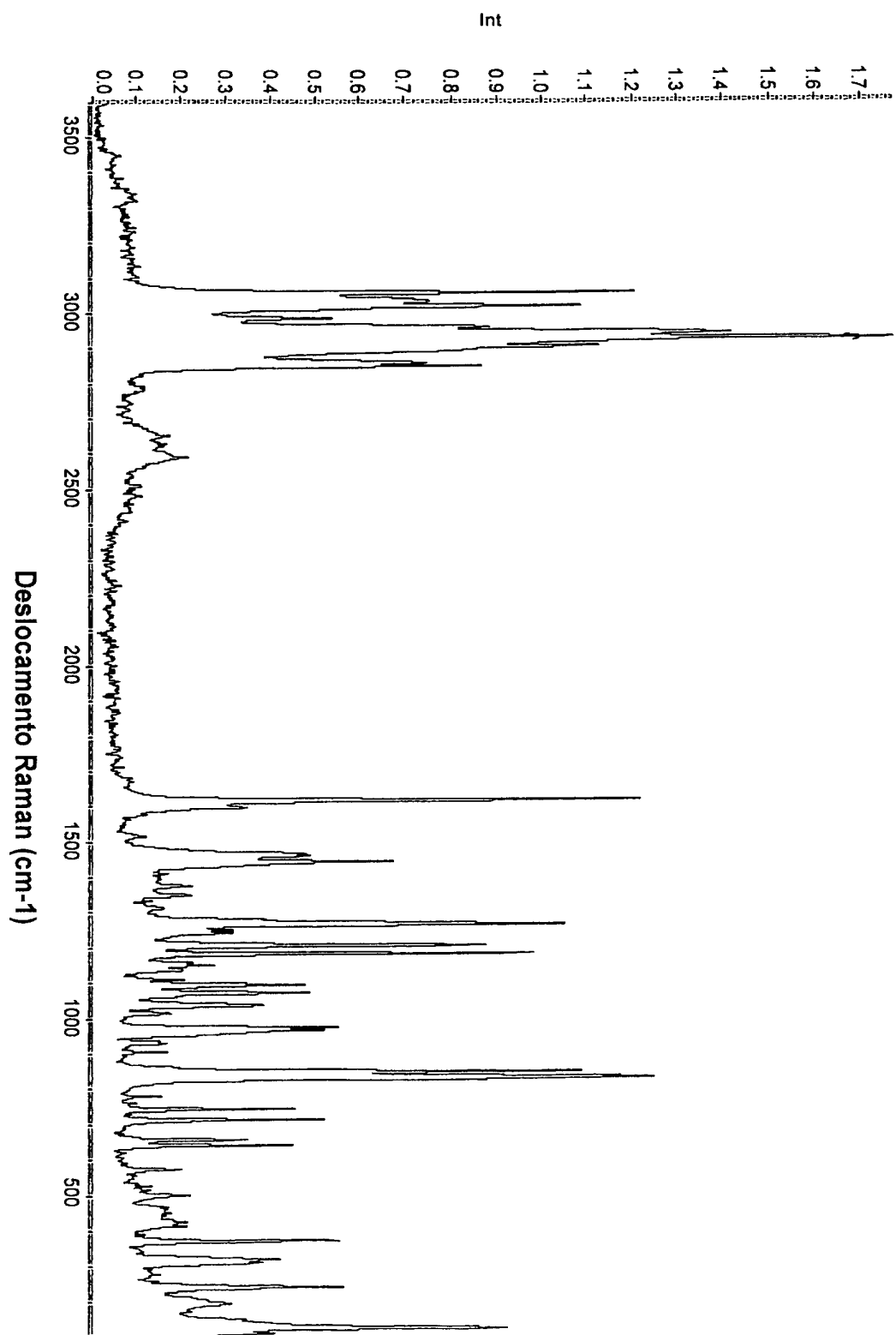


FIG. 20

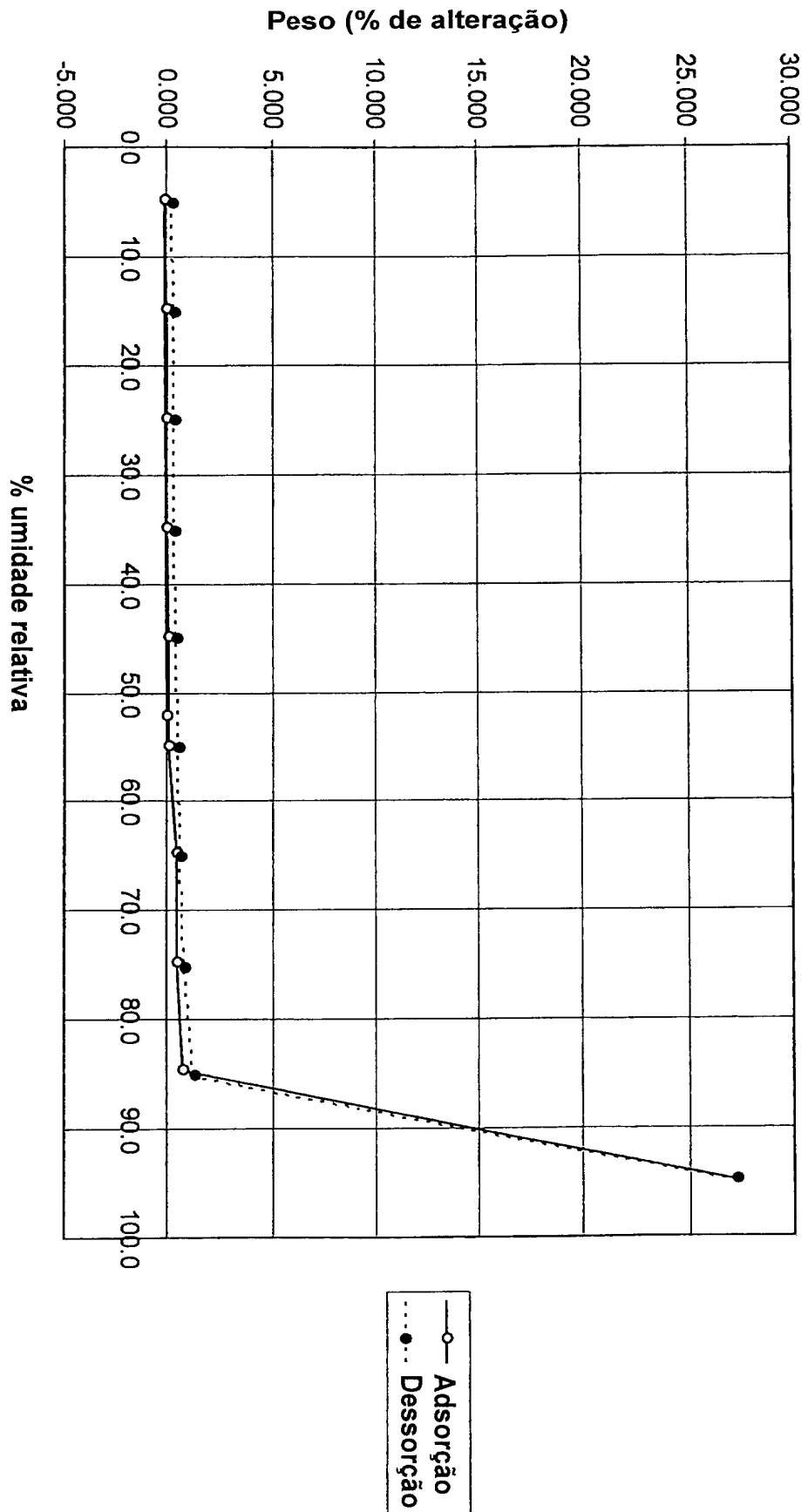


FIG. 21

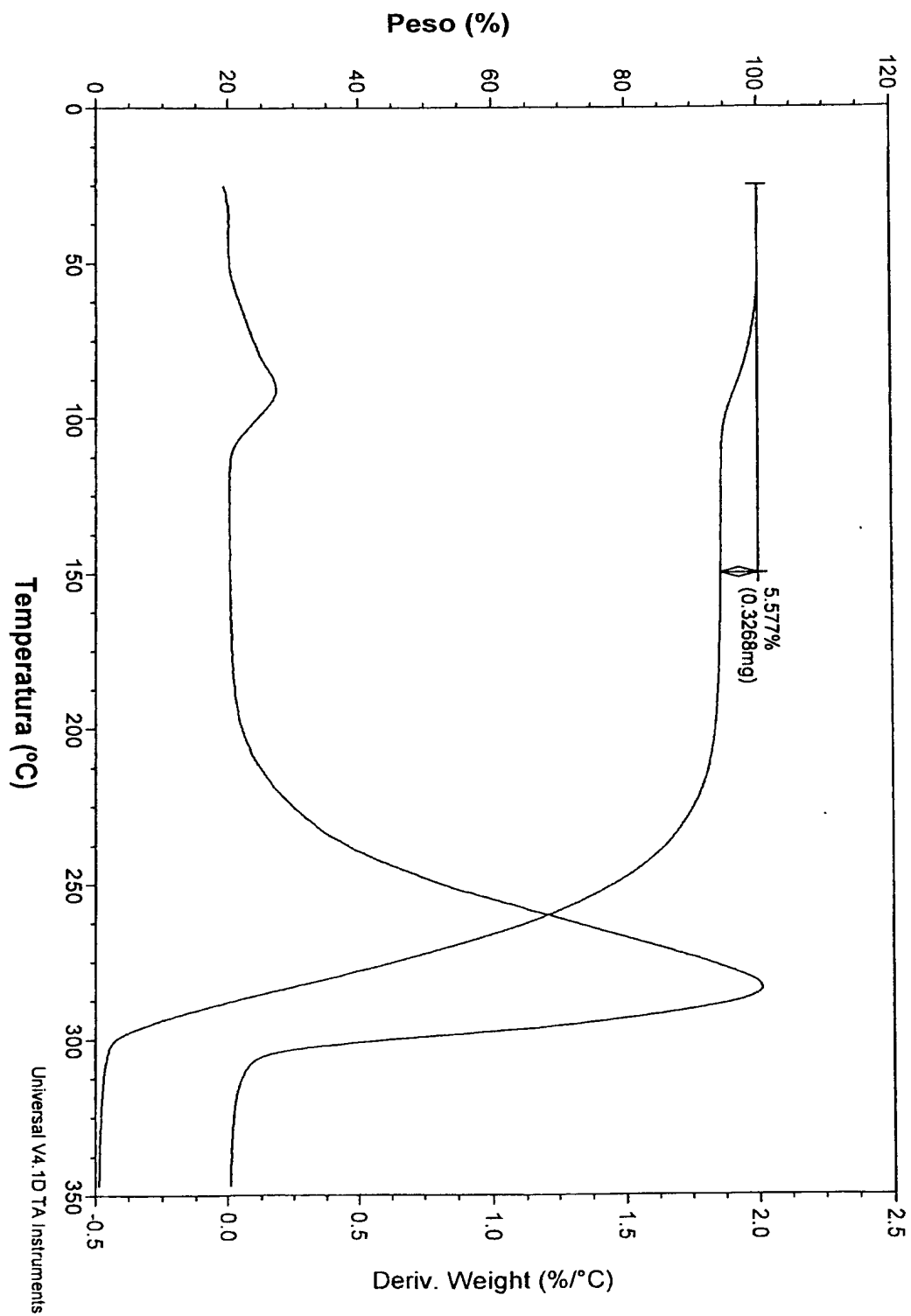


FIG. 22

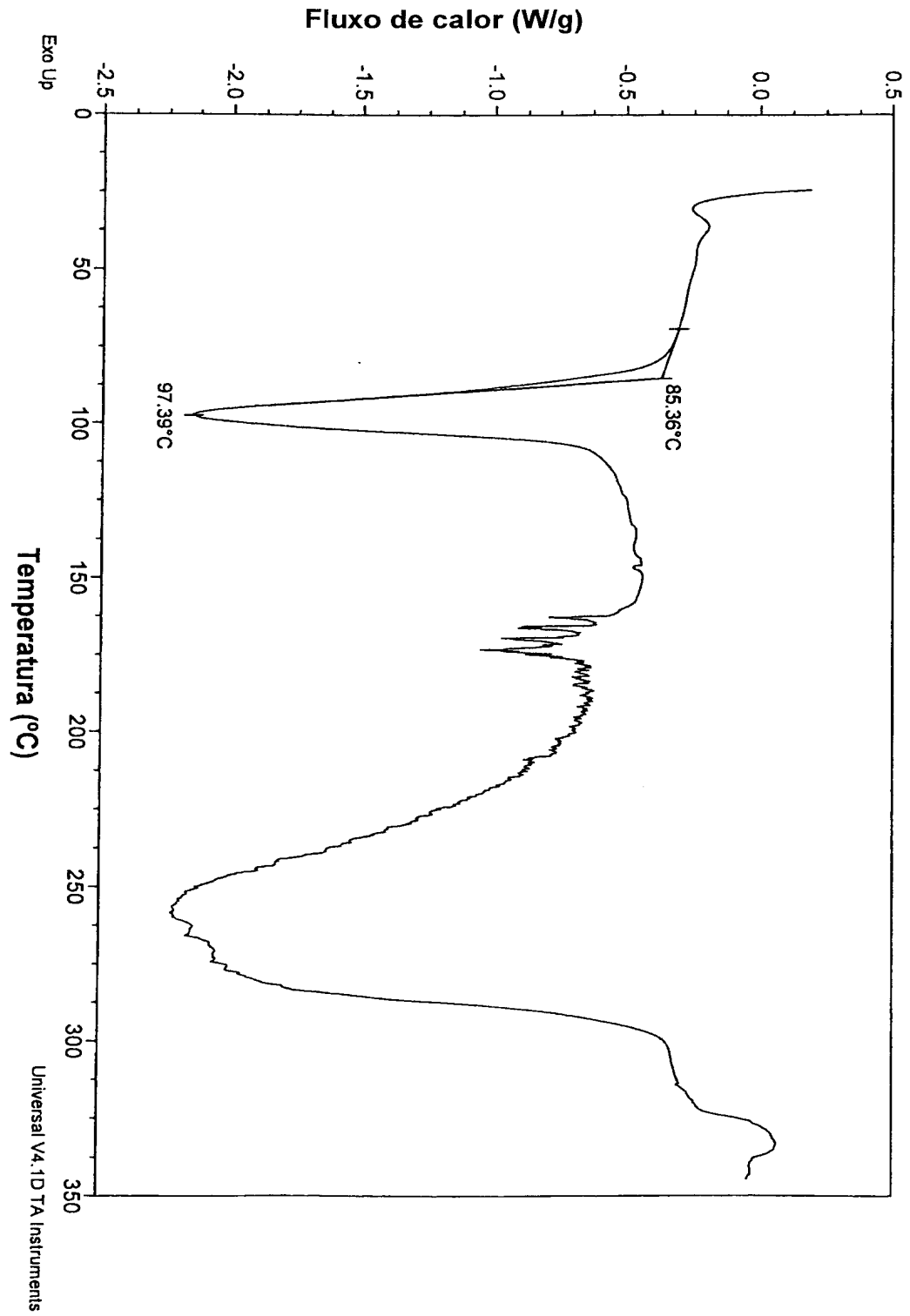


FIG. 23

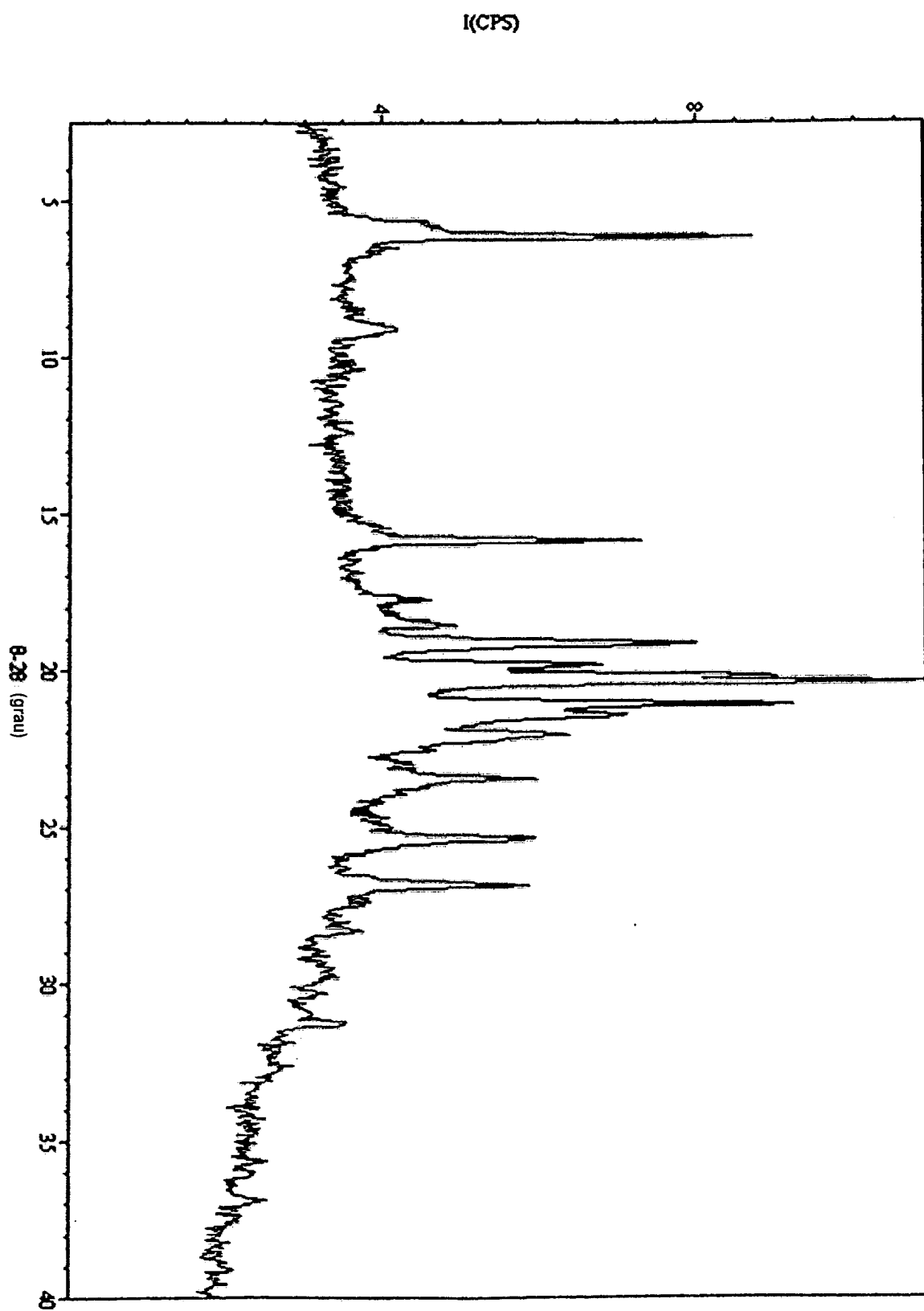




FIG. 24

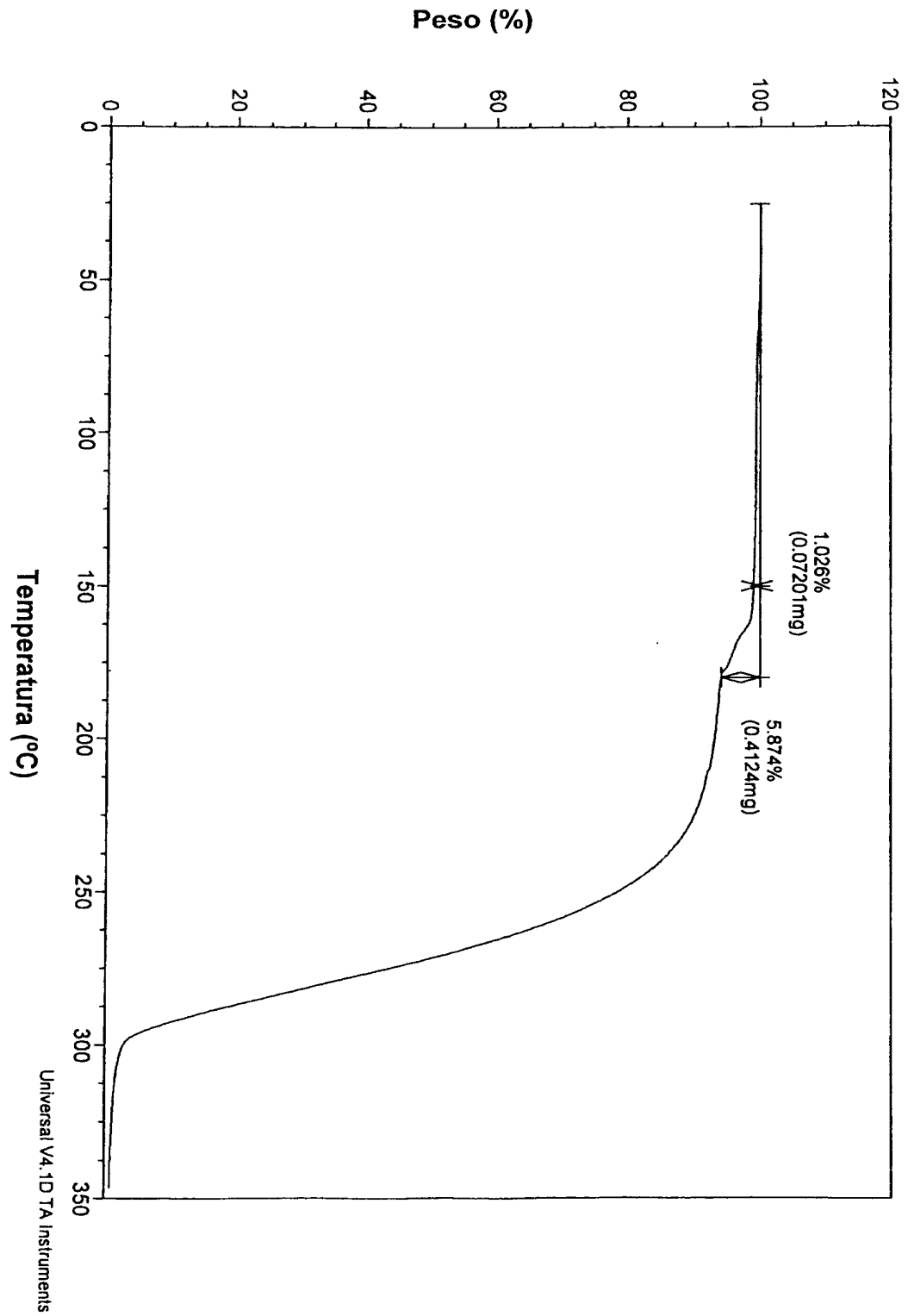
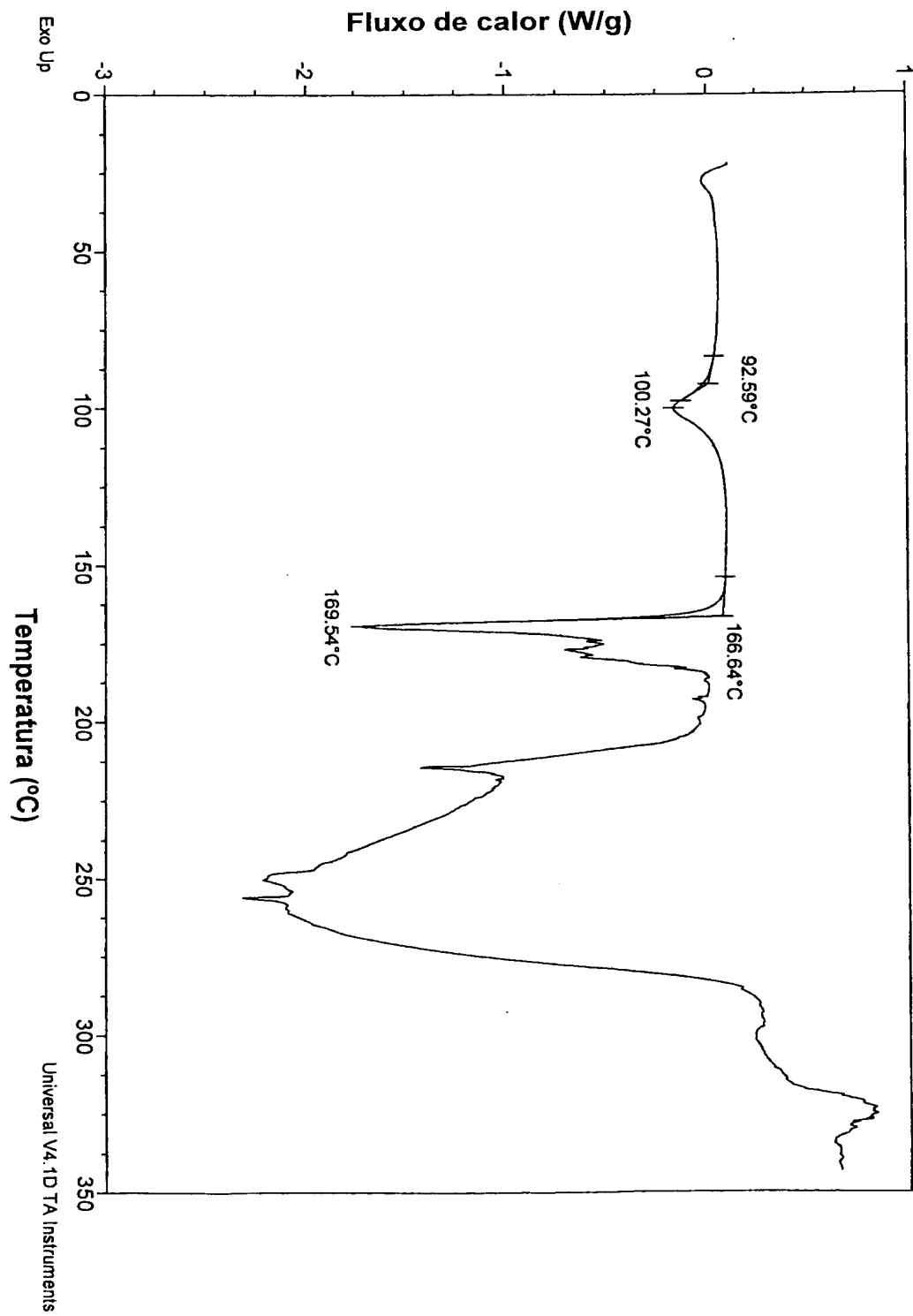


FIG. 25



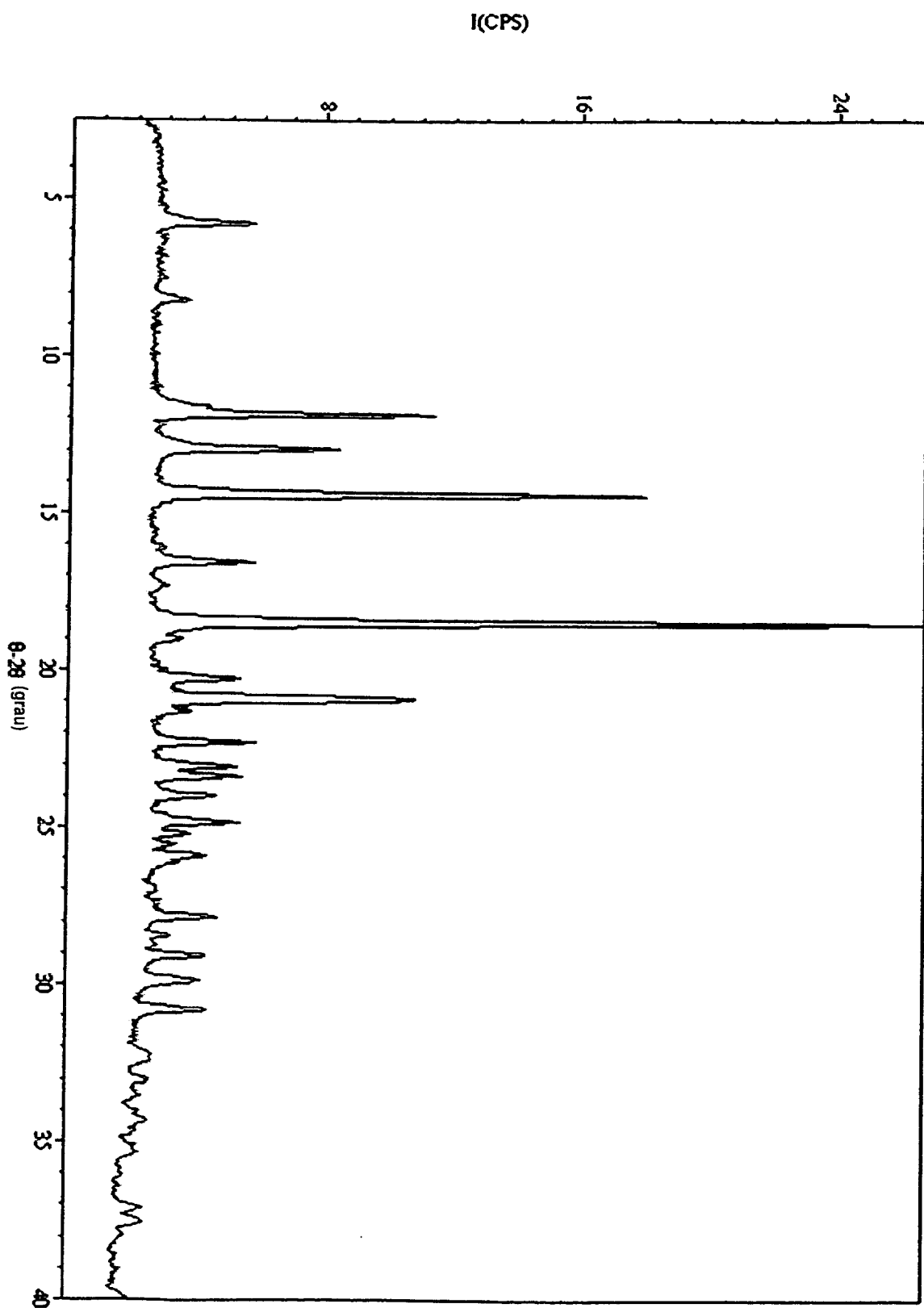
**FIG. 26**

FIG. 27

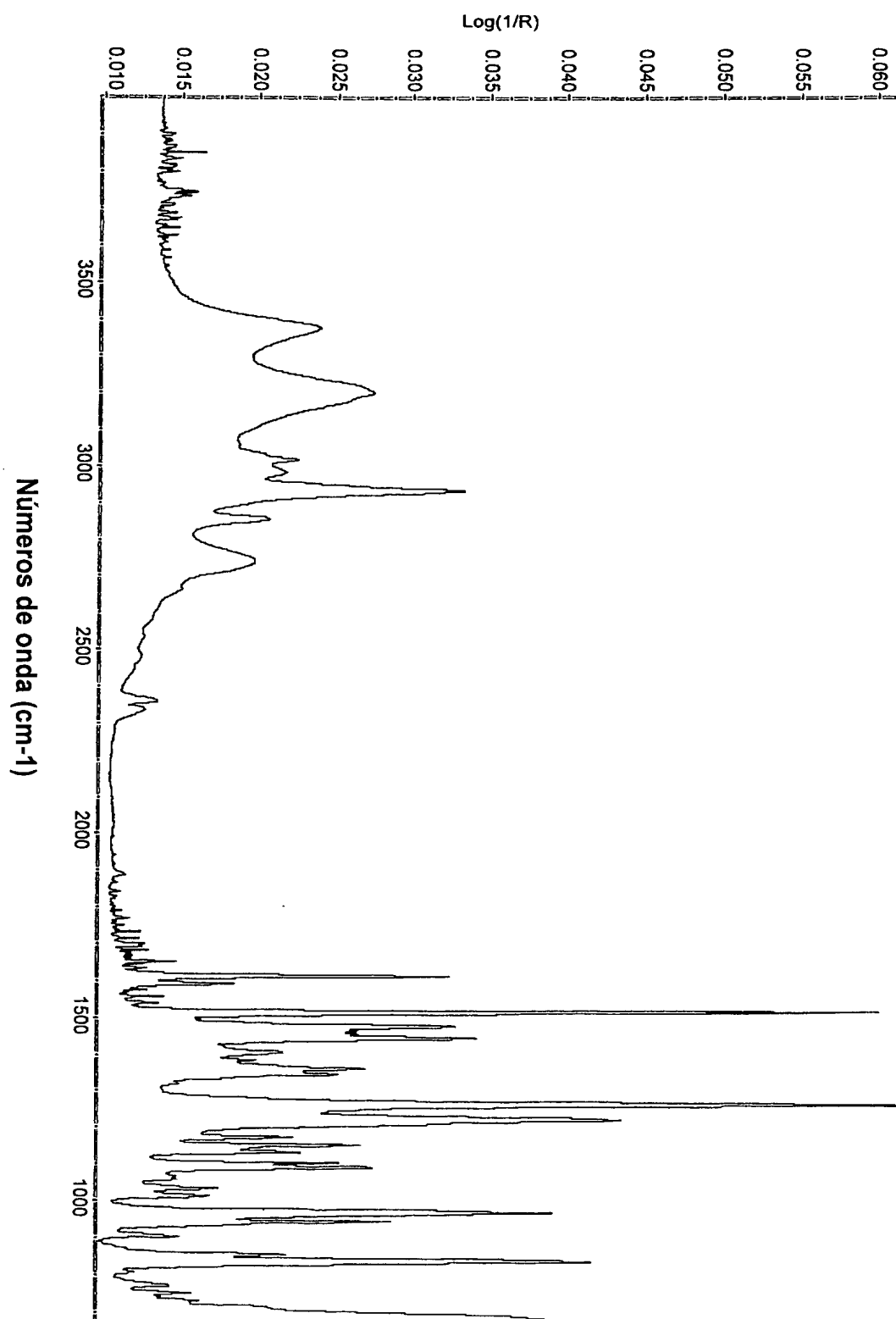


FIG. 28

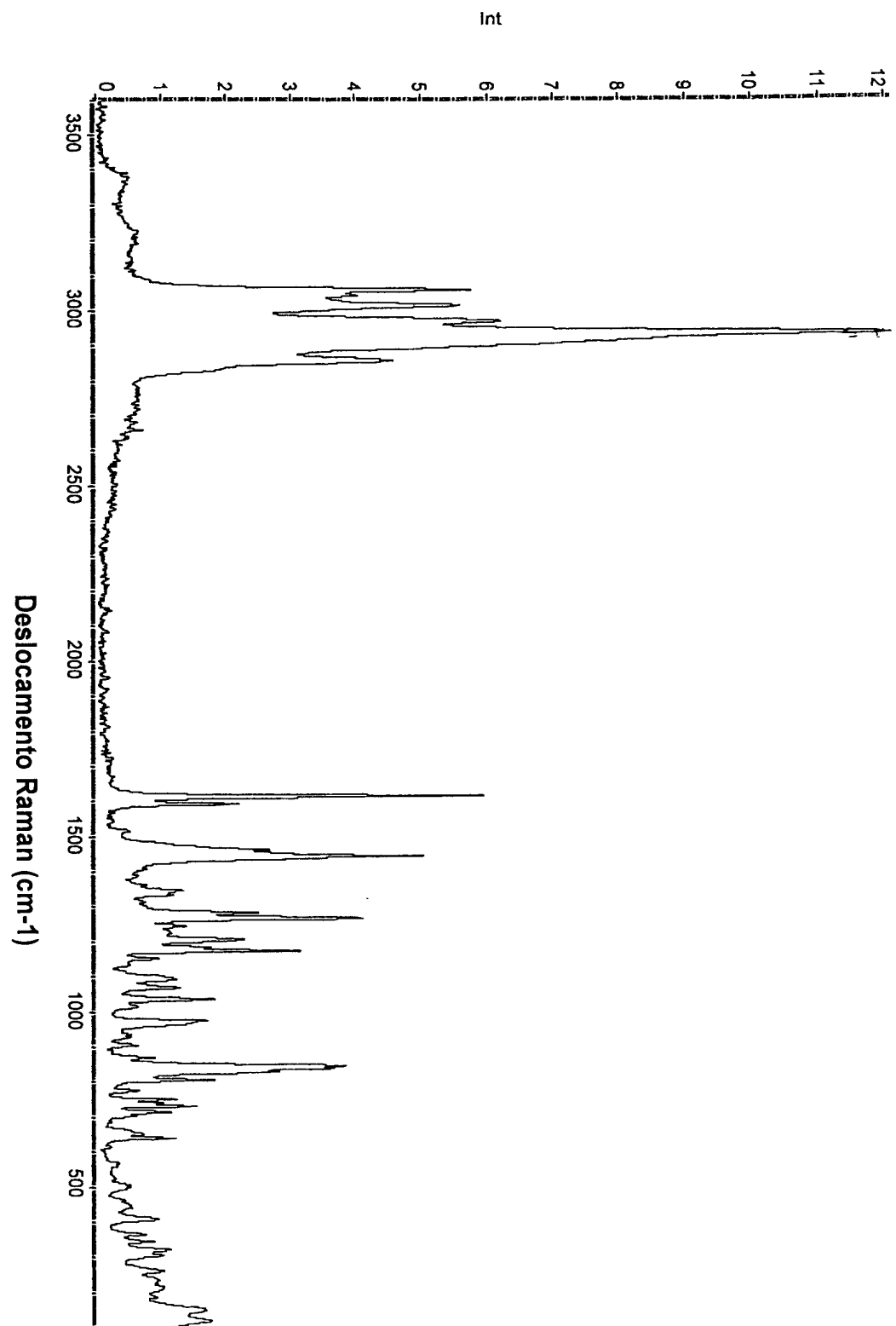


FIG. 29

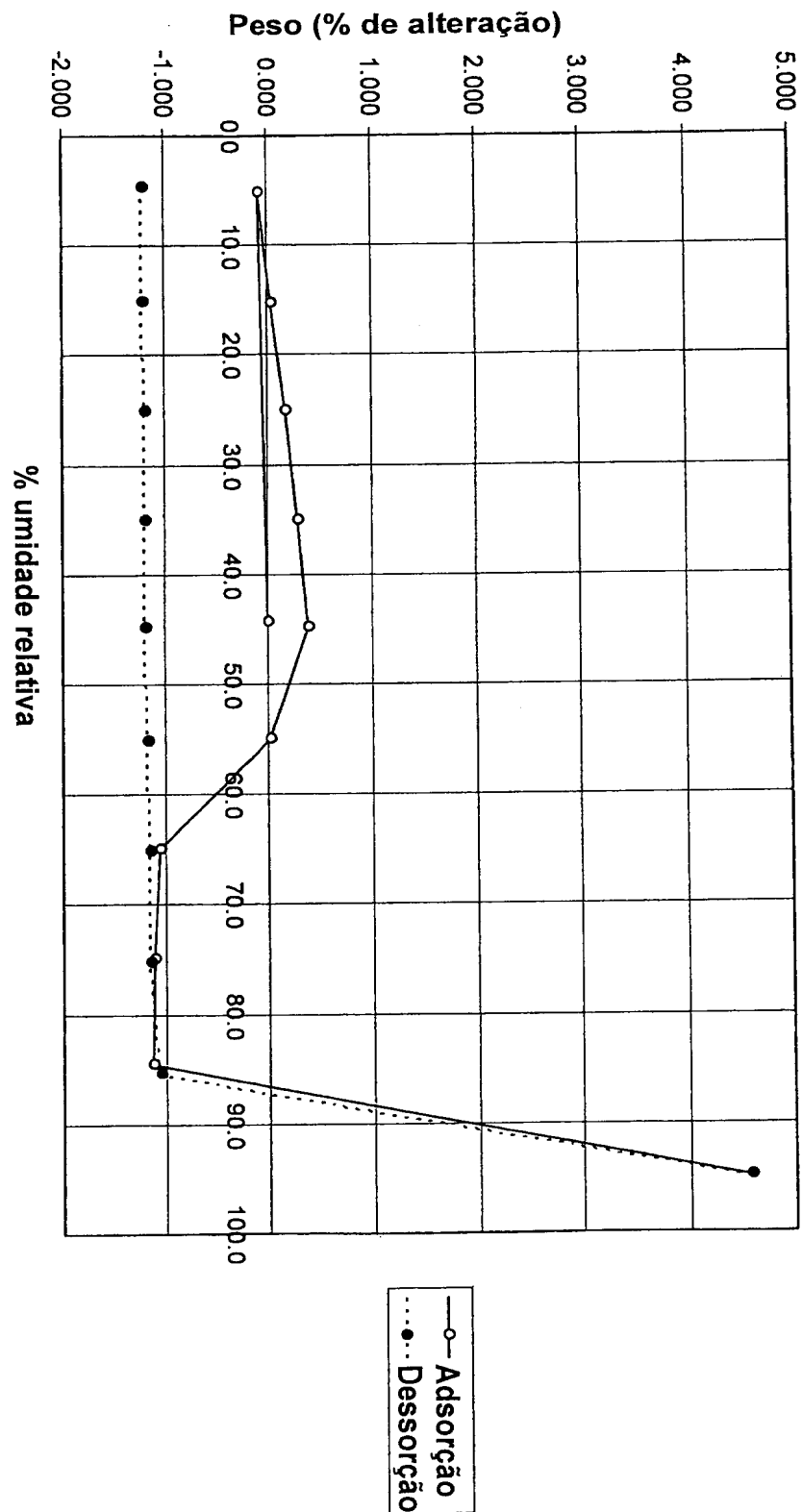


FIG. 30

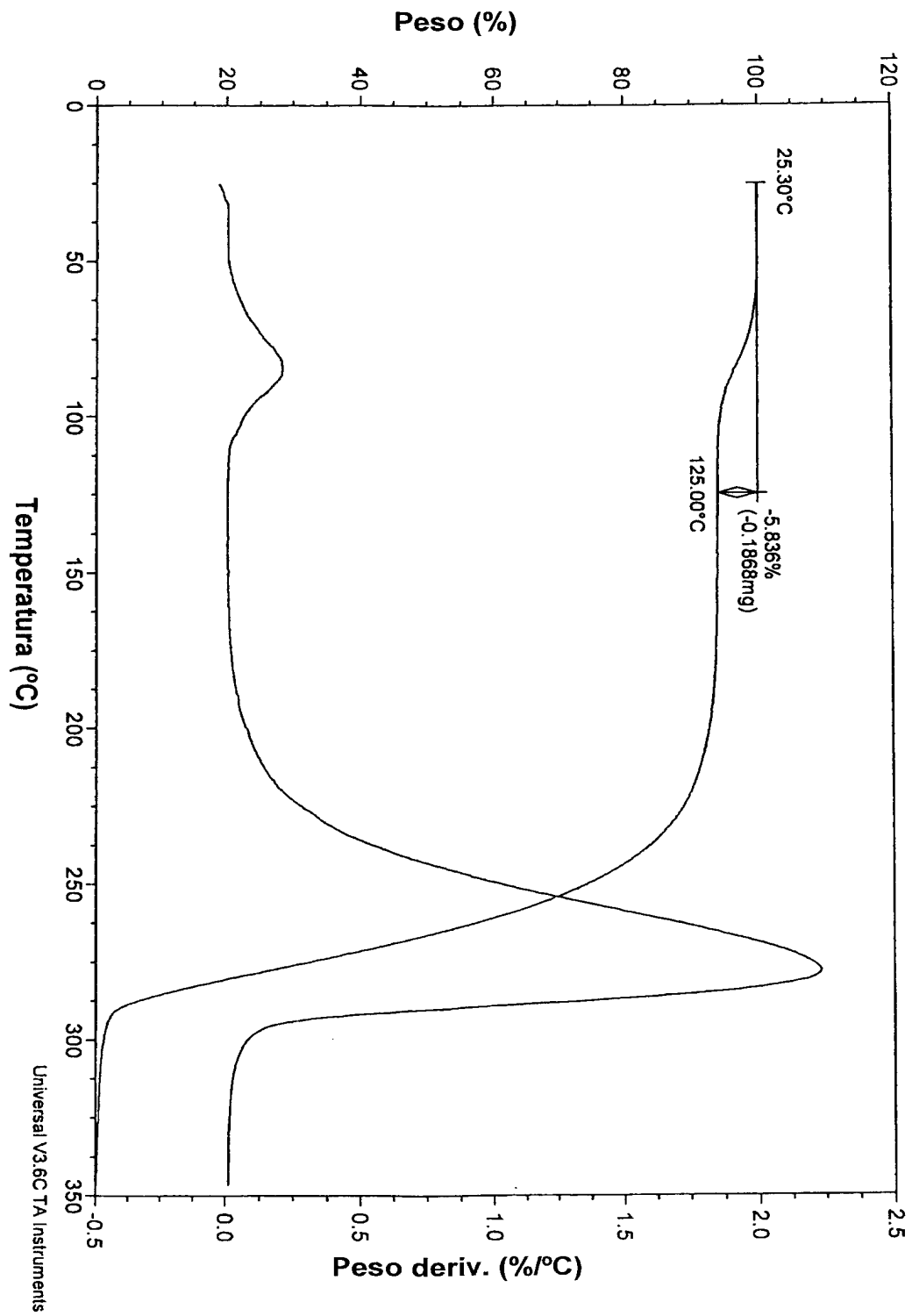


FIG. 31

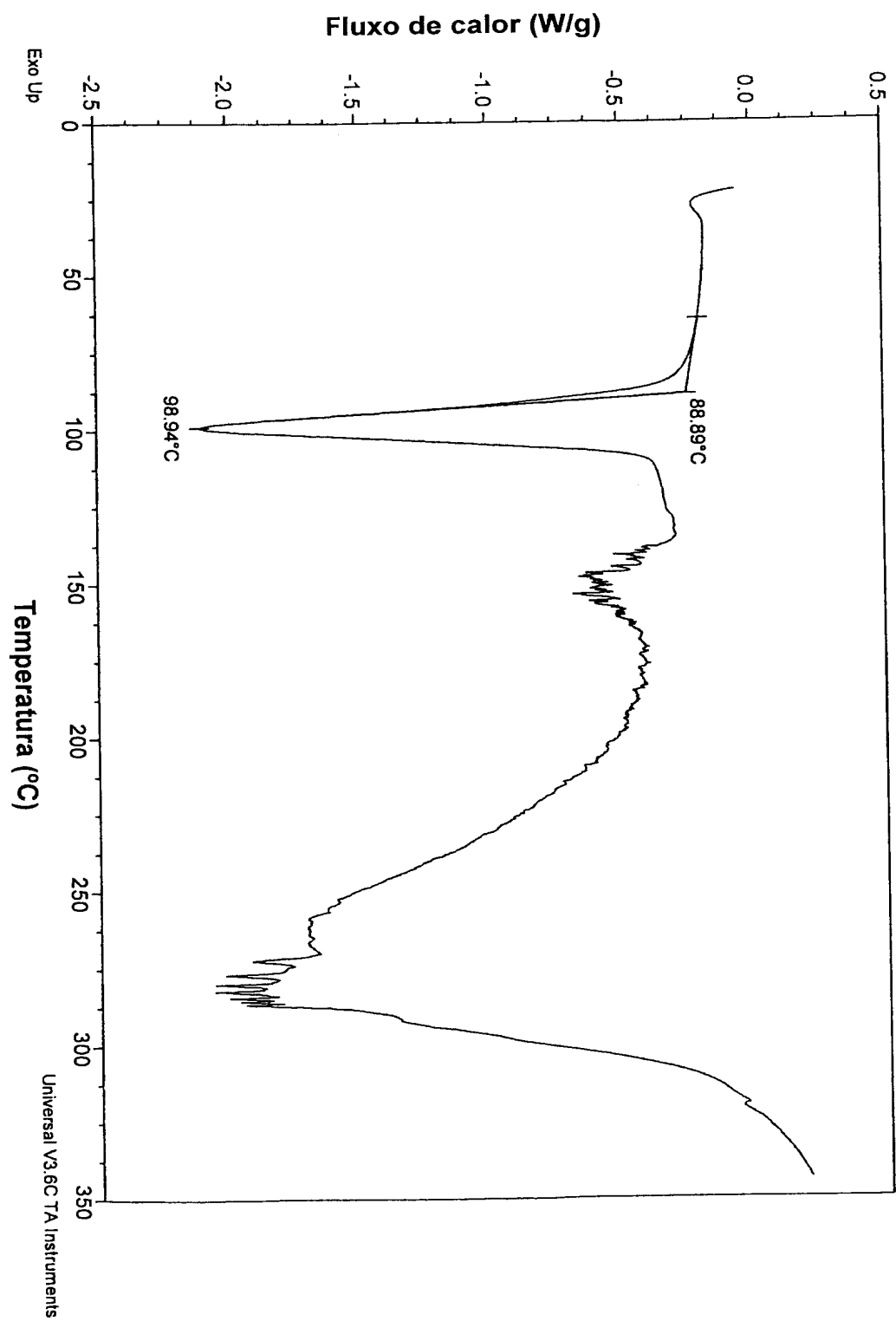
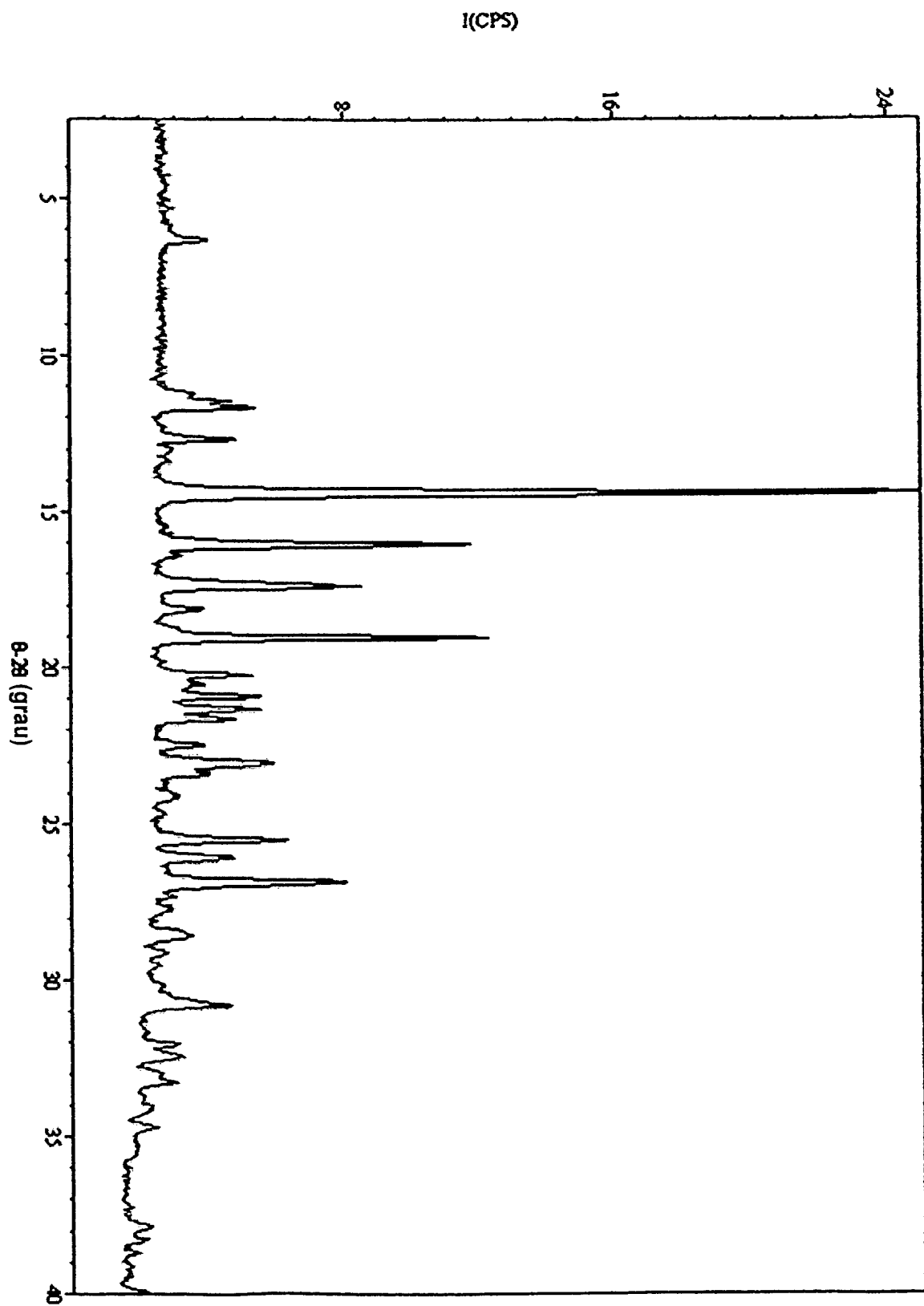




FIG. 32



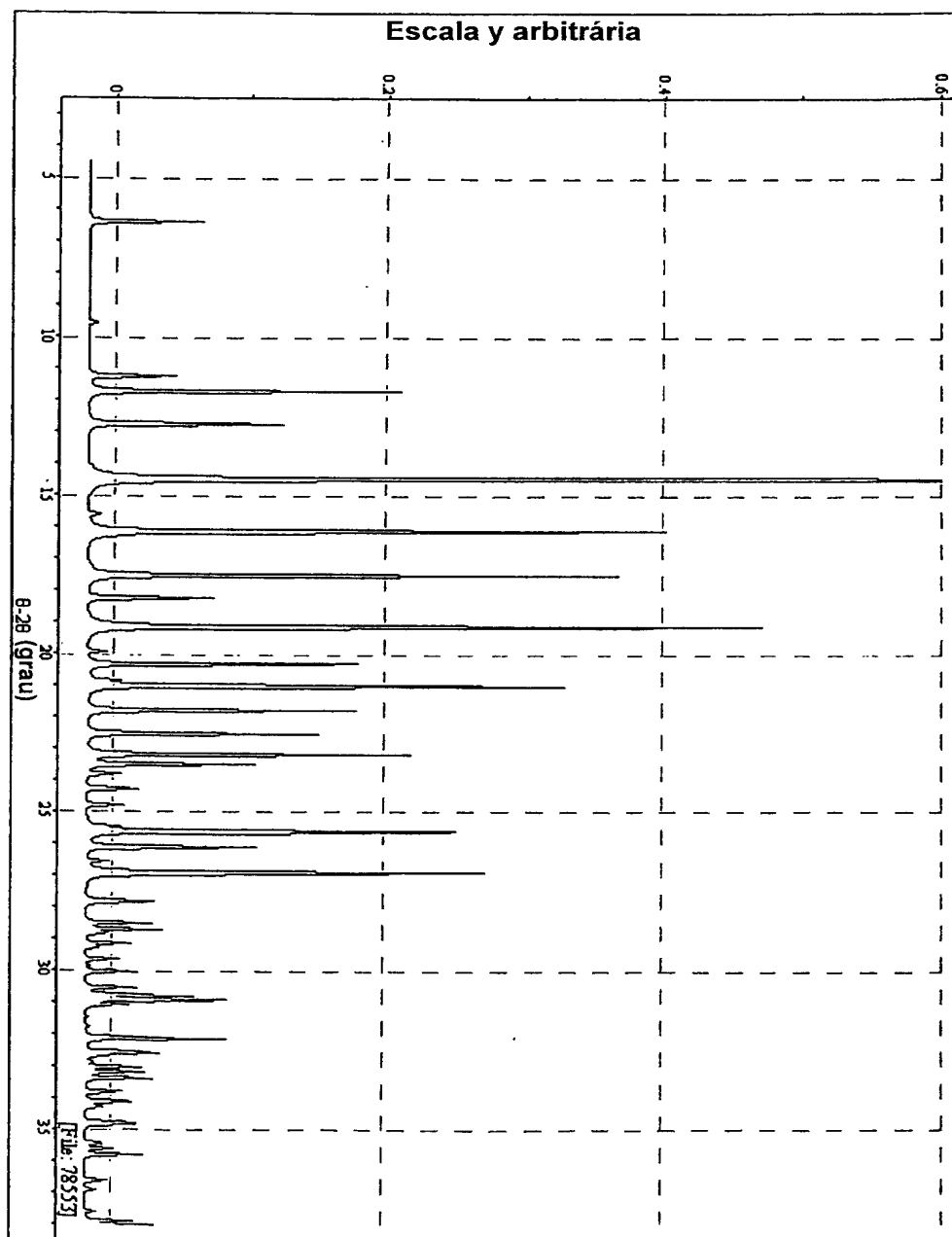
**FIG. 33**

FIG. 34

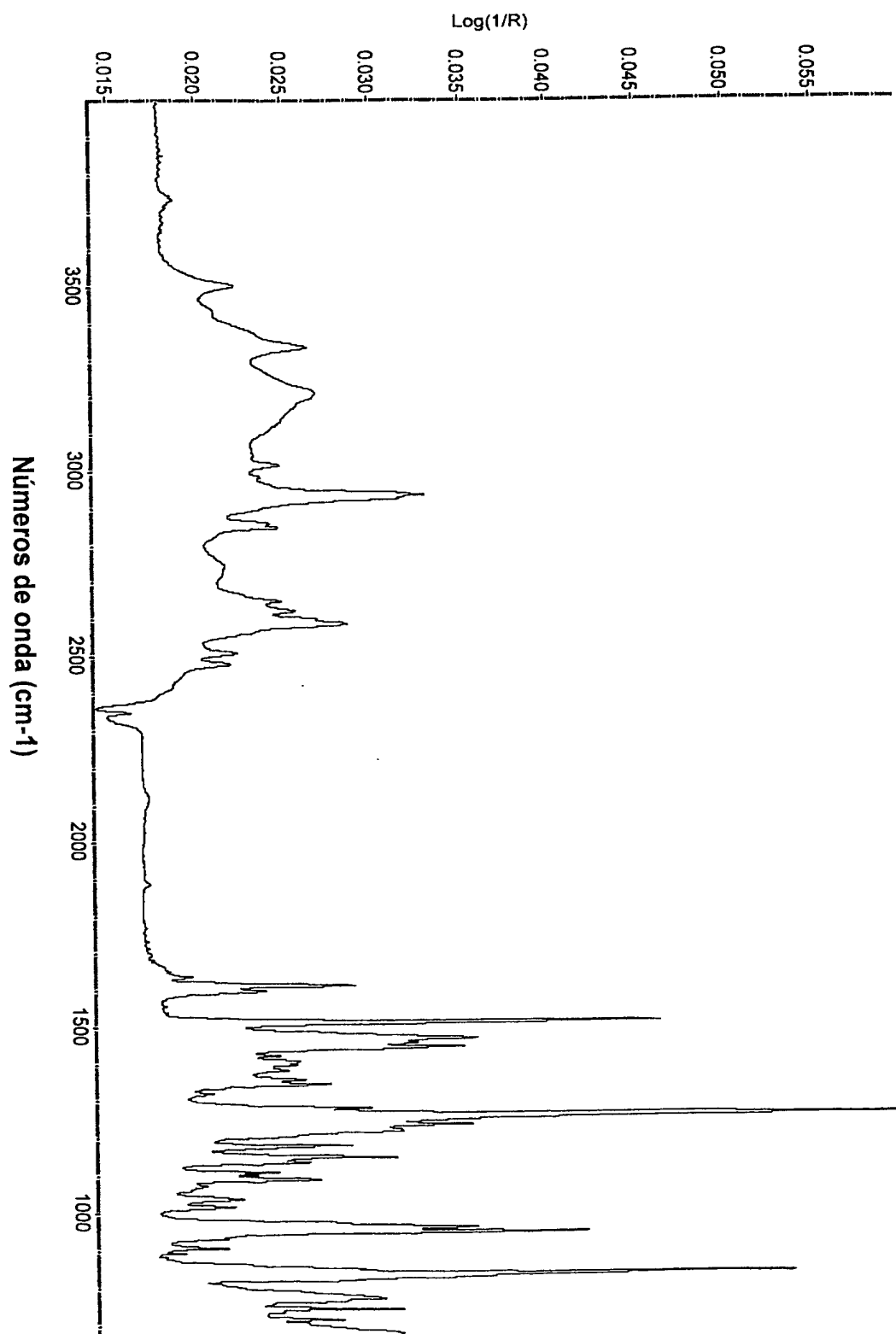


FIG. 35

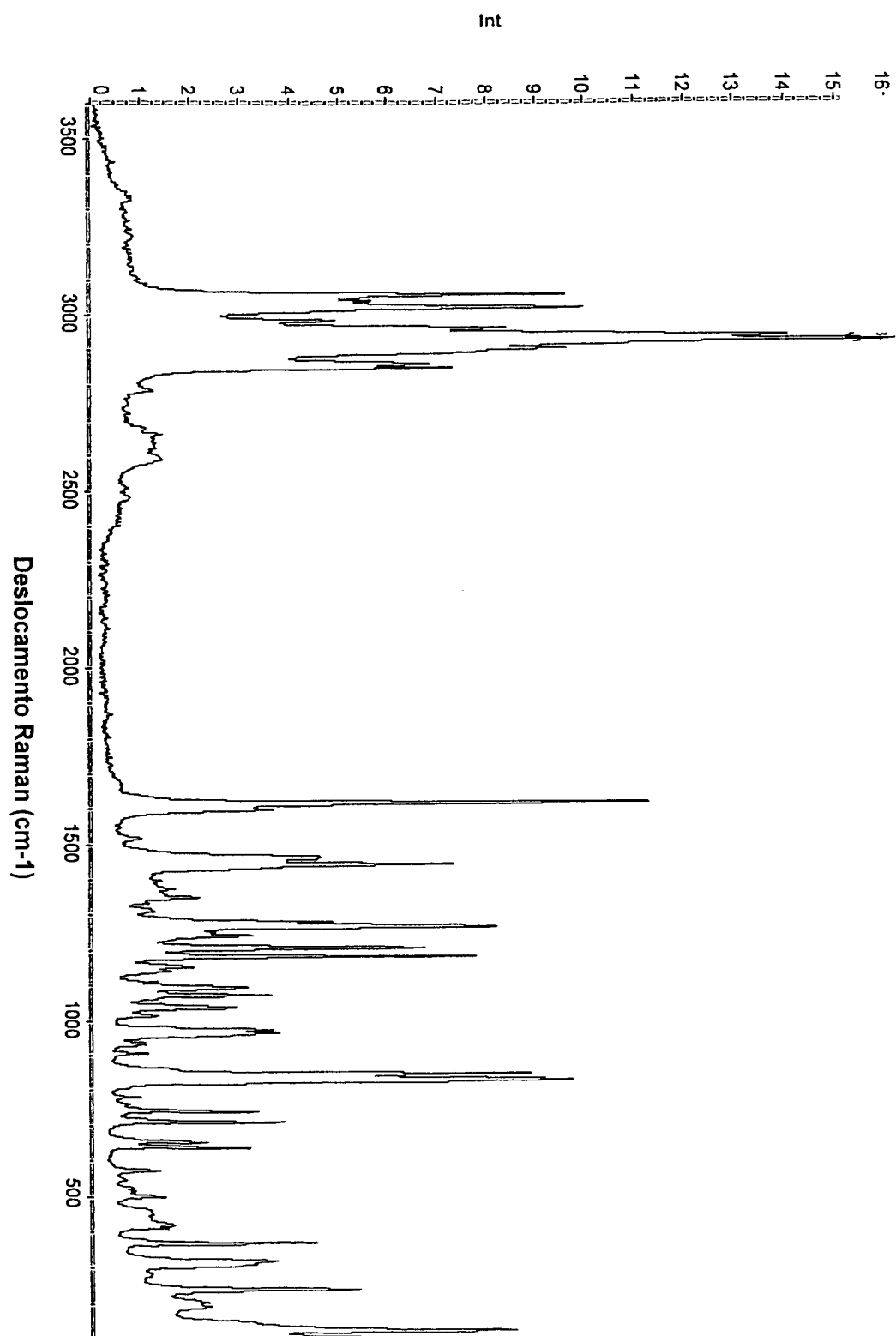


FIG. 36

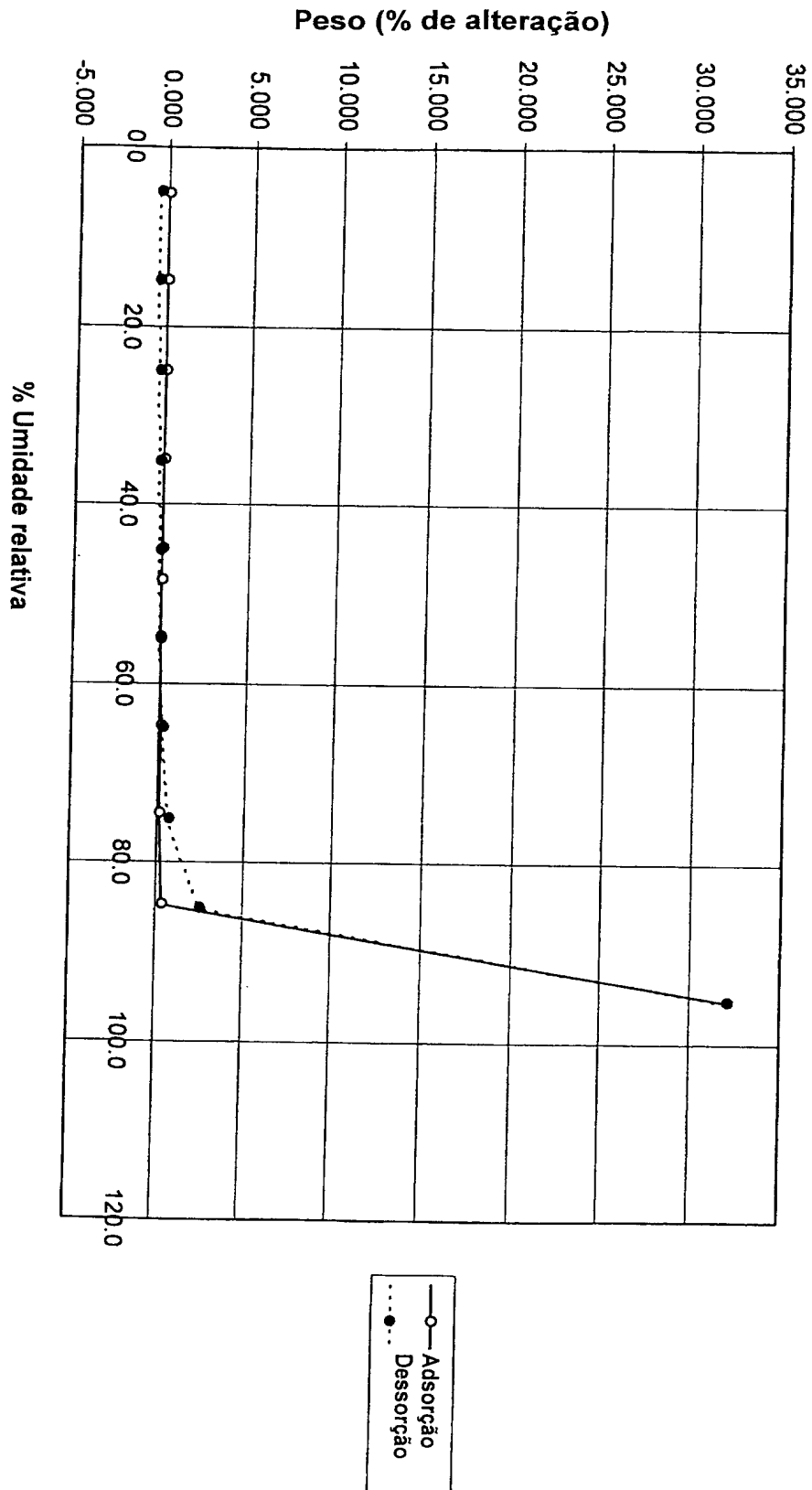


FIG. 37

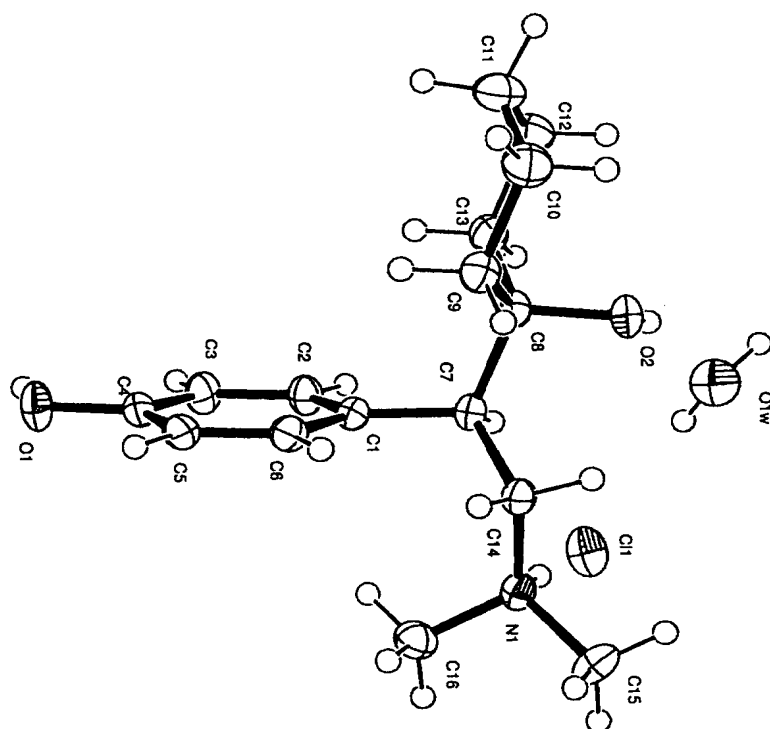


FIG. 38

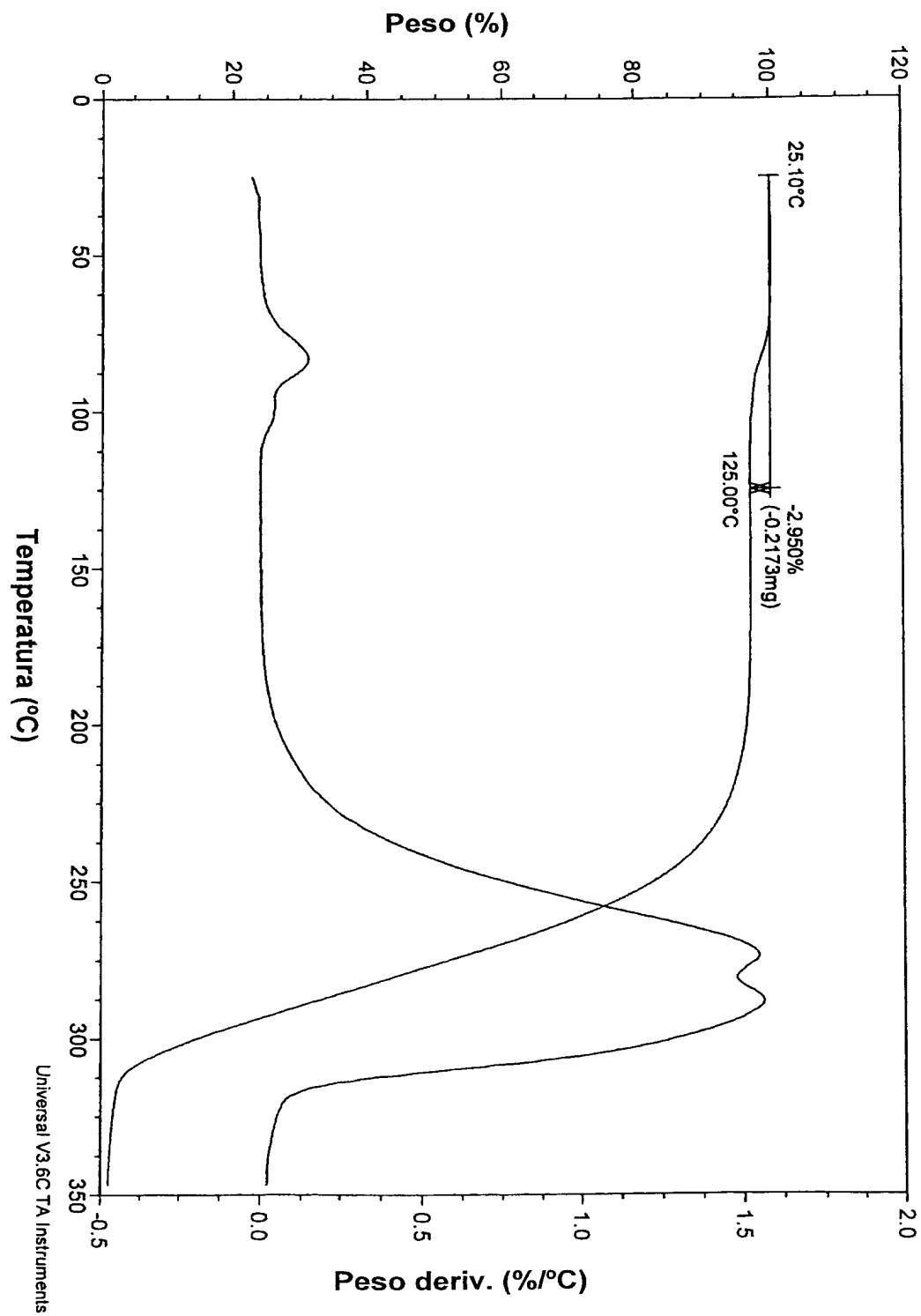


FIG. 39

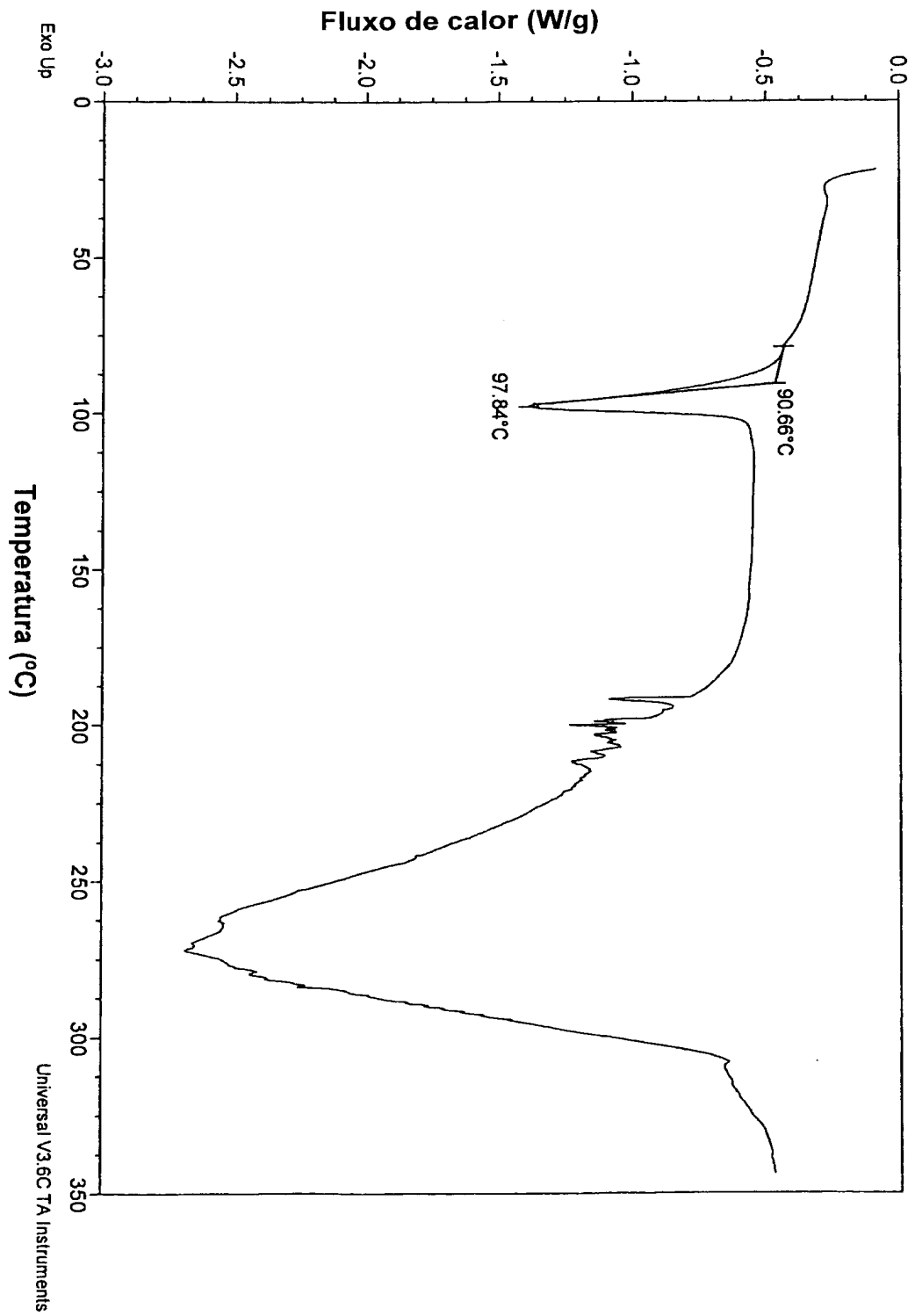




FIG. 40

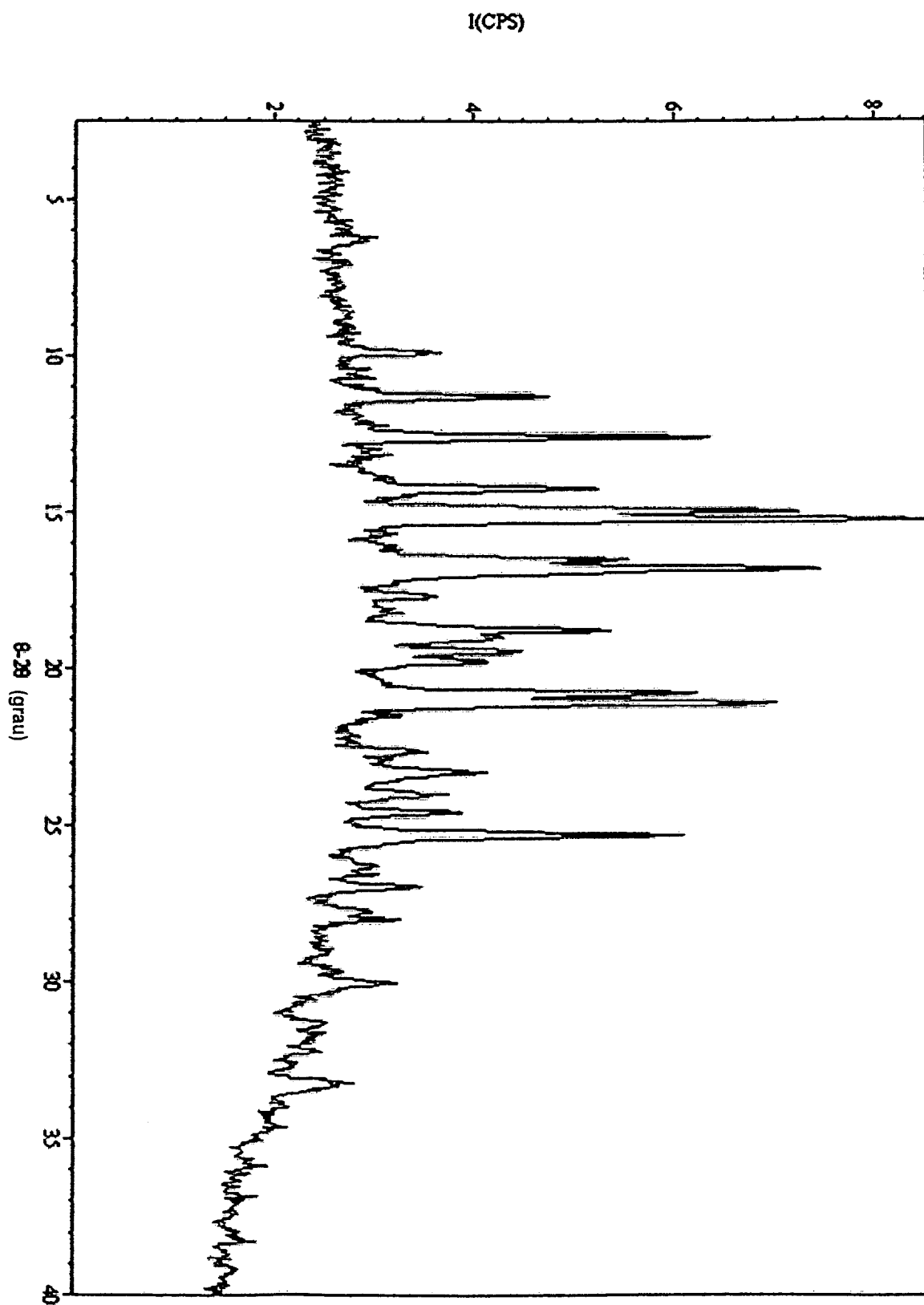


FIG. 41

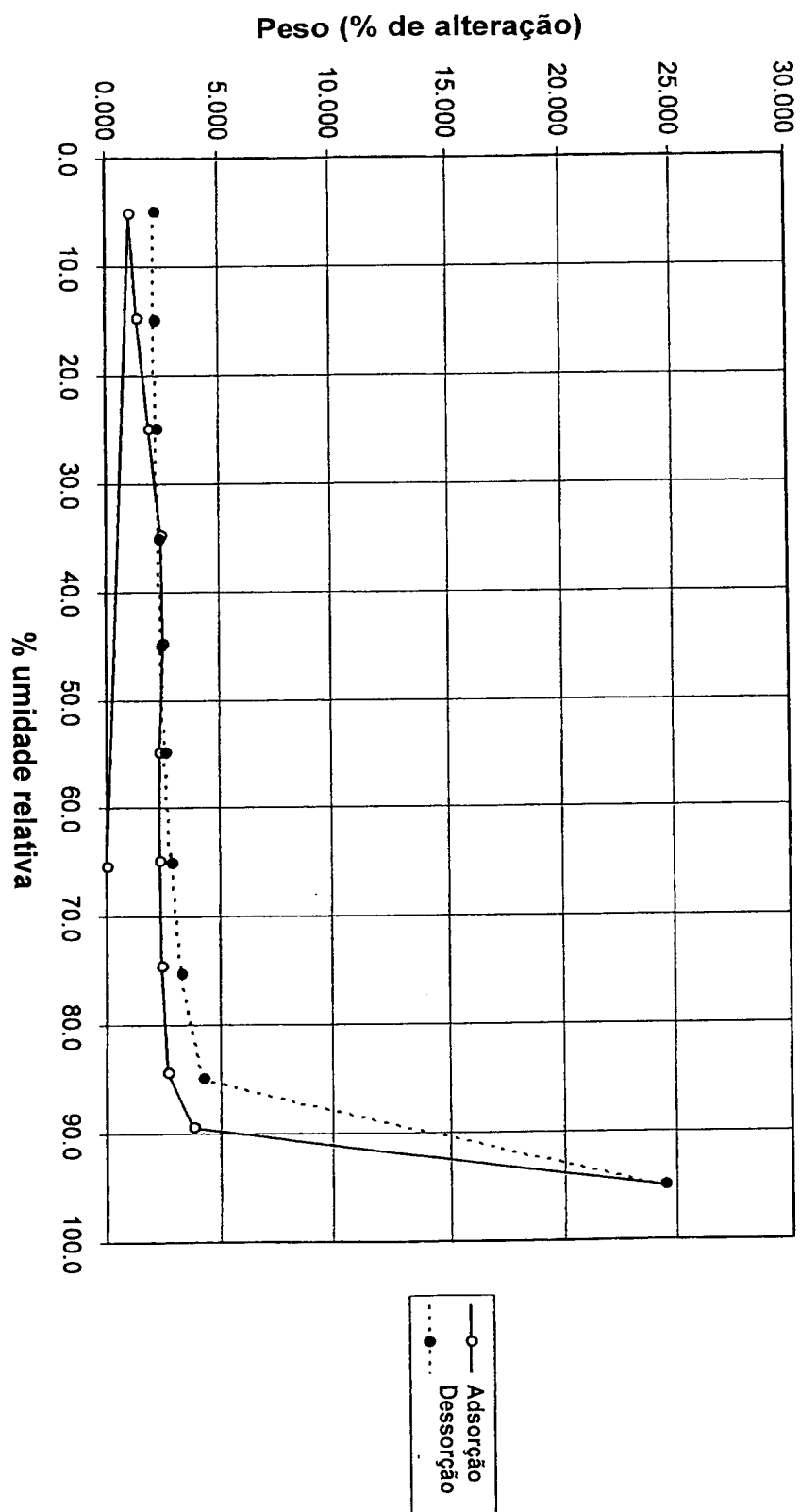


FIG. 42

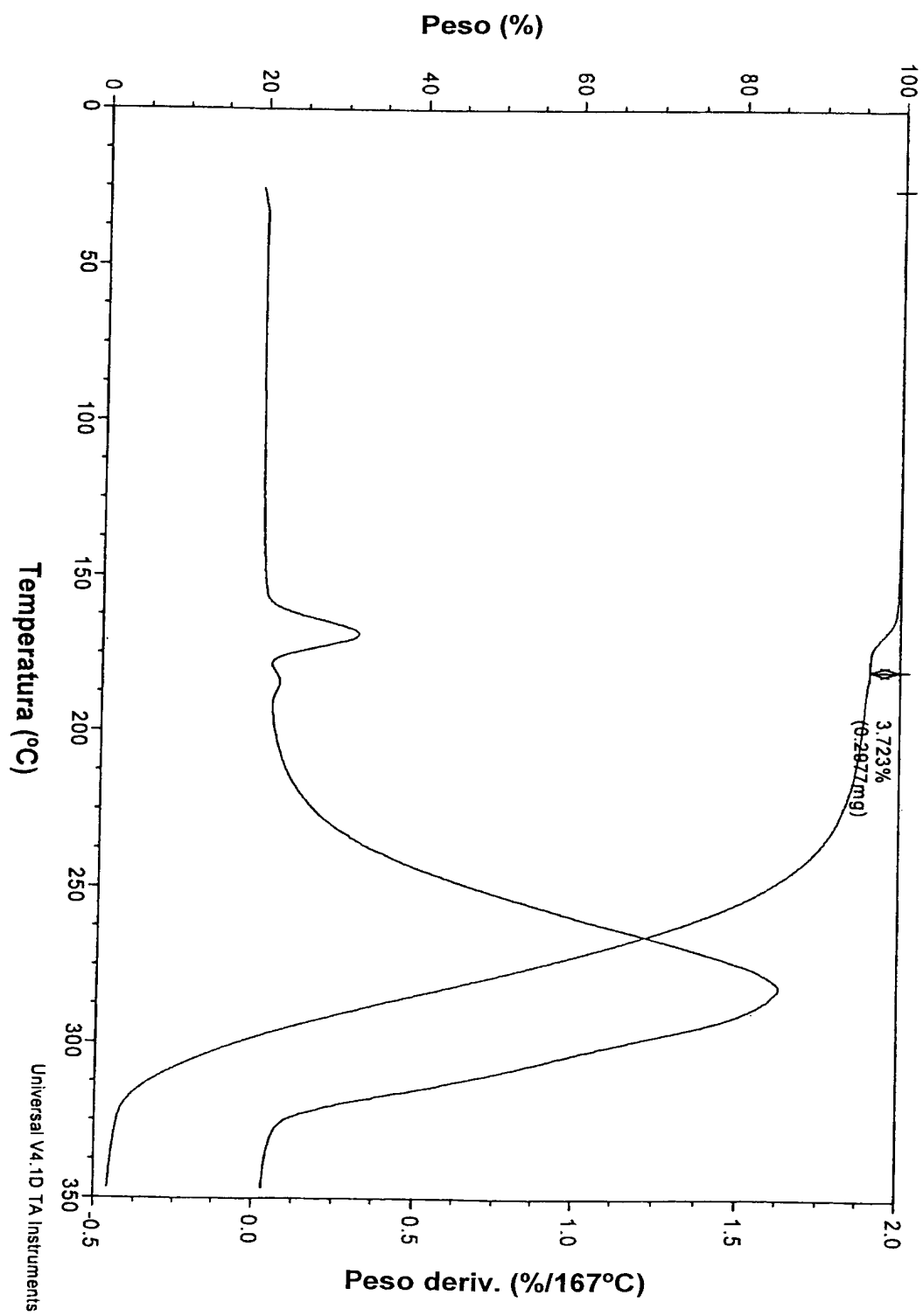


FIG. 43

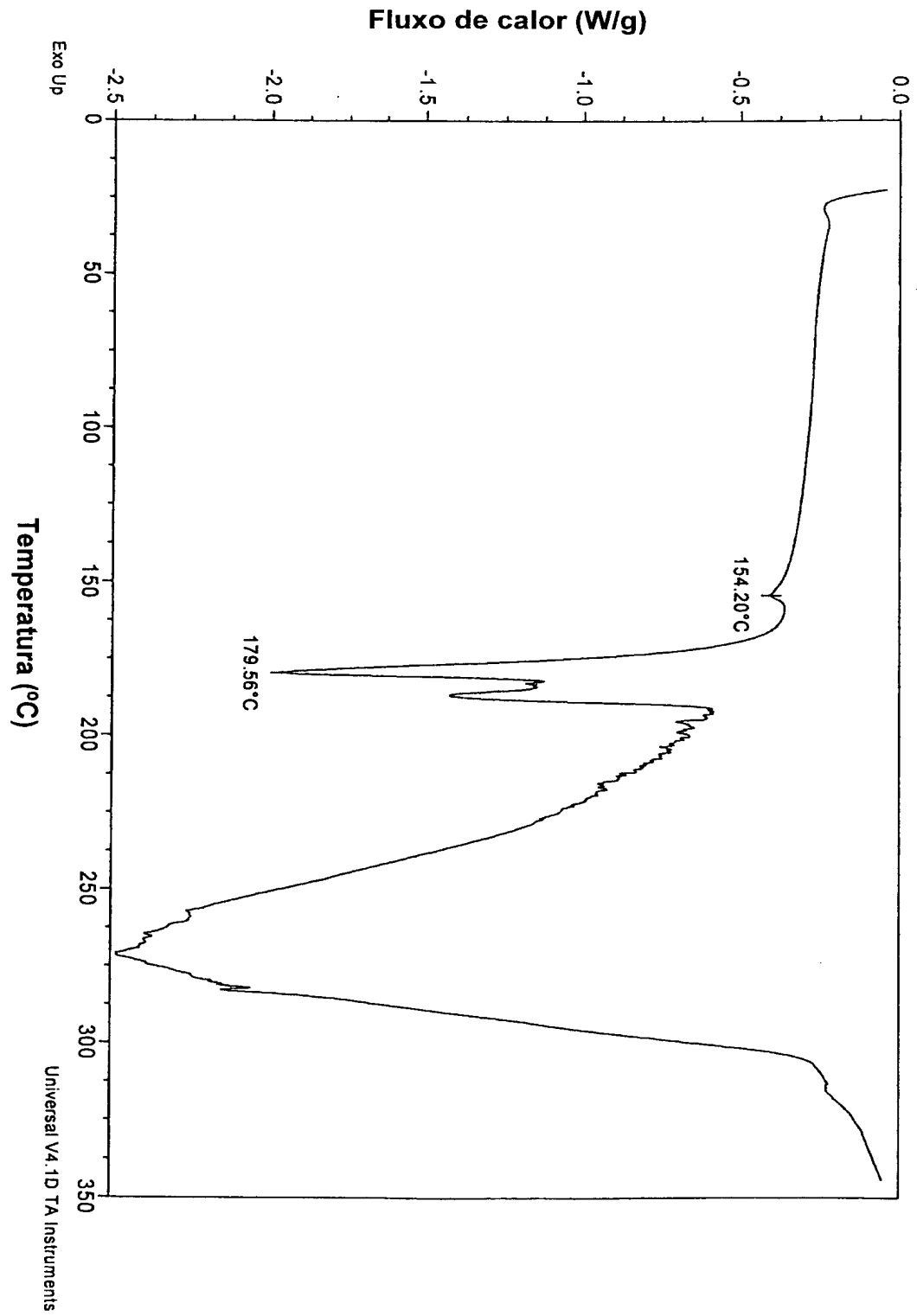


FIG. 44

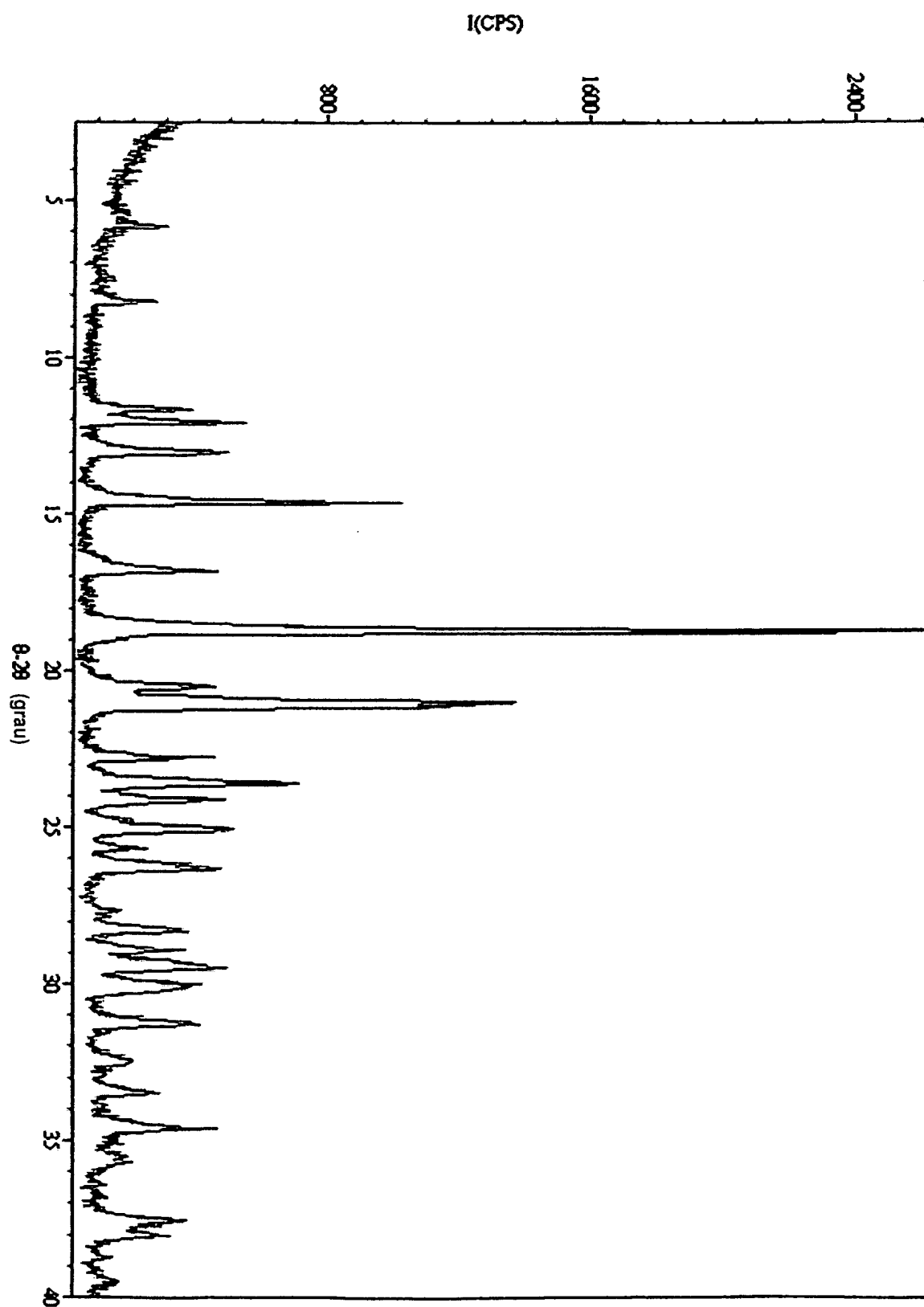


FIG. 45

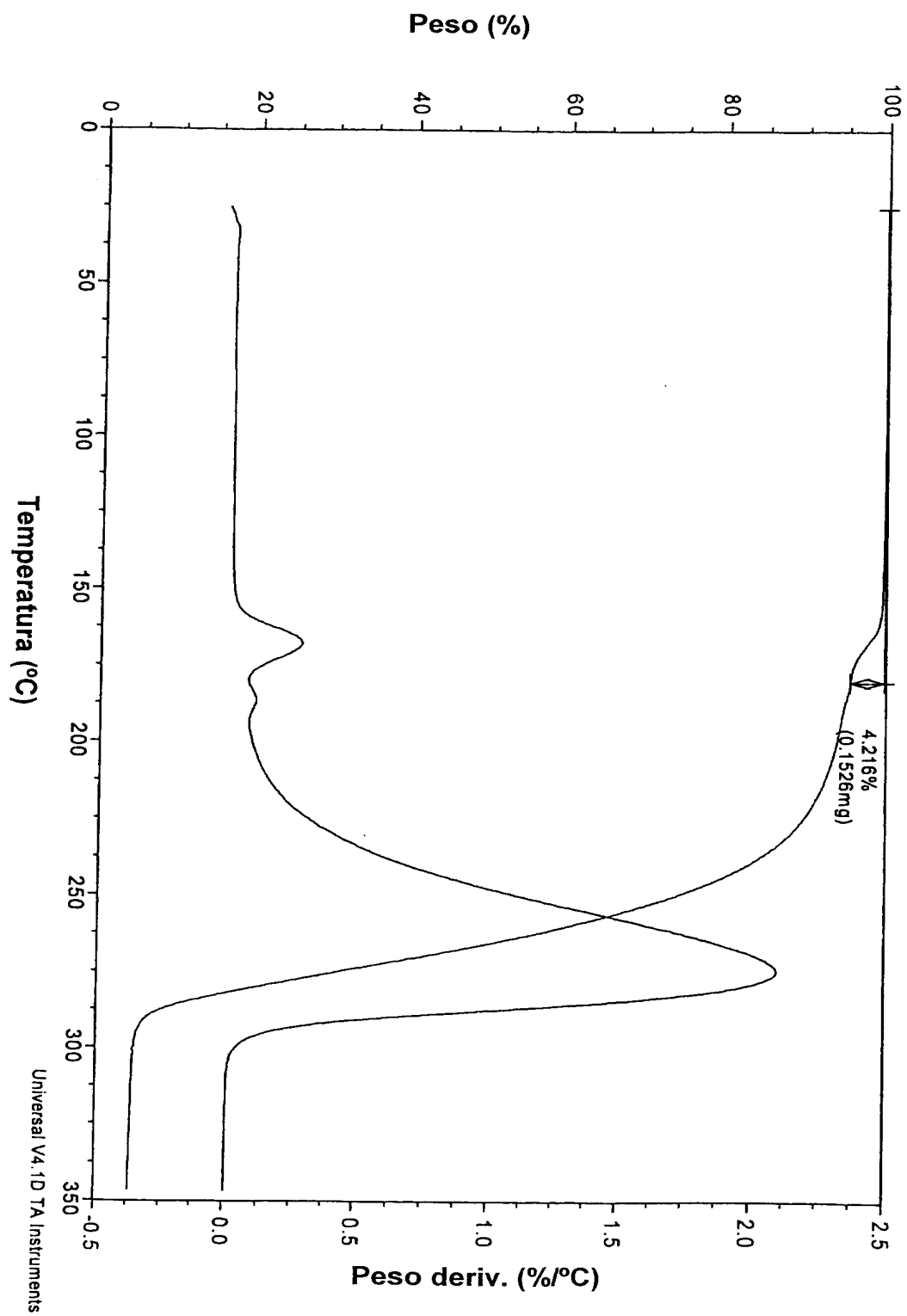
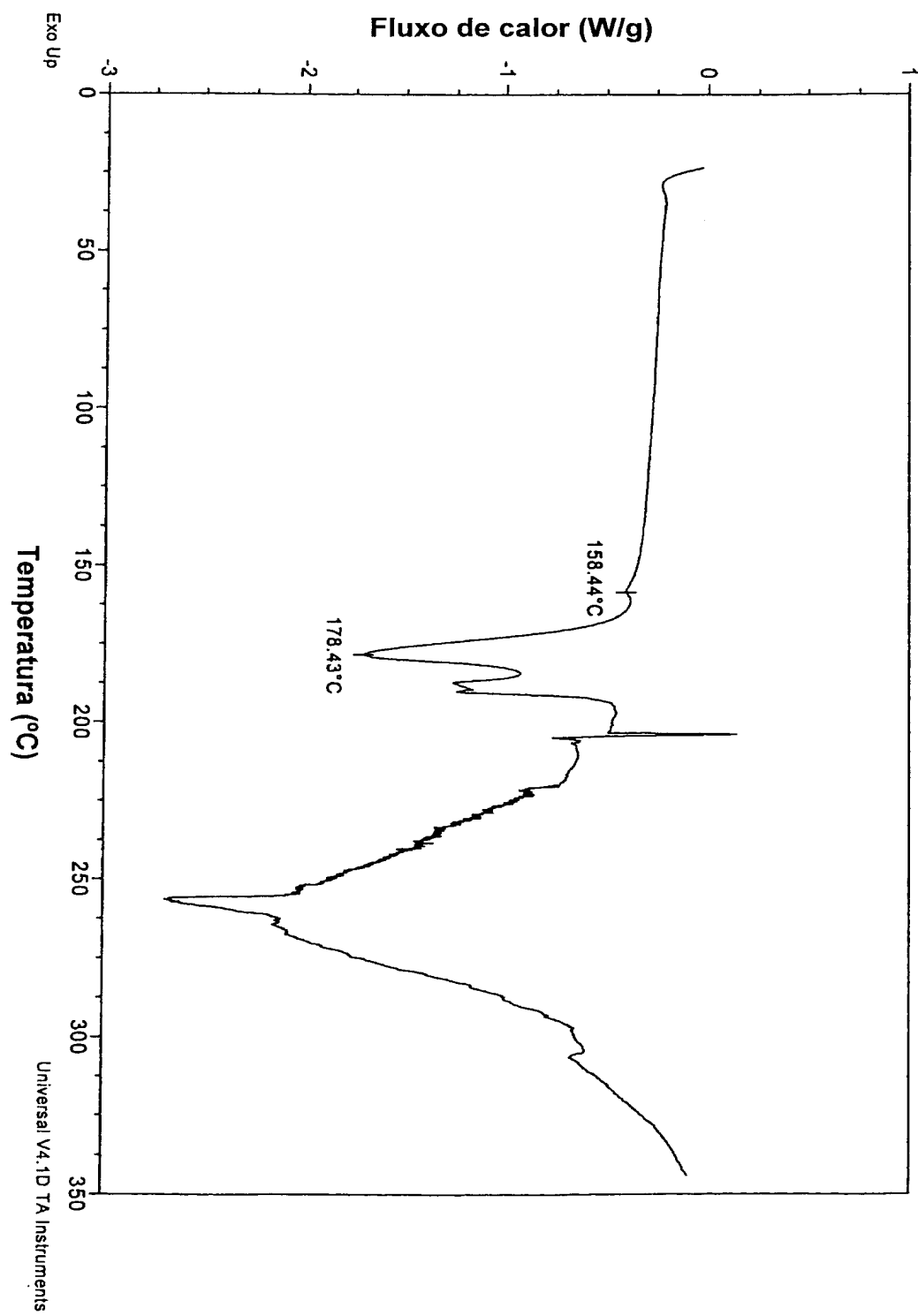


FIG. 46



47/58

FIG. 47

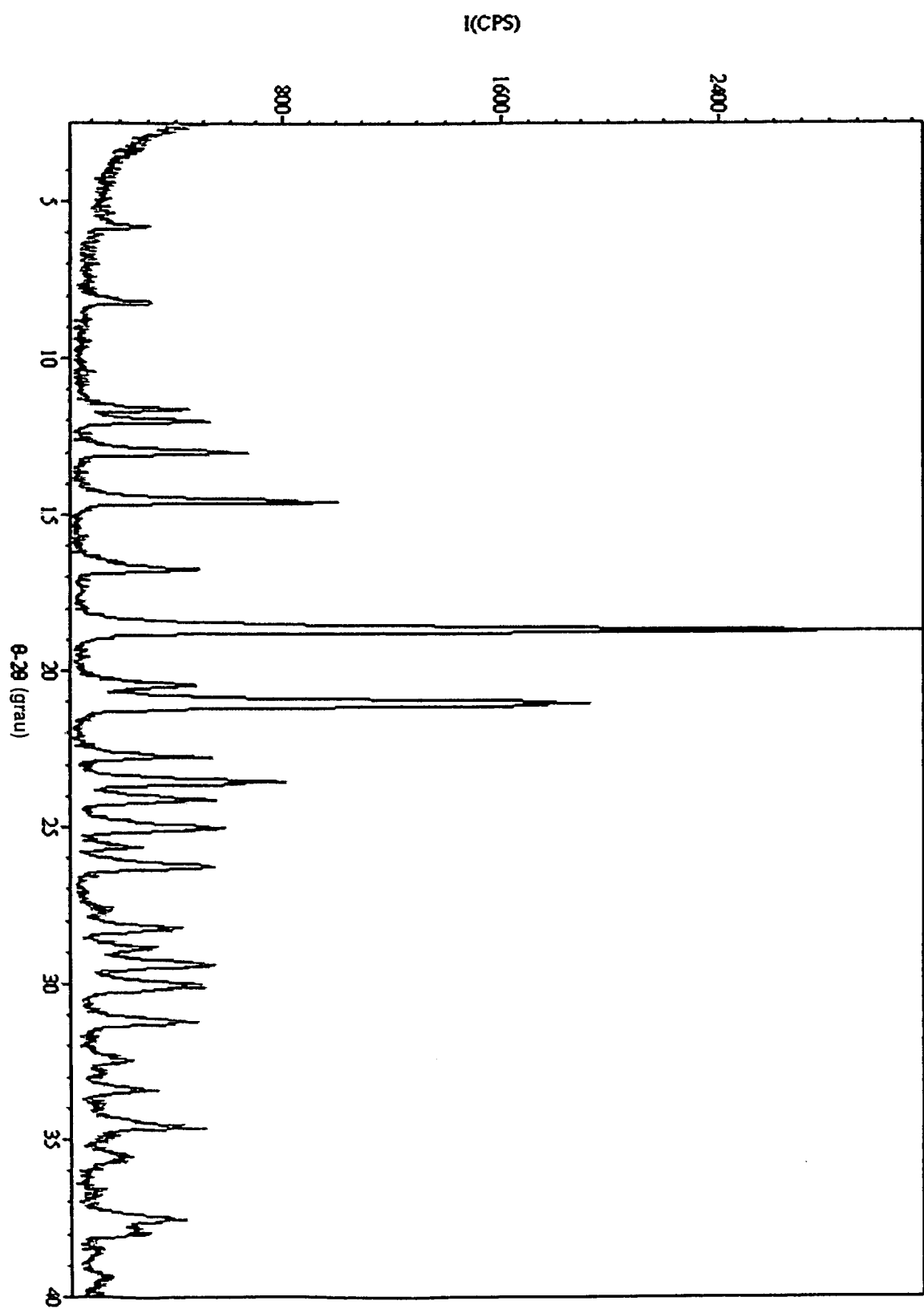




FIG. 48

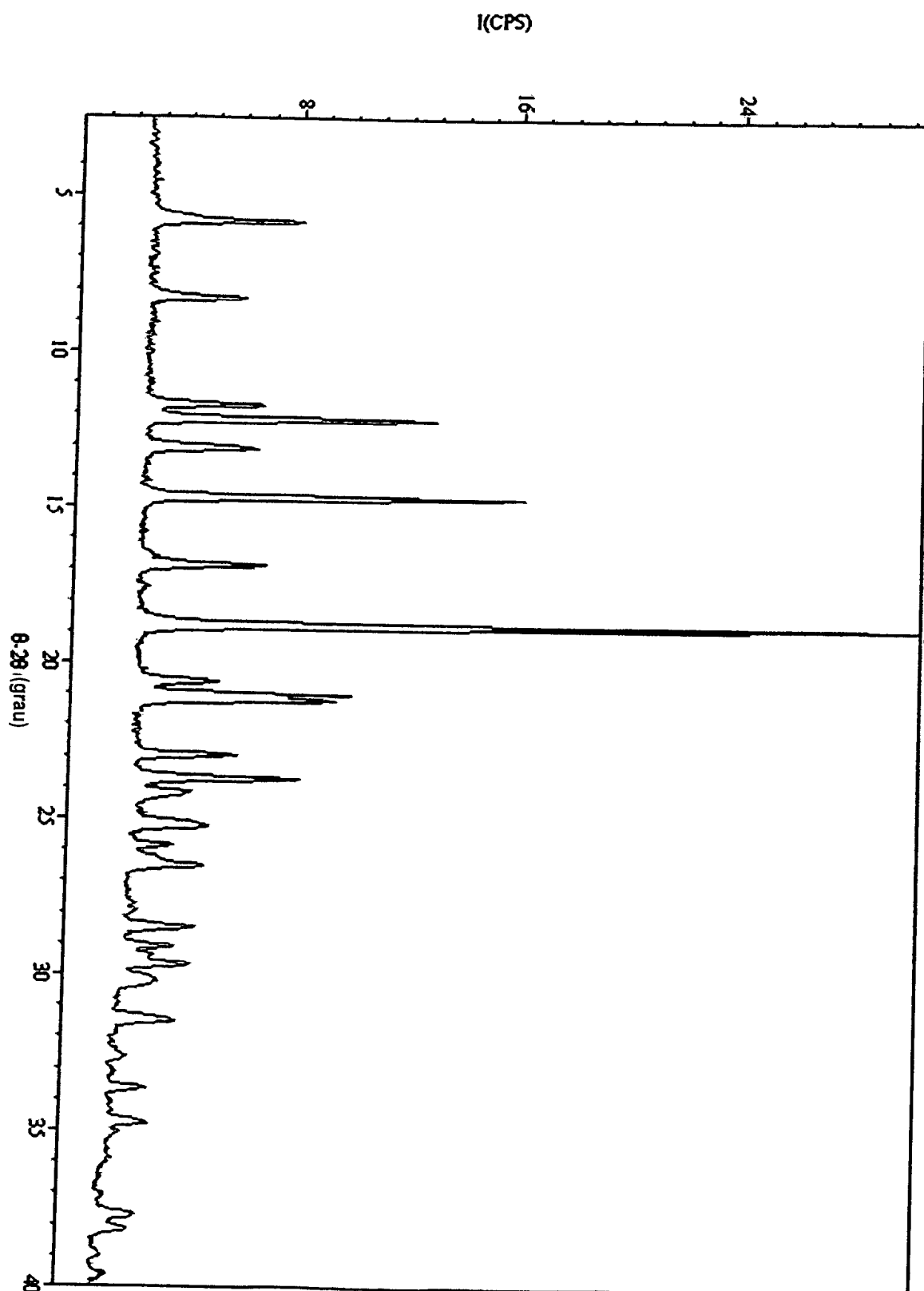


FIG. 49

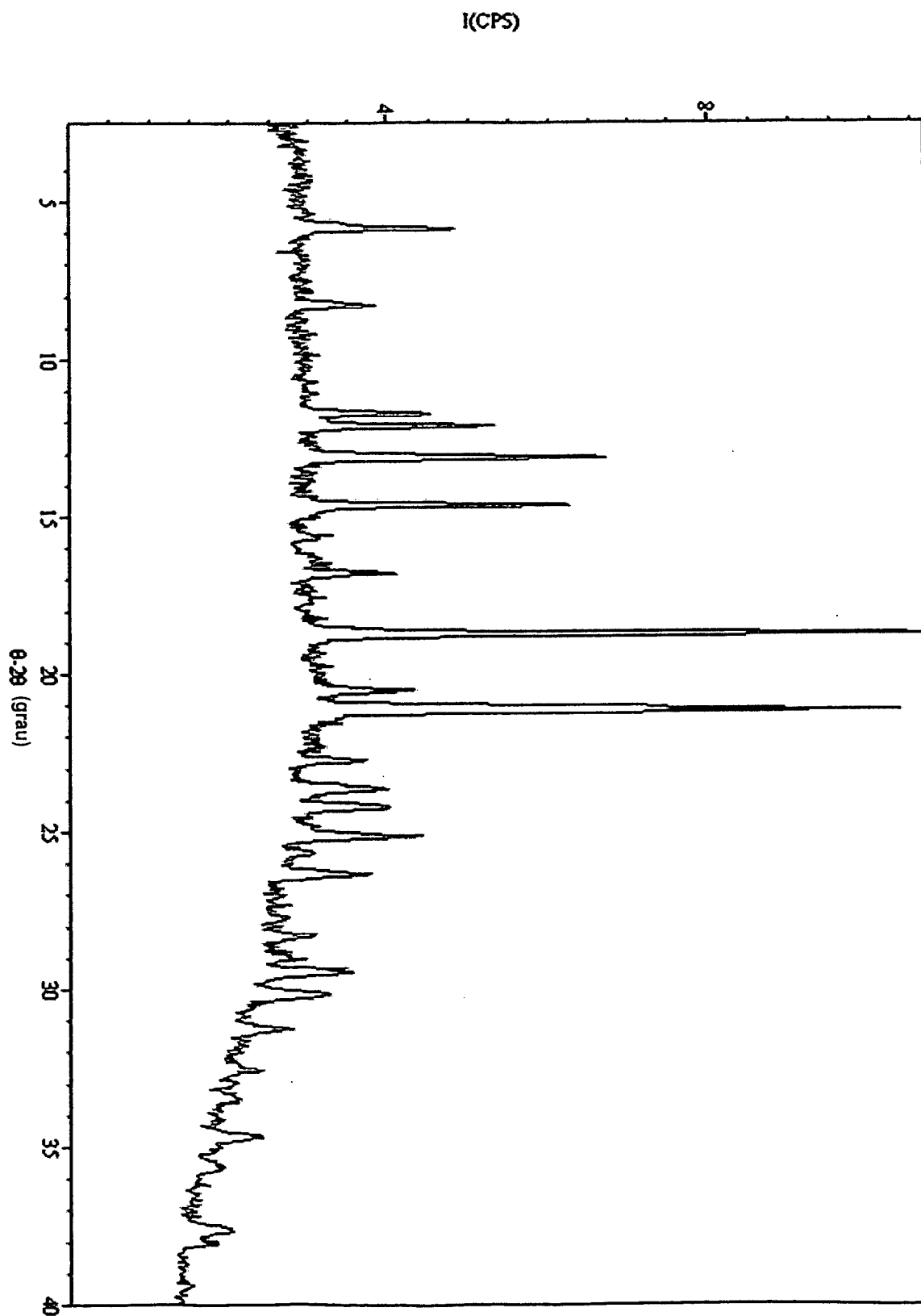


FIG. 50

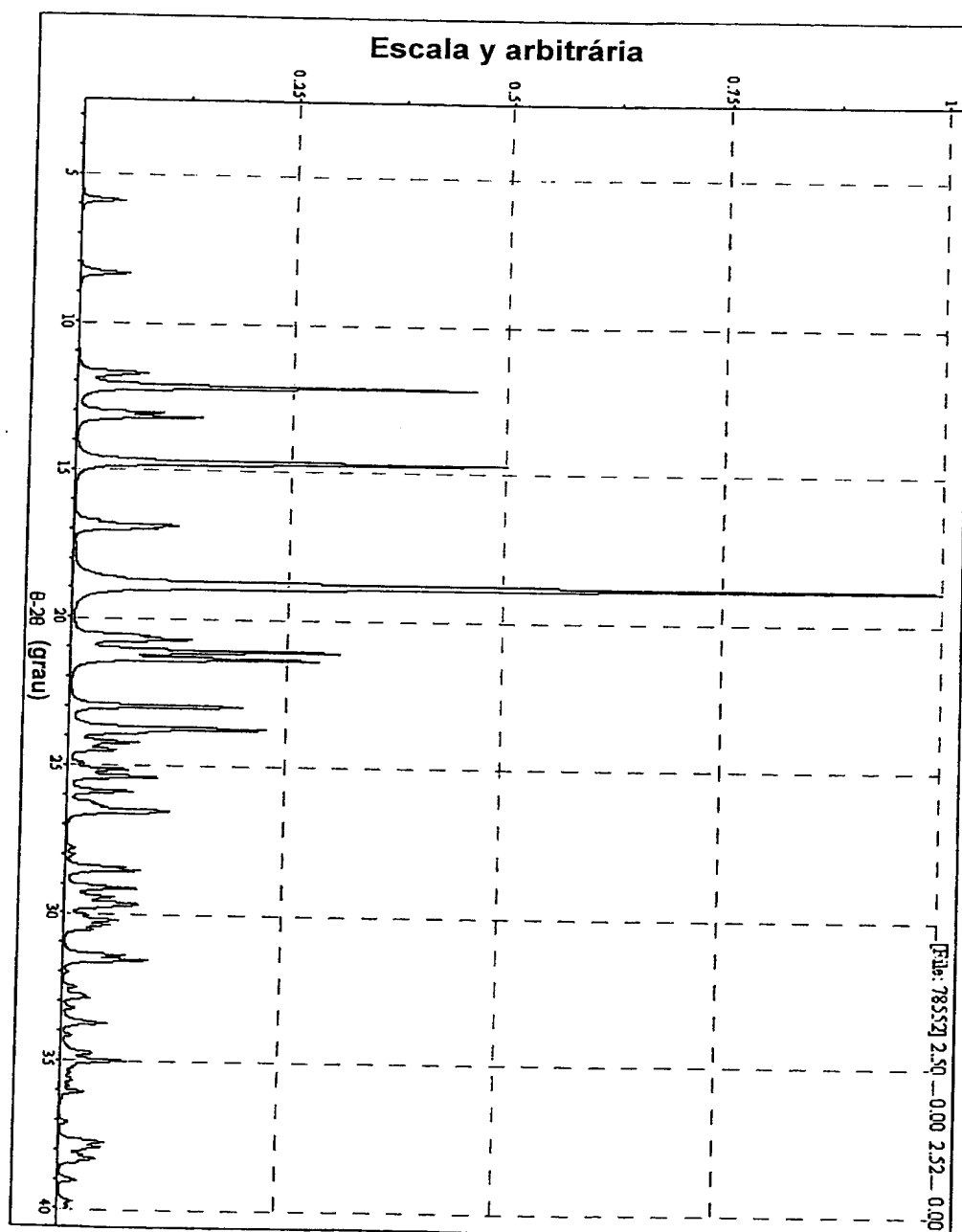


FIG. 51

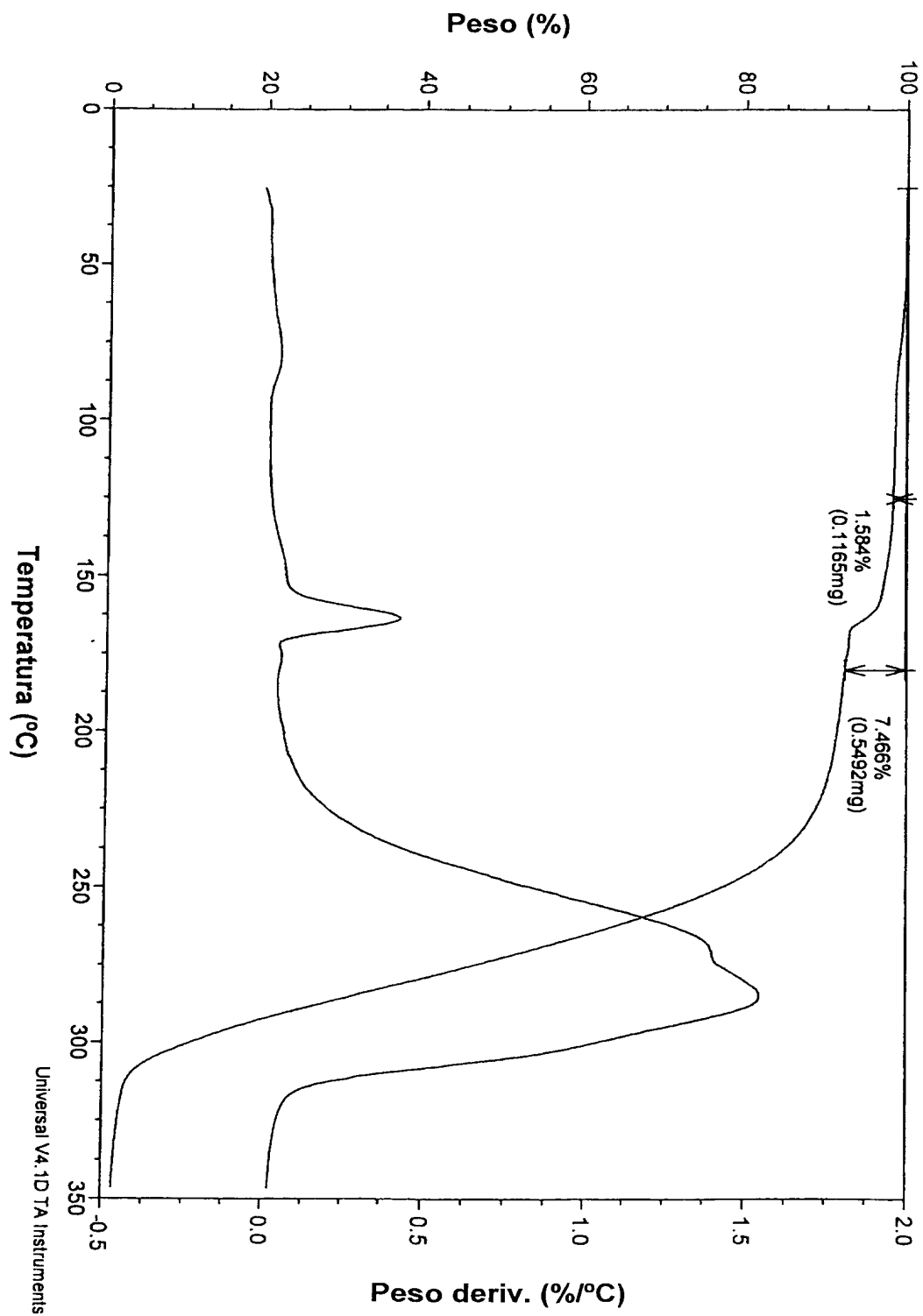
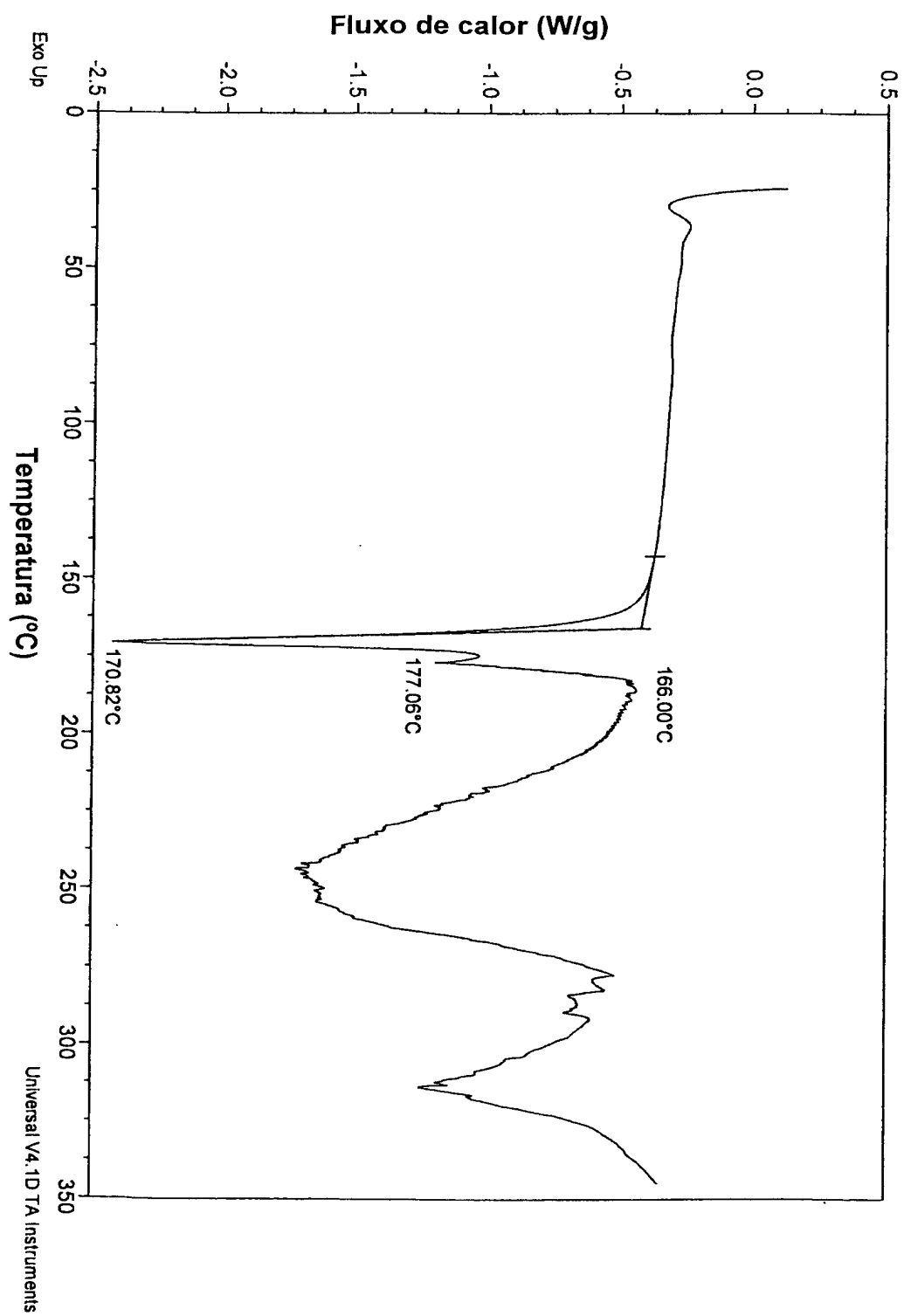
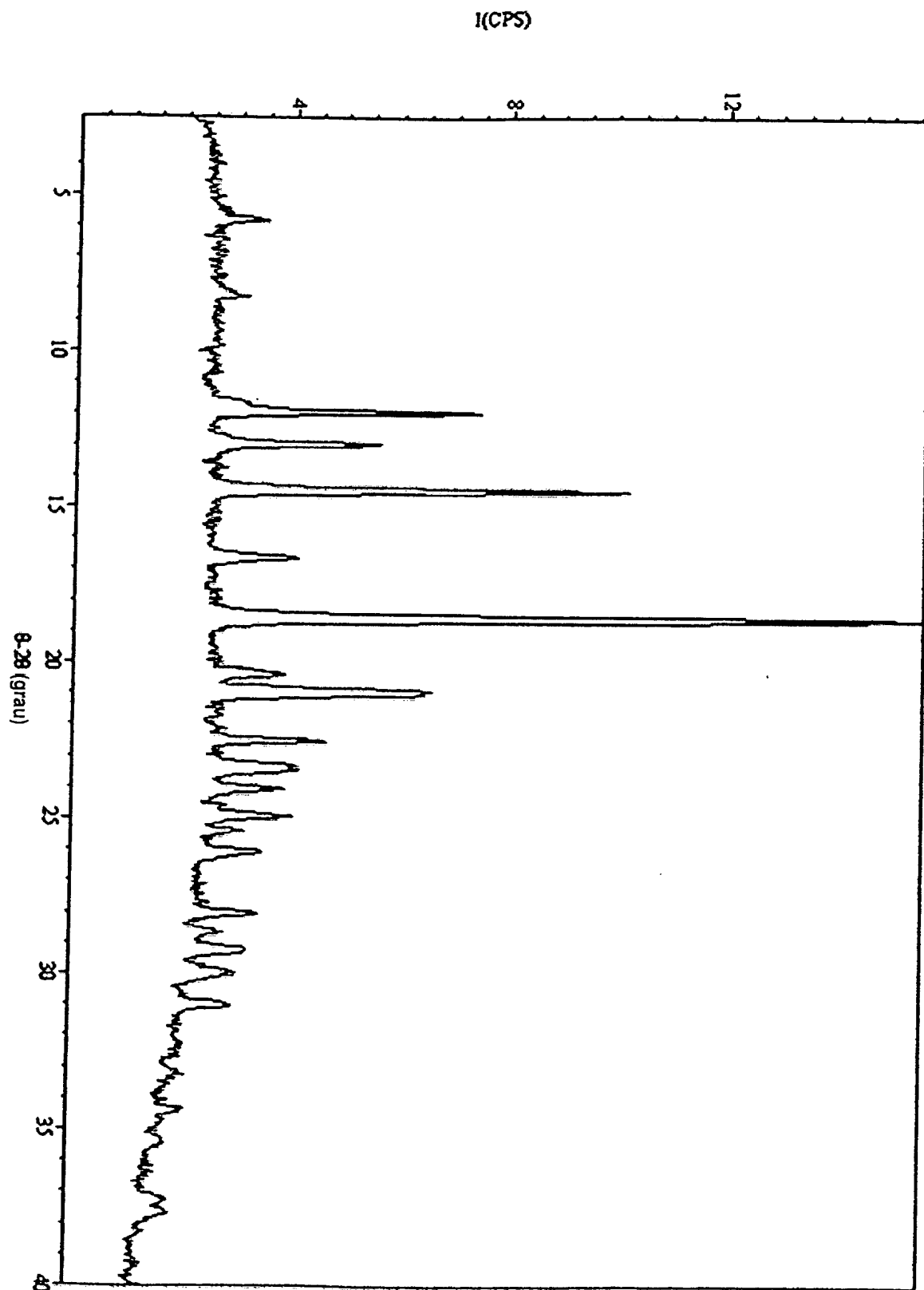


FIG. 52



**FIG. 53**

54/58

**FIG. 54**

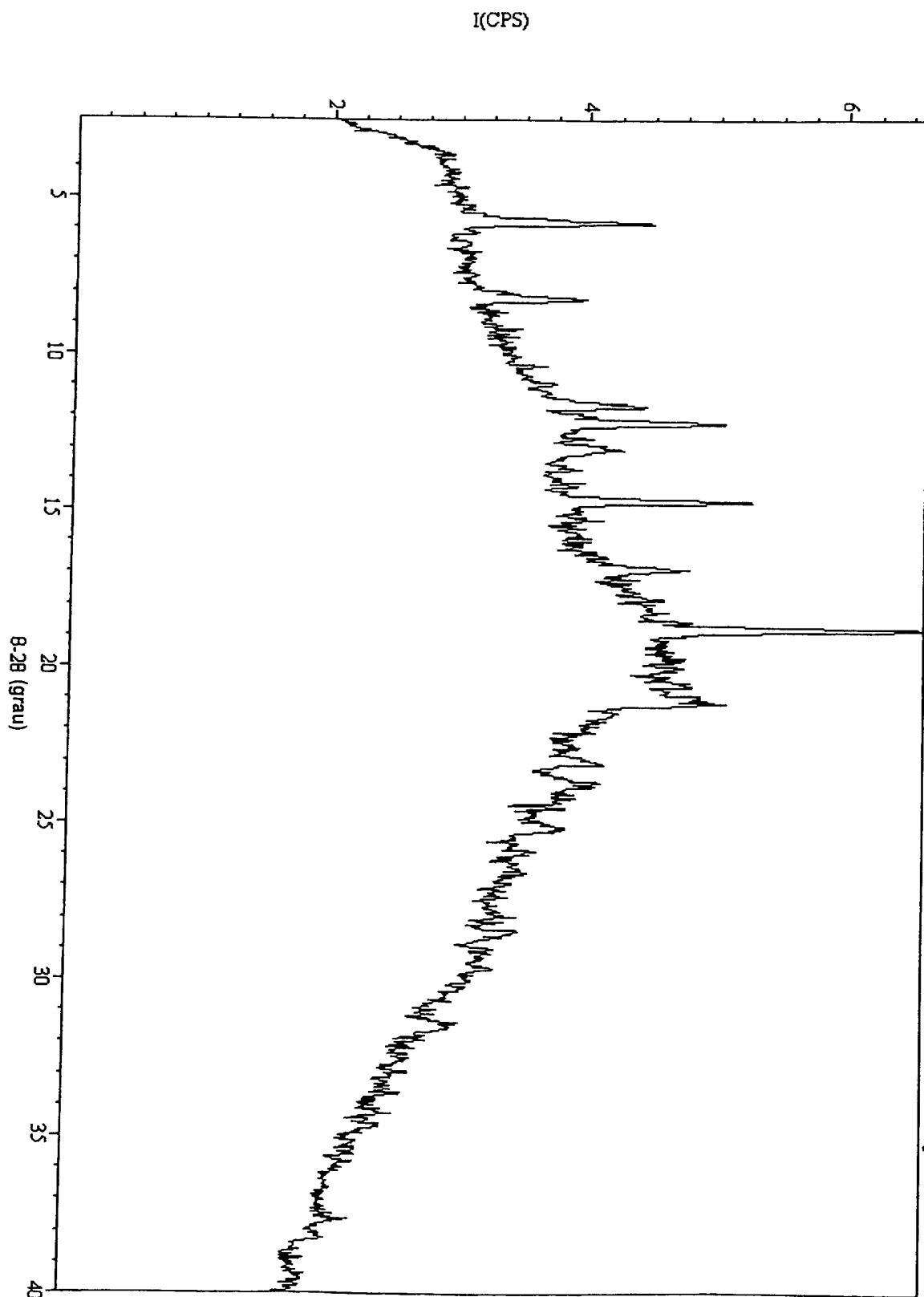


FIG. 55

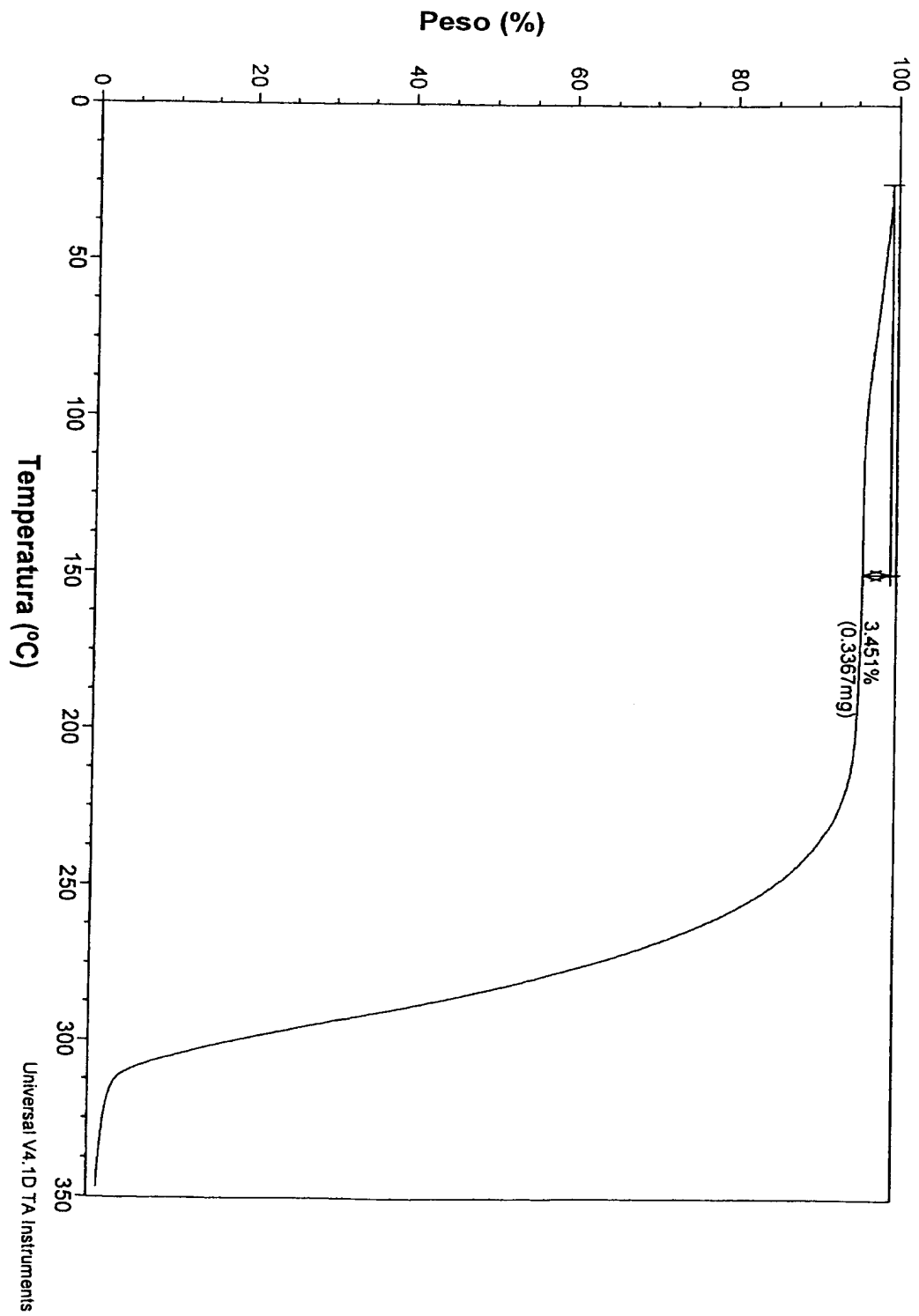




FIG. 56

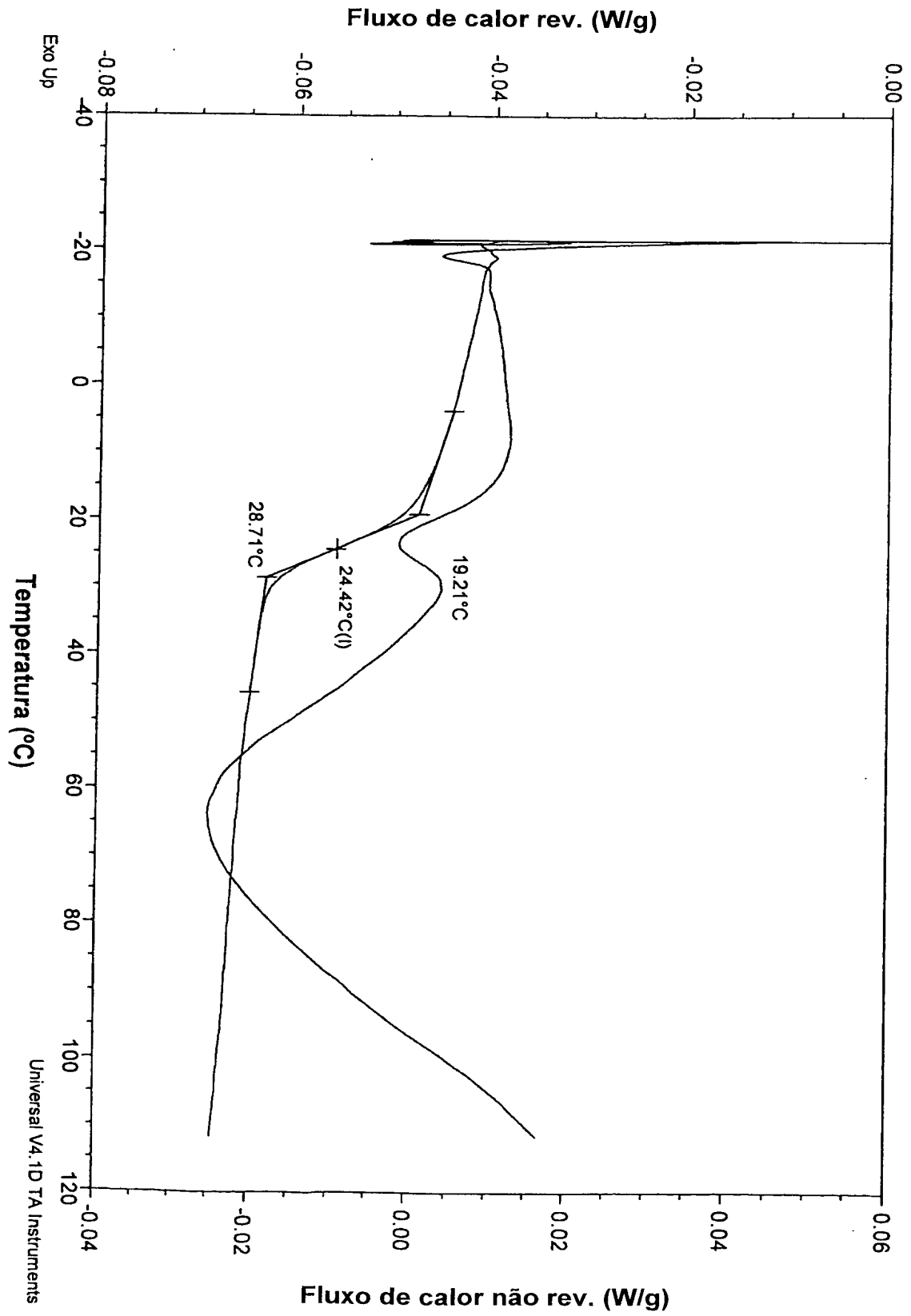


FIG. 57

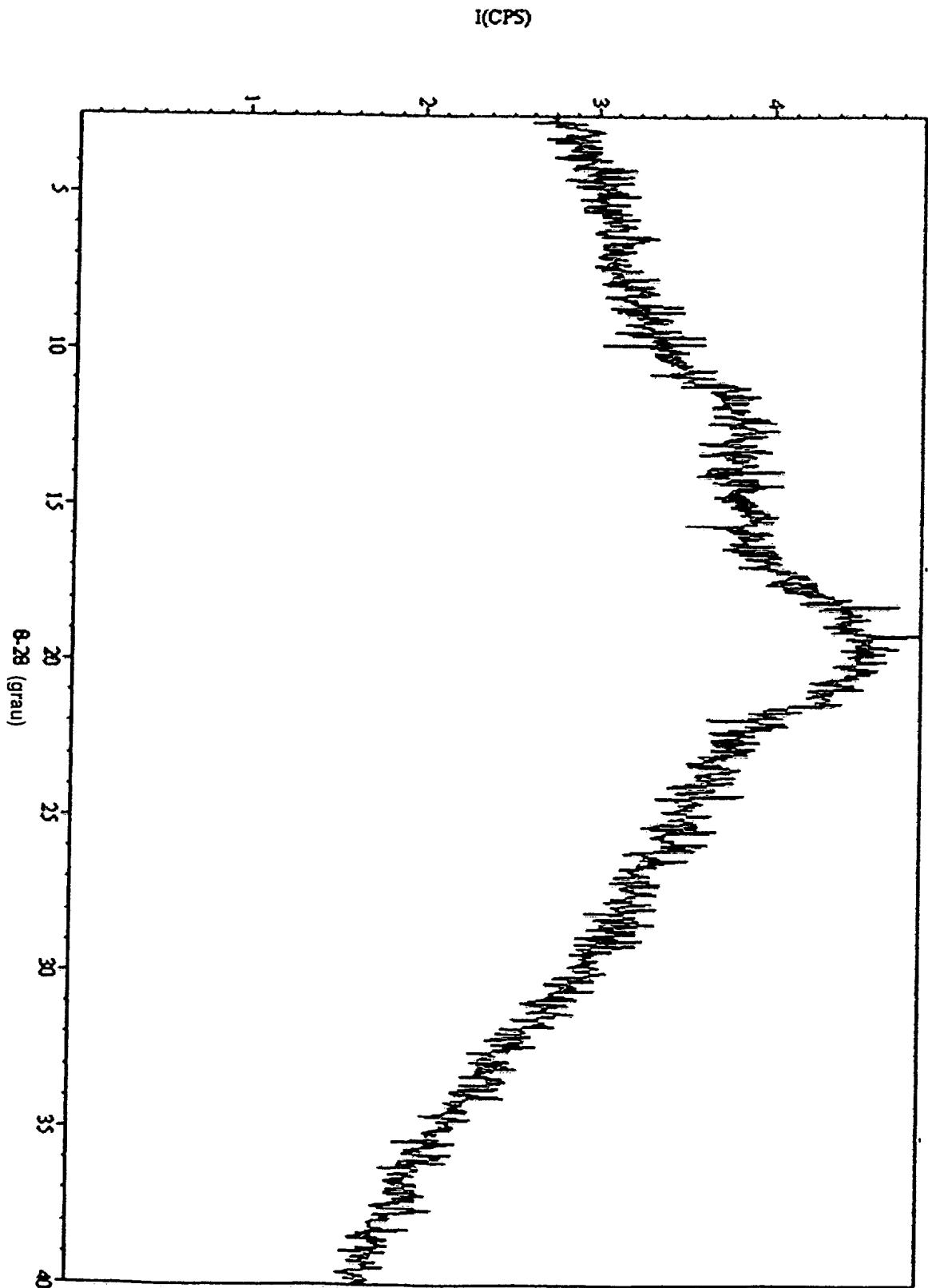
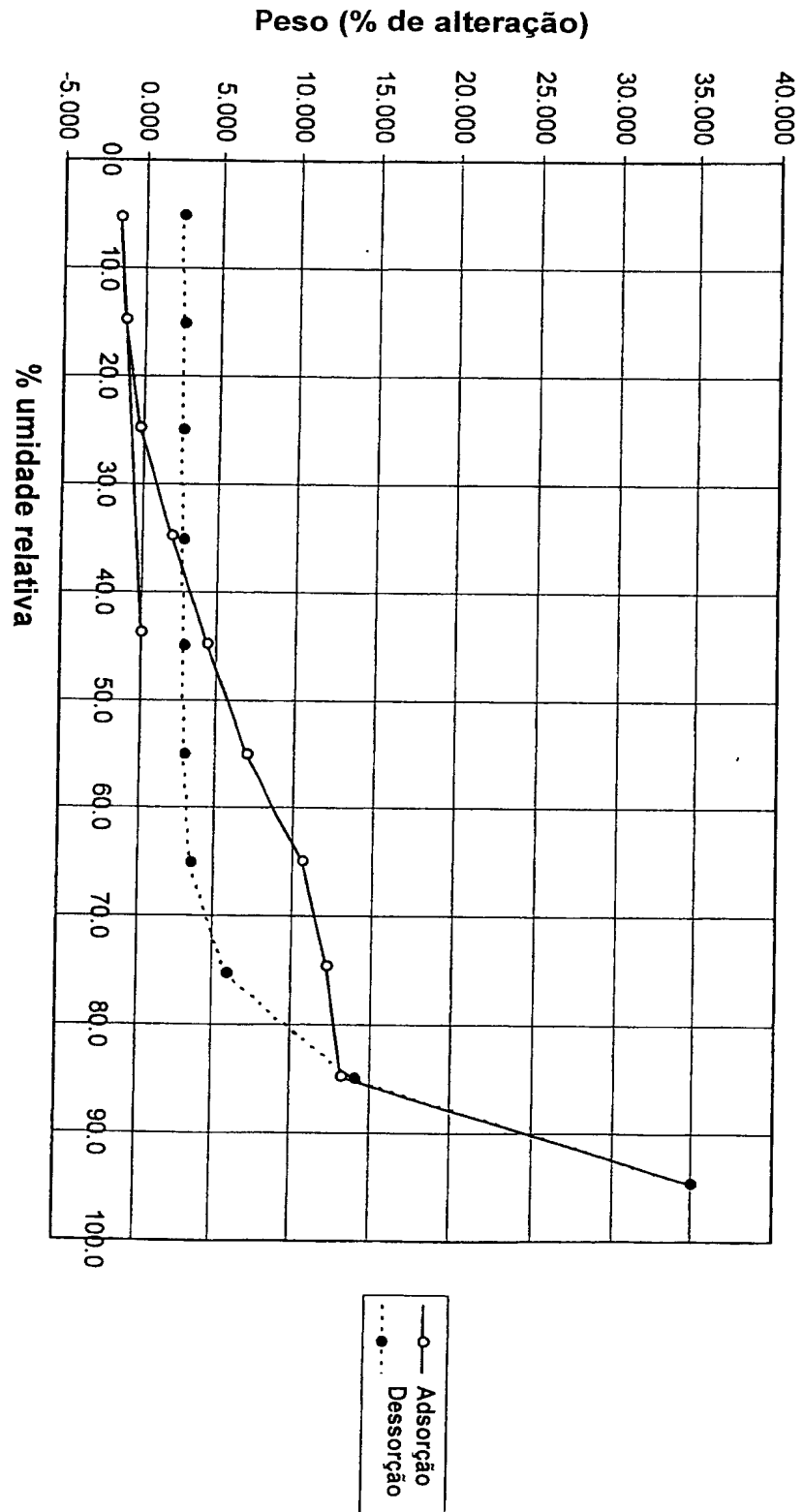


FIG. 58



RESUMO

“COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, MÉTODOS PARA TRATAR, PREVENIR OU CONTROLAR DEPRESSÃO, DOR, ANSIEDADE, E INCONTINÊNCIA”

- 5                   As formas sólidas compreendendo um composto utilizável no tratamento, prevenção e controle de várias condições e doenças são providas aqui. Em particular, a invenção provê formas sólidas compreendendo (-)-O-desmetilvenlafaxina, incluindo seus sais, tendo utilidade para o tratamento, prevenção, e controle de condições e distúrbios incluindo, mas não limitados
- 10 a, distúrbios efetivos como depressão, distúrbios bipolares e maníacos, distúrbio de déficit de atenção, distúrbio de déficit de atenção com hiperatividade, mal de Parkinson, epilepsia, distúrbios da função cerebral, obesidade, e ganho de peso, incontinência, demência e distúrbios relacionados.