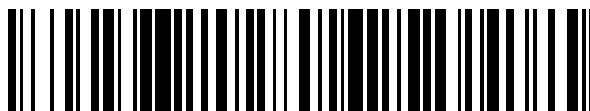


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 609 264**

51 Int. Cl.:

C07C 213/10 (2006.01)

C07C 215/64 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.02.2008** **PCT/US2008/002379**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.08.2008** **WO08103461**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.02.2008** **E 08725968 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.10.2016** **EP 2114863**

54 Título: **Formas sólidas que comprenden (-)-O-desmetilvenlafaxina y usos de las mismas**

30 Prioridad:

21.02.2007 US 902950 P

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

19.04.2017

73 Titular/es:

SEPRACOR INC. (100.0%)
84 Waterford Drive
Marlborough, Massachusetts 01752, US

72 Inventor/es:

SIZENSKY, MICHAEL;
WILKINSON, HAROLD, S.;
SNOONIAN, JOHN;
KIM, NORMAN;
LAUGHLIN, SHARON, M.;
BAKALE, ROGER, P.;
PLUNKETT, KEVIN y
MOUSAW, PATRICK

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 609 264 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formas sólidas que comprenden (-)-O-desmetilvenlafaxina y usos de las mismas

- 5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional en EE UU 60/902.950, presentada el 21 de febrero, 2007.

1. Campo de la invención

- 10 La presente invención se refiere a la forma sólida según la reivindicación 1 que comprende (-)-O-desmetilvenlafaxina estereoméricamente pura, incluyendo sales de la misma, composiciones que comprenden la forma sólida, métodos de hacer la forma sólida y su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de varias enfermedades y/o trastornos.

15 2. Antecedentes de la invención

- Cada compuesto farmacéutico tiene una concentración en sangre terapéutica óptima y una concentración letal. La biodisponibilidad del compuesto determina la potencia de la dosis en la formulación farmacéutica necesaria para obtener el nivel en sangre ideal. Si el fármaco puede cristalizar como dos o más formas cristalinas que se diferencian en biodisponibilidad, la dosis óptima dependerá de la forma cristalina presente en la formulación. Algunos fármacos muestran un estrecho margen entre las concentraciones terapéutica y letal. Por ejemplo, cloranfenicol-3-palmitato (CAPP) es un antibiótico de amplio espectro que se sabe cristaliza en al menos tres formas cristalinas polimórficas y una forma amorfa. La forma más estable, A, se comercializa. La diferencia en bioactividad entre esta y otra forma polimórfica, B, es un factor de ocho, creando de esta manera la posibilidad de sobredosis letales del compuesto si se administra inconscientemente como forma B debido a las alteraciones durante el procesamiento y/o almacenamiento. Por tanto, las agencias reguladoras, tal como la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos, han empezado a colocar controles estrechos sobre el contenido polimórfico del componente activo en formas farmacéuticas sólidas. En general, para fármacos que existen en formas polimórficas, si se va a comercializar algo diferente del polimorfo puro, termodinámicamente preferido, la agencia reguladora puede requerir seguimiento lote a lote. Por tanto, se hace importante por razones tanto médicas como comerciales producir y comercializar el fármaco puro en su polimorfo más termodinámicamente estable, sustancialmente libre de otros polimorfos cinéticamente favorables.

- 35 Nuevas formas sólidas de un agente farmacéutico pueden fomentar el desarrollo de formulaciones para el tratamiento de enfermedades. Por ejemplo, en la ciencia farmacéutica se sabe que las formas sólidas de sales de un compuesto afectan, por ejemplo, la solubilidad, velocidad de disolución, biodisponibilidad, estabilidad química y física, flujo, fractabilidad y compresibilidad del compuesto, así como la seguridad y eficacia de productos farmacéuticos basados en el compuesto (véase, por ejemplo, Byrn, S.R., Pfeiffer, R.R., y Stowell, J.G. (1999) Solid-State Chemistry of Drugs, 2ª ed., SSCI, Inc.: West Lafayette, IN).

- 40 Según esto, la identificación de una forma sólida que comprende una sal o base libre de un compuesto con propiedades físicas y químicas óptimas avanzará el desarrollo del compuesto como un fármaco. Las propiedades físicas y químicas útiles incluyen: preparación reproducible, no higroscopicidad, solubilidad acuosa, estabilidad a luz visible y ultravioleta, baja velocidad de degradación en condiciones de estabilidad acelerada de temperatura y humedad, baja velocidad de isomerización entre formas isoméricas, y seguridad para administración a largo plazo a seres humanos. La cristalinidad es con frecuencia deseable, aunque en algunos casos se pueden obtener perfiles de disociación aumentados mediante la preparación de una forma amorfa.

- 50 La O-desmetilvenlafaxina, químicamente llamada 1-[2-(dimetilamino)-1-(4-hidroxifenil)etil]ciclohexanol, es un metabolito del compuesto venlafaxina, cuya sal clorhidrato está actualmente disponible bajo el nombre comercial Effexor®. Effexor®, que es una mezcla racémica de los enantiómeros (+) y (-) de venlafaxina, está indicado para el tratamiento de depresión. La O-desmetilvenlafaxina racémica se ha ejemplificado como una sal fumarato en la patente en EE UU No. 4.535.186, y se divulgaron sales succinato y formiato en las patentes en EE UU No. 6.673.838 y 7.001.920, respectivamente. Se han divulgado (-)-O-desmetilvenlafaxina estereoméricamente pura y sus sales farmacéuticamente aceptables en las patentes en EE UU No. 6.342.533 B1, 6.441.048 B1 y 6.911.479 B2, así como en los documentos US 2006/199869, WO 2007/005961 y WO 00/76955.

- 60 Hemos descubierto que no todas las formas sólidas que comprenden (-)-O-desmetilvenlafaxina, incluyendo sales de la misma, son igualmente útiles, evaluado por la lista de propiedades descritas anteriormente. Por tanto, la presente invención aborda la necesidad para formas sólidas mejoradas que comprenden (-)-O-desmetilvenlafaxina para, por ejemplo, fabricación y formulación.

3. Compendio de la invención

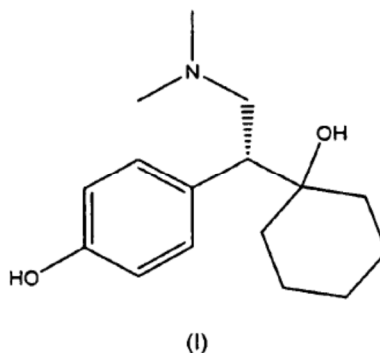
- 65 La presente invención proporciona una forma sólida novedosa según la reivindicación 1, que tiene utilidad particular en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento, prevención o control de afecciones y trastornos

incluyendo, trastornos afectivos tal como depresión, trastornos bipolar y maniaco, trastorno de déficit de atención, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, trastornos de ansiedad, trastorno de angustia, trastorno de ansiedad social, trastorno de estrés postraumático, trastorno disfórico premenstrual, trastorno límite de la personalidad, fibromialgia, agorafobia, trastornos obsesivo compulsivo, anorexia y bulimia nerviosa, obesidad, ganancia de peso, síndrome de Gilles de la Tourette, Síndrome de Shy-Drager, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, epilepsia, narcolepsia, cesación tabáquica, drogadicción, disfunción sexual neuralmente mediada, dolor, incluyendo dolor crónico y neuropático, trastornos de la función cerebral, demencia senil, pérdida de memoria, amnesia/síndrome amnésico; trastornos de la consciencia, coma, trastornos del habla, síndrome de Lennox, autismo, síndrome hiperkinético, esquizofrenia, migrañas, obesidad y ganancia de peso, incontinencia, síndrome de fatiga crónica, apnea del sueño, síntomas vasomotores menopáusicos tal como sofocos, trastornos aliviados por la inhibición de la absorción de monoaminas neurales, trastornos relacionados, y los trastornos mentales descritos en American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4ª edición (DSM-IV).

Sin pretender estar limitado por ninguna teoría particular, se cree que la estabilidad de almacenamiento, compresibilidad, densidad aparente o propiedades de disolución de la forma sólida son beneficiosas para la fabricación, formulación y biodisponibilidad de (-)-O-desmetilvenlafaxina según la reivindicación 1. La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende la forma sólida según la reivindicación 1 y su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento, prevención y/o control de afecciones y trastornos incluyendo, pero no limitados a, trastornos afectivos tal como depresión, trastornos bipolar y maniaco, trastorno de déficit de atención, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, trastornos de ansiedad, trastorno de angustia, trastorno de ansiedad social, trastorno de estrés postraumático, trastorno disfórico premenstrual, trastorno límite de la personalidad, fibromialgia, agorafobia, trastornos obsesivo compulsivo, anorexia y bulimia nerviosa, obesidad, ganancia de peso, síndrome de Gilles de la Tourette, Síndrome de Shy-Drager, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, epilepsia, narcolepsia, cesación tabáquica, drogadicción, disfunción sexual neuralmente mediada, dolor, incluyendo dolor crónico y neuropático, trastornos de la función cerebral, demencia senil, pérdida de memoria, amnesia/síndrome amnésico; trastornos de la consciencia, coma, trastornos del habla, síndrome de Lennox, autismo, síndrome hiperkinético, esquizofrenia, migrañas, obesidad y ganancia de peso, incontinencia, síndrome de fatiga crónica, apnea del sueño, síntomas vasomotores menopáusicos tal como sofocos, trastornos aliviados por la inhibición de la absorción de monoaminas neurales, trastornos relacionados, y los trastornos mentales descritos en American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4ª edición (DSM-IV).

En ciertas formas de realización, la forma según la reivindicación 1 se usa para tratar, prevenir y/o controlar las afecciones y trastornos anteriormente descritos al tiempo que se reducen o evitan los efectos adversos incluyendo, hipertensión sostenida, dolor de cabeza, astenia, sudoración, náusea, estreñimiento, somnolencia, boca seca, mareo, insomnio, nerviosismo, ansiedad, vista borrosa y eyaculación/orgasmo anómalo o impotencia en hombres.

La forma sólida se prepara a partir de (-)-O-desmetilvenlafaxina que se describe en las patentes en EE UU No. 6.342.533 B1, 6.441.048 B1 y 6.911.479 B2. (-)-O-desmetilvenlafaxina tiene la siguiente estructura (I):



La presente invención proporciona sales cristalinas de (-)-O-desmetilvenlafaxina, en particular sales clorhidrato cristalinas de (-)-O-desmetilvenlafaxina. En ciertas formas de realización, las sales clorhidrato cristalinas de (-)-O-desmetilvenlafaxina poseen propiedades excelentes inesperadas descritas en detalle posteriormente. La presente invención proporciona el polimorfo de la reivindicación 1 de las sales de ácido clorhídrico de (-)-O-desmetilvenlafaxina. Según la reivindicación 1, la presente invención proporciona hidratos de las sales clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina.

En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una forma cristalina de la reivindicación 1 y/o un diluyente, excipiente o soporte farmacéuticamente aceptable. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona además la composición farmacéutica para uso en el tratamiento, prevención y/o control de una o más de los siguientes afecciones o trastornos: trastornos afectivos tal

como depresión, trastornos bipolar y maniaco, trastorno de déficit de atención, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, trastornos de ansiedad, trastorno de angustia, trastorno de ansiedad social, trastorno de estrés postraumático, trastorno disfórico premenstrual, trastorno límite de la personalidad, fibromialgia, agorafobia, trastornos obsesivo compulsivo, anorexia y bulimia nerviosa, obesidad, ganancia de peso, síndrome de Gilles de la Tourette, Síndrome de Shy-Drager, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, epilepsia, narcolepsia, cesación tabáquica, drogadicción, disfunción sexual neuralmente mediada, dolor, incluyendo dolor crónico y neuropático, trastornos de la función cerebral, demencia senil, pérdida de memoria, amnesia/síndrome amnésico; trastornos de la consciencia, coma, trastornos del habla, síndrome de Lennox, autismo, síndrome hiperkinético, esquizofrenia, migrañas, obesidad y ganancia de peso, incontinencia, síndrome de fatiga crónica, apnea del sueño, síntomas vasomotores menopáusicos tal como sofocos, trastornos aliviados por la inhibición de la absorción de monoaminas neurales, trastornos relacionados, y los trastornos mentales descritos en American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4ª edición (DSM-IV), en donde tales usos comprenden administrar a un sujeto, por ejemplo, un ser humano, en necesidad de tal tratamiento, prevención y/o control una cantidad terapéutica y/o profilácticamente eficaz de la forma sólida de la invención. La presente invención también proporciona la composición farmacéutica para uso en el tratamiento, prevención y/o control de afecciones y trastornos incluyendo, pero no limitados a, trastornos afectivos tal como depresión, trastornos bipolar y maniaco, trastorno de déficit de atención, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, trastornos de ansiedad, trastorno de angustia, trastorno de ansiedad social, trastorno de estrés postraumático, trastorno disfórico premenstrual, trastorno límite de la personalidad, fibromialgia, agorafobia, trastornos obsesivo compulsivo, anorexia y bulimia nerviosa, obesidad, ganancia de peso, síndrome de Gilles de la Tourette, Síndrome de Shy-Drager, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, epilepsia, narcolepsia, cesación tabáquica, drogadicción, disfunción sexual neuralmente mediada, dolor, incluyendo dolor crónico y neuropático, trastornos de la función cerebral, demencia senil, pérdida de memoria, amnesia/síndrome amnésico; trastornos de la consciencia, coma, trastornos del habla, síndrome de Lennox, autismo, síndrome hiperkinético, esquizofrenia, migrañas, obesidad y ganancia de peso, incontinencia, síndrome de fatiga crónica, apnea del sueño, síntomas vasomotores menopáusicos tal como sofocos, trastornos aliviados por la inhibición de la absorción de monoaminas neurales, trastornos relacionados, y los trastornos mentales descritos en American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4ª edición (DSM-IV), que comprende administrar a un sujeto, por ejemplo, un ser humano, en necesidad de tal tratamiento, prevención o control una cantidad profilácticamente eficaz de una forma sólida de la invención.

En ciertas formas de realización, la presente divulgación proporciona métodos de hacer, aislar y/o caracterizar las formas sólidas de la invención.

En ciertas formas de realización, la forma sólida novedosa de la invención es útil como principio farmacéutico activo para la preparación de formulaciones para uso en animales o seres humanos. En ciertas formas de realización, la presente invención abarca el uso de esta forma sólida como un producto farmacéutico final. En ciertas formas de realización, la forma sólida de la invención es útil, por ejemplo, para el tratamiento, prevención o control de las afecciones y trastornos enumerados anteriormente.

4. Breve descripción de las figuras

La figura 1 proporciona un termograma de análisis termogravimétrico de una muestra que comprende la forma A de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;

La figura 2 proporciona un termograma de calorimetría diferencial de barrido de una muestra que comprende la forma A de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;

La figura 3 proporciona un patrón de difracción de rayos X de polvo de una muestra que comprende la forma A de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;

La figura 4 proporciona un espectro infrarrojo de una muestra que comprende la forma A de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;

La figura 5 proporciona un espectro de Raman de una muestra que comprende la forma A de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;

La figura 6 proporciona un isoterma de sorción de humedad de una muestra que comprende la forma A de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;

La figura 7 proporciona la unidad asimétrica de la estructura cristalina de la forma A obtenida por difracción de rayos X de monocristal en una muestra que comprende la forma A de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;

La figura 8 proporciona un patrón de rayos X de polvo simulado a partir de los datos de difracción de rayos X de monocristal obtenidos en una muestra que comprende la forma A de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;

- La figura 9 proporciona un termograma de análisis termogravimétrico de una muestra que comprende la forma B de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;
- 5 La figura 10 proporciona un termograma de calorimetría diferencial de barrido de una muestra que comprende la forma B de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;
- La figura 11 proporciona un patrón de difracción de rayos X de polvo de una muestra que comprende la forma B de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;
- 10 La figura 12 proporciona un espectro infrarrojo de una muestra que comprende la forma B de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;
- La figura 13 proporciona un espectro de Raman de una muestra que comprende la forma B de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;
- 15 La figura 14 proporciona un isoterma de sorción de humedad de una muestra que comprende la forma B de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;
- La figura 15 proporciona un termograma de análisis termogravimétrico de una muestra que comprende la forma C de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;
- 20 La figura 16 proporciona un termograma de calorimetría diferencial de barrido de una muestra que comprende la forma C de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;
- La figura 17 proporciona un patrón de difracción de rayos X de polvo de una muestra que comprende la forma C de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;
- 25 La figura 18 proporciona un espectro infrarrojo de una muestra que comprende la forma C de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;
- 30 La figura 19 proporciona un espectro de Raman de una muestra que comprende la forma C de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;
- La figura 20 proporciona un isoterma de sorción de humedad de una muestra que comprende la forma C de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;
- 35 La figura 21 proporciona un termograma de análisis termogravimétrico de una muestra que comprende la forma D de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;
- La figura 22 proporciona un termograma de calorimetría diferencial de barrido de una muestra que comprende la forma D de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;
- 40 La figura 23 proporciona un patrón de difracción de rayos X de polvo de una muestra que comprende la forma D de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;
- 45 La figura 24 proporciona un termograma de análisis termogravimétrico de una muestra que comprende la forma E de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;
- La figura 25 proporciona un termograma de calorimetría diferencial de barrido de una muestra que comprende la forma E de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;
- 50 La figura 26 proporciona un patrón de difracción de rayos X de polvo de una muestra que comprende la forma E de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;
- La figura 27 proporciona un espectro infrarrojo de una muestra que comprende la forma E de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;
- 55 La figura 28 proporciona un espectro de Raman de una muestra que comprende la forma E de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;
- 60 La figura 29 proporciona un isoterma de sorción de humedad de una muestra que comprende la forma E de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;
- La figura 30 proporciona un termograma de análisis termogravimétrico de una muestra que comprende la forma F de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;
- 65

- La figura 31 proporciona un termograma de calorimetría diferencial de barrido de una muestra que comprende la forma F de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;
- 5 La figura 32 proporciona un patrón de difracción de rayos X de polvo de una muestra que comprende la forma F de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;
- La figura 33 proporciona un patrón de rayos X de polvo simulado a partir de los datos de difracción de rayos X de monocristal obtenidos en una muestra que comprende la forma F de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;
- 10 La figura 34 proporciona un espectro infrarrojo de una muestra que comprende la forma F de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;
- La figura 35 proporciona un espectro de Raman de una muestra que comprende la forma F de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;
- 15 La figura 36 proporciona un isoterma de sorción de humedad de una muestra que comprende la forma F de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;
- La figura 37 proporciona la unidad asimétrica de la estructura cristalina de la forma F obtenida por difracción de rayos X de monocristal en una muestra que comprende la forma F de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;
- 20 La figura 38 proporciona un termograma de análisis termogravimétrico de una muestra que comprende la forma G de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;
- 25 La figura 39 proporciona un termograma de calorimetría diferencial de barrido de una muestra que comprende la forma G de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;
- La figura 40 proporciona un patrón de difracción de rayos X de polvo de una muestra que comprende la forma G de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;
- 30 La figura 41 proporciona un isoterma de sorción de humedad de una muestra que comprende la forma G de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;
- La figura 42 proporciona un termograma de análisis termogravimétrico de una muestra que comprende la forma H de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;
- 35 La figura 43 proporciona un termograma de calorimetría diferencial de barrido de una muestra que comprende la forma H de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;
- La figura 44 proporciona un patrón de difracción de rayos X de polvo de una muestra que comprende la forma H de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;
- 40 La figura 45 proporciona un termograma de análisis termogravimétrico de una muestra que comprende la forma I de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;
- 45 La figura 46 proporciona un termograma de calorimetría diferencial de barrido de una muestra que comprende la forma I de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;
- La figura 47 proporciona un patrón de difracción de rayos X de polvo de una muestra que comprende la forma I de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;
- 50 La figura 48 proporciona un patrón de difracción de rayos X de polvo de una muestra que comprende la forma J de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;
- La figura 49 proporciona un patrón de difracción de rayos X de polvo de una muestra que comprende la forma K de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;
- 55 La figura 50 proporciona un patrón de rayos X de polvo simulado a partir de los datos de difracción de rayos X de monocristal obtenidos en una muestra que comprende la forma K de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;
- 60 La figura 51 proporciona un termograma de análisis termogravimétrico de una muestra que comprende la forma L de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;
- La figura 52 proporciona un termograma de calorimetría diferencial de barrido de una muestra que comprende la forma L de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;
- 65

La figura 53 proporciona un patrón de difracción de rayos X de polvo de una muestra que comprende la forma L de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;

5 La figura 54 proporciona un patrón de difracción de rayos X de polvo de una muestra que comprende un solvato desolvatado que pertenece a la familia isoestructural 1 de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;

La figura 55 proporciona un termograma de análisis termogravimétrico de una muestra que comprende una forma amorfa de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;

10 La figura 56 proporciona un termograma de calorimetría diferencial de barrido modulada de una muestra que comprende una forma amorfa de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;

La figura 57 proporciona un patrón de difracción de rayos X de polvo de una muestra que comprende una forma amorfa de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina;

15 La figura 58 proporciona un isoterma de sorción de humedad de una muestra que comprende una forma amorfa de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina.

20 Las figuras 1 a 8 ilustran formas de realización según la presente invención, mientras que las otras figuras son para referencia o comparación.

5. Descripción detallada de la invención

5.1 Definiciones

25 Como se usa en el presente documento, el término (-)-O-desmetilvenlafaxina significa el compuesto que se nombra químicamente (-)-1-[2-(dimetilamino)-1-(4-hidroxifenil)etil]ciclohexanol.

30 Como se usa en el presente documento, el término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales preparadas a partir de ácidos farmacéuticamente aceptables, relativamente no tóxicos, incluyendo ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Los ácidos adecuados incluyen ácidos acético, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, carbónico, cítrico, dihidrogenosulfónico, etenosulfónico, fumárico, galacturónico, gluónico, glucurónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico, isobutírico, isetionico, láctico, maleico, málico, malónico, mandélico, metanosulfónico, monohidrogenocarbónico, monohidrogenosulfónico, monohidrogensulfúrico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, ftálico, propiónico, subérico, succínico, sulfúrico, tartárico, toluenosulfónico, incluyendo p- toluenosulfónico, m-toluenosulfónico y o- toluenosulfónico, y similares (véase, por ejemplo, Berge *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, 66:1-19 (1977); Stahl y Wermuth, *Handbook of Pharmaceutical Salts*, Wiley VCH, (2002)). También están incluidas sales de otros compuestos relativamente no tóxicos que poseen carácter ácido, incluyendo aminoácidos, tal como arginina y similares, y otros compuestos, tal como aspirina, ibuprofeno, sacarina, y similares.

40 Particularmente preferidos son los ácidos clorhídrico, bromhídrico, metanosulfónico y sulfúrico, y la más particularmente preferida es la sal clorhidrato. Las sales de adición ácida se pueden obtener poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, sea puro o en un solvente inerte adecuado. Como sólidos, las sales pueden existir en modificaciones cristalina y/o amorfa.

45 Sales particulares descritas posteriormente incluyen “sales clorhidrato”, “sales de ácido clorhídrico” y “sales HCl” de (-)-O-desmetilvenlafaxina de la invención. Una sal clorhidrato, sal de ácido clorhídrico o sal HCl es una sal de adición ácida formada usando ácido clorhídrico.

50 El término “formas sólidas” y términos relacionados usados en el presente documento, a menos que se especifique de otra manera, se refiere a formas cristalinas y formas amorfas que comprenden (-)-O-desmetilvenlafaxina, y específicamente incluyen formas cristalinas y formas amorfas que comprenden sales de (-)-O-desmetilvenlafaxina.

55 El término “cristalino” y términos relacionados usados en el presente documento para describir una sustancia, componente o producto, significa que la sustancia, componente o producto es cristalino determinado por difracción de rayos X. Véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA, 173 (1990); *The United States Pharmacopeia*, 23ª ed., 1843-1844 (1995).

60 El término “formas cristalinas” y términos relacionados en el presente documento se refiere a las varias modificaciones cristalinas de una sustancia determinada, incluyendo, pero no limitado a, polimorfos, solvatos, hidratos, cocristales y otros complejos moleculares, así como sales, solvatos de sales, hidratos de sales, otros complejos moleculares de sales, y polimorfos de los mismos. Las formas cristalinas de una sustancia se pueden obtener por un número de métodos, como se sabe en la técnica. Tales métodos incluyen, pero no están limitados a, recrystalización de fusión, enfriamiento de fusión, recrystalización de solvente, recrystalización en espacios confinados, tal como, por ejemplo, en nanoporos o capilares, recrystalización en superficies o moldes tal como, por ejemplo, en polímeros, recrystalización en presencia de aditivos, tal como, por ejemplo, contramoléculas de cocrystal,

desolvatación, deshidratación, evaporación rápida, enfriamiento rápido, enfriamiento lento, difusión de vapor, sublimación, molido y molido en gota de solvente.

Los términos “polimorfos”, “formas polimórficas” y términos relacionados en el presente documento se refieren a dos o más formas cristalinas que están compuestas de la misma molécula, moléculas o iones. Diferentes polimorfos pueden tener propiedades físicas diferentes tal como, por ejemplo, temperaturas de fusión, calores de fusión, solubilidades, velocidades de disolución y/o espectros vibracionales como resultado de la organización o conformación de las moléculas o iones en la red cristalina (véase, por ejemplo, Byrn, S.R., Pfeiffer, R.R., y Stowell, J.G. (1999) *Solid-State Chemistry of Drugs*, 2ª ed., SSCI, Inc.: West Lafayette, IN). Las diferencias en las propiedades físicas mostradas por los polimorfos afectan los parámetros farmacéuticos tal como estabilidad de almacenamiento, compresibilidad y densidad (importante en la formulación y fabricación de productos), y velocidad de disolución (un factor importante en la biodisponibilidad). Las diferencias en estabilidad pueden resultar de cambios en la reactividad química (por ejemplo, oxidación diferencial, de modo de una forma farmacéutica se decolora más rápidamente cuando está compuesta de un polimorfo que cuando está compuesta de otro polimorfo) o cambios mecánicos (por ejemplo, los comprimidos se desmenuzan en almacenamiento según un polimorfo cinéticamente favorecido se convierte al polimorfo termodinámicamente más estable) o ambos (por ejemplo, los comprimidos de un polimorfo son más susceptibles a romperse en alta humedad). Como resultado de las diferencias en solubilidad/disolución, en el caso extremo, algunas transiciones polimórficas pueden producir falta de potencia o, en el otro extremo, toxicidad. Además, las propiedades físicas del cristal pueden ser importantes en el procesamiento, por ejemplo, podría ser más probable que un polimorfo formara solvatos o podría ser difícil de filtrar y lavar libre de impurezas (es decir, la forma de la partícula y distribución de tamaño podría ser diferente entre polimorfos).

El término “solvato” y “solvatado”, como se usan en el presente documento, se refieren a una forma cristalina de una sustancia que contiene solvente. El término “hidrato” e “hidratado” se refiere a un solvato en donde el solvente es agua. “Polimorfos de solvatos” se refiere a la existencia de más de una forma cristalina para una composición solvato particular. Similarmente, “polimorfos de hidratos” se refiere a la existencia de más de una forma cristalina para una composición hidrato particular.

El término “solvato desolvatado”, como se usa en el presente documento, se refiere a una forma cristalina de una sustancia que se puede preparar eliminando el solvente de un solvato.

El término “familia isoestructural”, como se usa en el presente documento, se refiere a una serie de dos o más formas cristalinas de una sustancia que tiene una similitud estructural común, incluyendo espaciado interplanar aproximadamente similar en la red cristalina. (Se puede encontrar una relación más detallada de redes cristalinas en los capítulos 2 y 3 de Stout y Jensen, *X-Ray Structure Determination: A Practical Guide*, MacMillan Co., Nueva York (1968)). Debido a su similitud estructural común, los miembros de una familia isoestructural de formas cristalinas típicamente tienen patrones de difracción de rayos X de polvo similares, pero no necesariamente idénticos. Una familia isoestructural se puede basar en una sustancia que es una molécula neutra, una sal o un complejo molecular. La serie puede estar compuesta de solvatos, incluyendo hidratos, y formas cristalinas de solvatos desolvatados de la sustancia. Los miembros solvatados de una familia isoestructural de formas cristalinas típicamente contienen uno o más solventes, incluyendo agua, en la red cristalina. El solvente o solventes en la red cristalina puede ser el solvente o solventes de cristalización usado en preparar la forma cristalina. Los solventes de cristalización típicos incluyen agua y todas las clases de solventes orgánicos y otros tipos de laboratorio, incluyendo, pero no limitados a: alcoholes, tal como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, sec-butanol, t-butanol, hidroxifenilo, glicerol, y similares; solventes que contienen carbonilo, tal como acetona, metil etil cetona, ácido fórmico, ácido acético, acetato de etilo, acetato de butilo, N,N-dimetilformamida, y similares; hidrocarburos, tal como pentano, hexano, ciclohexano, benceno, tolueno, xilenos, y similares; solventes halogenados, tal como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, y similares; y solventes de laboratorio que contienen otros heteroátomos y/o grupos funcionales, tal como acetonitrilo, tetrahidrofurano, éter dietílico, éter diisopropílico, disulfuro de carbono, dimetilsulfóxido, 1,4-dioxano, nitrobenzono, nitrometano, piridina, y similares.

Los términos “amorfo”, “forma amorfa”, y términos relacionados usados en el presente documento significan que el material, sustancia, componente o producto en consideración no es cristalino, determinado por difracción de rayos X. Las formas amorfas de una sustancia se pueden obtener por un número de métodos, como se sabe en la técnica. Tales métodos incluyen, pero no están limitados a, calentar, enfriamiento de fusión, enfriamiento de fusión rápido, evaporación del solvente, evaporación rápida del solvente, desolvatación, sublimación, molido, criomolido y liofilización.

Las técnicas para caracterizar formas cristalinas y formas amorfas incluyen, pero no están limitadas a, análisis termogravimétrico (TGA), calorimetría diferencial de barrido (DSC), difracción de rayos X de polvo (XRPD), difracción de rayos X de monocristal, espectroscopia vibracional, por ejemplo, espectroscopia infrarroja (IR) y de Raman, RMN de estado sólido, microscopía óptica, microscopía óptica de platina caliente, microscopía electrónica de barrido (MEB), cristalografía electrónica y análisis cuantitativo, análisis de tamaño de partícula (PSA), análisis de área de superficie, estudios de solubilidad y estudios de disolución.

Como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique de otra manera, los términos “alrededor de” y “aproximadamente”, cuando se usan en relación con dosis, cantidades o porcentaje en peso de ingredientes de una composición o forma farmacéutica, significa una dosis, cantidad o porcentaje en peso que reconocen los expertos en la materia para proporcionar un efecto farmacológico equivalente al obtenido de una dosis, cantidad o porcentaje en peso especificado. Específicamente, los términos “alrededor de” y “aproximadamente”, cuando se usan en este contexto, contemplan una dosis, cantidad o porcentaje en peso en un 15%, en un 10%, en el 5%, en el 4%, en el 3%, en el 2%, en el 1% o en el 0,5% de la dosis, cantidad o porcentaje en peso especificado.

Como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique de otra manera, los términos “alrededor de” y “aproximadamente”, cuando se usan en relación con un valor numérico o intervalo de valores que se proporciona para describir una forma sólida particular, por ejemplo, una temperatura específica o intervalo de temperaturas, tal como, por ejemplo, la que describe una fusión, deshidratación, desolvatación o transición vítrea; un cambio de masa, tal como, por ejemplo, un cambio de masa como función de la temperatura o humedad; un contenido en solvente o agua, en términos de, por ejemplo, masa o un porcentaje; o una posición de pico, tal como, por ejemplo, en análisis por espectroscopía IR o Raman o XRPD; indica que el valor o intervalo de valores se puede desviar a un nivel juzgado razonable para un experto en la materia mientras que aún describe la forma sólida particular. Específicamente, los términos “alrededor de” y “aproximadamente”, cuando se usan en este contexto, indican que el valor numérico o intervalo de valores puede variar en el 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% o 0,1% del valor o intervalo de valores enumerados mientras que todavía describe la forma sólida particular.

Como se usa en el presente documento, y a menos que se indique de otra manera, el término “estereoméricamente puro” significa una composición que comprende un estereoisómero de un compuesto y está sustancialmente libre de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene un centro quiral, estará sustancialmente libre del enantiómero opuesto del compuesto. Una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene dos centros quirales, estará sustancialmente libre de los otros diastereómeros del compuesto. En ciertas formas de realización, un compuesto estereoméricamente puro comprende más de aproximadamente el 80 por ciento en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 20 por ciento en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente el 90 por ciento en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 10 por ciento en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente el 95 por ciento en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 5 por ciento en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente el 97 por ciento en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 3 por ciento en peso de otros estereoisómeros del compuesto o más de aproximadamente el 99 por ciento en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 1 por ciento en peso de otros estereoisómeros del compuesto.

Como se usa en el presente documento, y a menos que se indique de otra manera, el término “enantioméricamente puro” significa una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene un centro quiral.

Como se usa en el presente documento para describir un compuesto, el término “sustancialmente libre de su estereoisómero (+)” significa que el compuesto está hecho de una proporción significativamente mayor de sus estereoisómeros (-) que de su antípoda óptica (es decir, su estereoisómero (+)). En ciertas formas de realización de la invención, el término “sustancialmente libre de su estereoisómero (+)” significa que el compuesto está hecho de al menos aproximadamente el 90% en peso de estereoisómero (-) y aproximadamente el 10% en peso o menos de su estereoisómero (+). En ciertas formas de realización de la invención, el término “sustancialmente libre de su estereoisómero (+)” significa que el compuesto está hecho de al menos aproximadamente el 95% en peso de estereoisómero (-) y aproximadamente el 5% en peso o menos de su estereoisómero (+). En ciertas formas de realización, el término “sustancialmente libre de su estereoisómero (+)” significa que el compuesto está hecho de al menos aproximadamente el 99% en peso de estereoisómero (-) y aproximadamente el 1% en peso o menos de su estereoisómero (+). En ciertas formas de realización, el término “sustancialmente libre de su estereoisómero (+)” significa que el compuesto está hecho de al menos aproximadamente el 100% en peso de estereoisómero (-). Los porcentajes anteriores se basan en la cantidad total de los estereoisómeros combinados del compuesto. Los términos “(-)-O-desmetilvenlafaxina sustancialmente ópticamente pura”, “(-)-O-desmetilvenlafaxina ópticamente pura” e “isómero (-) de O-desmetilvenlafaxina” se refieren todos a (-)-O-desmetilvenlafaxina que está sustancialmente libre de su estereoisómero (+). Los términos “(-)-O-desmetilvenlafaxina sustancialmente ópticamente pura”, “(-)-O-desmetilvenlafaxina ópticamente pura” e “isómero (-) de O-desmetilvenlafaxina” se refieren todos a (-)-O-desmetilvenlafaxina que está sustancialmente libre de su estereoisómero (+).

Como se usa en el presente documento, una forma cristalina o amorfa que es “pura”, es decir, sustancialmente libre de otras formas cristalinas o amorfas, contiene menos de aproximadamente el 10 por ciento en peso de una o más otras formas cristalinas o amorfas, menos de aproximadamente el 5 por ciento en peso de una o más otras formas cristalinas o amorfas, menos de aproximadamente el 3 por ciento en peso de una o más otras formas cristalinas o amorfas, o menos de aproximadamente el 1 por ciento en peso de una o más otras formas cristalinas o amorfas.

Como se usa en el presente documento y a menos que se indique de otra manera, una composición que está “sustancialmente libre” de un compuesto significa que la composición contiene menos de aproximadamente el 20 por ciento en peso, menos de aproximadamente el 10 por ciento en peso, menos de aproximadamente el 5 por ciento en peso, menos de aproximadamente el 3 por ciento en peso, o menos de aproximadamente el 1 por ciento en peso del compuesto.

Como se usa en el presente documento y a menos que se especifique de otra manera, los términos “tratar”, “que trata” y “tratamiento” se refieren a la erradicación o mejora de una enfermedad o trastorno, o de uno o más síntomas asociados con la enfermedad o trastorno. En ciertas formas de realización, los términos se refieren a minimizar la propagación o empeoramiento de la enfermedad o trastorno resultante de la administración de uno o más agentes profilácticos o terapéuticos a un sujeto con tal enfermedad o trastorno. En algunas formas de realización, los términos se refieren a la administración de un compuesto proporcionado en el presente documento, con o sin otro agente activo adicional, después del inicio de los síntomas de la enfermedad particular.

Como se usa en el presente documento y a menos que se especifique de otra manera, los términos “prevenir”, “que previene” y “prevención” se refiere a la prevención del inicio, recaída o propagación de una enfermedad o trastorno, o de uno o más síntomas de la misma. En ciertas formas de realización, los términos se refieren al tratamiento con o administración de un compuesto proporcionado en el presente documento, con o sin otro compuesto activo adicional, antes del inicio de síntomas, particularmente a pacientes en riesgo de enfermedad o trastornos proporcionados en el presente documento. Los términos abarcan la inhibición o reducción de un síntoma de la enfermedad particular. Los pacientes con antecedentes familiares de una enfermedad particular son candidatos para pautas preventivas en ciertas formas de realización. Además, los pacientes que tienen antecedentes familiares de síntomas recurrentes también son potenciales candidatos para la prevención. A este respecto, el término “prevención” se puede usar intercambiamente con el término “tratamiento profiláctico”.

Como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique de otra manera, los términos “controlar”, “que controla”, y “control” se refieren a prevenir o ralentizar la evolución, propagación o empeoramiento de una enfermedad o trastorno, o de uno o más síntomas de los mismos. Con frecuencia, los efectos beneficiosos que un sujeto obtiene de un agente profiláctico y/o terapéutico no producen una cura de la enfermedad o trastorno. A este respecto, el término “controlar” abarca tratar un paciente que ha padecido la enfermedad particular en un intento para prevenir o minimizar la recaída de la enfermedad.

Como se usa en el presente documento, el término “trastorno afectivo” incluye depresión, trastorno de déficit de atención, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, estados bipolares y maníacos, y similares. Los términos “trastorno de déficit de atención” (TDA) y “trastorno de déficit de atención con hiperactividad” (TDAH) o déficit de atención/trastorno de hiperactividad (DA/TH), se usan aquí según el significado aceptado encontrado en *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4ª ed., American Psychiatric Association (DSM-IV™).

Como se usa en el presente documento, el término “tratar depresión” significa alivio de los síntomas de depresión que incluyen, pero no están limitados a, cambios de humor, sentimientos de tristeza intensa, desesperación, enlentecimiento mental, pérdida de concentración, preocupación pesimista, agitación y autodesprecio. También se pueden aliviar cambios físicos, incluyendo insomnio, anorexia, pérdida de peso, energía y libido disminuidas, y ritmos circadianos hormonales anómalos.

Como se usa en el presente documento, el término “tratar, prevenir o controlar obesidad o ganancia de peso” significa la reducción de peso, o prevención de o alivio de tener sobrepeso, ganancia de peso u obesidad; todos ellos se deben habitualmente al consumo exhaustivo de comida.

Como se usa en el presente documento, el término “tratar, prevenir o controlar trastornos mejorados por inhibición de recaptación neuronal de monoaminas” significa prevención de o alivio de los síntomas de estados de enfermedad asociados con niveles de monoaminas neuronales anormales; tales síntomas se reducen mediante la inhibición de la recaptación neuronal de monoaminas. Las monoaminas, cuya recaptación está inhibida por los compuestos o composiciones de la presente invención, incluyen, pero no están limitadas a, noradrenalina (o norepinefrina), serotonina y dopamina. Los trastornos tratados por inhibición de la recaptación neuronal de monoaminas incluyen, pero no están limitados a, enfermedad de Parkinson y epilepsia.

Como se usa en el presente documento, el término “tratar, prevenir o controlar la enfermedad de Parkinson” significa prevención de o alivio de los síntomas de la enfermedad de Parkinson que incluyen, pero no están limitados a, invalidez que aumenta lentamente en movimiento útil, temblores, bradicinesia, rigidez, y una alteración de la postura en seres humanos.

Como se usa en el presente documento, el término “tratar, prevenir o controlar trastornos de la función cerebral” significa prevención de o alivio de los estados de enfermedad asociados con trastornos de la función cerebral que implican deficiencias intelectuales que incluyen, pero no están limitados a, demencia senil, demencia de tipo Alzheimer, pérdida de memoria, amnesia/síndrome amnésico, alteraciones de consciencia, coma, disminución de atención, trastornos del habla, enfermedad de Parkinson, síndrome de Lennox, autismo, síndrome hiperactivo y

esquizofrenia. También dentro del significado de trastornos de la función cerebral están trastornos causados por enfermedades cerebrovasculares incluyendo, pero no limitadas a, infarto cerebral, hemorragia cerebral, arterioesclerosis cerebral, trombosis venosa cerebral, lesiones de cabeza, y similares y donde los síntomas incluyen alteraciones de la consciencia, demencia senil, coma, disminución de la atención, trastornos del habla, y similares.

Los términos “trastorno obsesivo-compulsivo”, “drogadicción”, “síndrome premenstrual”, “ansiedad”, “trastornos de alimentación” y “migraña” se usan en el presente documento de una manera consistente con sus significados aceptados en la técnica. Véase, por ejemplo, DSM-IV™. Los términos “método de tratar, prevenir o controlar”, “método de tratar”, “método de prevenir” y “método de controlar” cuando se usan en relación con estos trastornos significa la mejora, prevención o alivio de los síntomas y/o efectos asociados con estos trastornos. Sin estar limitado por ninguna teoría, el tratamiento, prevención o control de ciertos de estos trastornos puede estar relacionado con la actividad del/de los principio(s) activo(s) como inhibidores de la absorción de serotonina.

Como se usa en el presente documento, el término tratar, prevenir o controlar incontinencia” significa prevención de o alivio de los síntomas de incontinencia incluyendo evacuación involuntaria de heces u orina, y goteo o fuga de heces u orina que pueden ser debidos a una o más causas incluyendo, pero no limitadas a, patología que altera el control de los esfínteres, pérdida de función cognitiva, hiperdistensión de la vejiga, hiperreflexia y/o relajación uretral involuntaria, debilidad de los músculos asociados con la vejiga o anomalías neurológicas.

Como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique de otra manera, una “cantidad terapéuticamente eficaz” de un compuesto es una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento o control de una enfermedad o trastorno, o para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados con la enfermedad o trastorno. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o control de la enfermedad o trastorno. El término “cantidad terapéuticamente eficaz” puede abarcar una cantidad que mejora la terapia global, reduce o evita síntomas o causas de la enfermedad o trastorno, o aumenta la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

Como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique de otra manera, una “cantidad profilácticamente eficaz” de un compuesto es una cantidad suficiente para prevenir una enfermedad o trastorno, o prevenir su recaída. Una cantidad profilácticamente eficaz de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otros agentes, que proporciona un beneficio profiláctico en la prevención de una enfermedad. El término “cantidad profilácticamente eficaz” puede abarcar una cantidad que mejora la profilaxis global o aumenta la eficacia profiláctica de otro agente profiláctico.

El término “composición” como se usa en el presente documento se pretende que abarque un producto que comprende los ingredientes especificados (y en las cantidades especificadas, si se indican), así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Mediante “farmacéuticamente aceptable” se quiere decir que el diluyente, excipiente o soporte, debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el receptor de la misma.

El término “cantidad terapéutica y/o profilácticamente eficaz” se refiere a la cantidad de la forma sólido objeto que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que busca el investigador, veterinario, médico u otro personal médico o que es suficiente para prevenir el desarrollo de o aliviar a algún grado uno o más de los síntomas de la enfermedad que se trata.

El término “sujeto” se define en el presente documento para incluir animales tales como mamíferos, incluyendo, pero no limitado a, primates (por ejemplo, seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y similares. En formas de realización específicas, el sujeto es un ser humano.

Los profármacos de los compuestos con formas estructuralmente modificadas que experimentan fácilmente cambios químicos en condiciones fisiológicas para proporcionar el compuesto. Además, los profármacos se pueden convertir al compuesto por métodos químicos o bioquímicos en un medio *ex vivo*. Por ejemplo, los profármacos se pueden convertir lentamente a un compuesto cuando se colocan en un depósito de parche transdérmico con una enzima o reactivo químico adecuado. Los profármacos son útiles con frecuencia porque, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el compuesto, o fármaco parental. Por ejemplo, pueden estar biodisponibles por administración oral mientras que el fármaco parental no lo está. El profármaco también puede tener solubilidad mejorada en composiciones farmacéuticas sobre el fármaco parental. Se conocen en la técnica una amplia variedad de derivados profármacos, tal como los que dependen en corte hidrolítico o activación oxidativa del profármaco. Un ejemplo, sin limitación, de un profármaco sería un compuesto que se administra como un carbamato (el “profármaco”), pero después se hidroliza metabólicamente al fenol, la entidad activa. Ejemplos adicionales incluyen derivados peptídicos de un compuesto.

En ciertas formas de realización, los compuestos de la presente invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos. Por ejemplo, el compuesto puede estar marcado con

isótopos radioactivos y/o no radioactivos, tal como, por ejemplo, deuterio (^2H), tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I), azufre-35 (^{35}S), carbono-13 (^{13}C) o carbono-14 (^{14}C). Los compuestos radiomarcados son útiles como agentes terapéuticos, por ejemplo, agentes terapéuticos en cáncer, agentes de investigación, por ejemplo, reactivos de ensayos de unión, y agentes diagnósticos, por ejemplo, agentes de imagenología *in vivo*. Se pretende que todas las variaciones isotópicas del compuesto de la presente invención, sean radioactivas o no, estén abarcadas en el ámbito de la presente invención.

5.2 Formas de realización de la invención

La presente invención se dirige a formas sólidas que comprenden (-)-O-desmetilvenlafaxina estereoméricamente pura y sales de la misma según la reivindicación 1, y composiciones que comprenden la forma sólida sola o en combinación con otros principios activos, su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento, prevención y/o control de afecciones y trastornos incluyendo, trastornos afectivos tal como depresión, trastornos bipolar y maniaco, trastorno de déficit de atención, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, trastornos de ansiedad, trastorno de angustia, trastorno de ansiedad social, trastorno de estrés postraumático, trastorno disfórico premenstrual, trastorno límite de la personalidad, fibromialgia, agorafobia, trastornos obsesivo compulsivo, anorexia y bulimia nerviosa, obesidad, ganancia de peso, síndrome de Gilles de la Tourette, Síndrome de Shy-Drager, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, epilepsia, narcolepsia, cesación tabáquica, drogadicción, disfunción sexual neuralmente mediada, dolor, incluyendo dolor crónico y neuropático, trastornos de la función cerebral, demencia senil, pérdida de memoria, amnesia/síndrome amnésico; trastornos de la consciencia, coma, trastornos del habla, síndrome de Lennox, autismo, síndrome hiperkinético, esquizofrenia, migrañas, obesidad y ganancia de peso, incontinencia, síndrome de fatiga crónica, apnea del sueño, síntomas vasomotores menopaúsicos tal como sofocos, trastornos aliviados por la inhibición de la absorción de monoaminas neurales, trastornos relacionados, y los trastornos mentales descritos en American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4ª edición (DSM-IV). Mientras que no se pretende estar unido por ninguna teoría particular, la estabilidad de almacenamiento, compresibilidad, propiedades de densidad o disolución de la forma sólida es beneficiosa para la fabricación, formulación y biodisponibilidad de la presente invención.

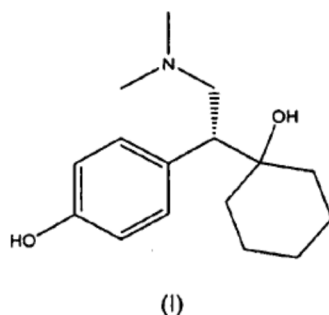
En una forma de realización, la afección o trastorno es un trastorno afectivo. En otra forma de realización, la afección o trastorno es depresión. En otra forma de realización, la afección o trastorno es un trastorno de ansiedad. En otra forma de realización, la afección o trastorno es un trastorno de la función cerebral. En otra forma de realización, la afección o trastorno es fibromialgia. En otra forma de realización, la afección o trastorno es dolor. En otra forma de realización, la afección o trastorno es dolor neuropático.

En ciertas formas de realización, las formas sólidas son esas que se caracterizan por propiedades físicas, por ejemplo, estabilidad, solubilidad y velocidad de disolución, apropiadas para formas farmacéuticas clínicas y terapéuticas. Ciertas formas sólidas se caracterizan por propiedades físicas, por ejemplo, morfología cristalina, compresibilidad y dureza, adecuadas para la fabricación de una forma farmacéutica sólida. Tales propiedades se pueden determinar usando técnicas tales como difracción de rayos X, microscopia, espectroscopia IR y análisis térmico, como se describe en el presente documento y se sabe en la técnica.

5.2.1 Sales de (-)-O-desmetilvenlafaxina estereoméricamente pura

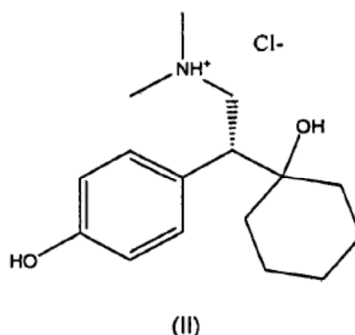
La reivindicación 1 proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de (-)-O-desmetilvenlafaxina, que tiene utilidad para el tratamiento, prevención o control de afecciones y trastornos incluyendo, pero no limitado a, trastornos afectivos tal como depresión, trastornos bipolar y maniaco, trastorno de déficit de atención, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, trastornos de ansiedad, trastorno de angustia, trastorno de ansiedad social, trastorno de estrés postraumático, trastorno disfórico premenstrual, trastorno límite de la personalidad, fibromialgia, agorafobia, trastornos obsesivo compulsivo, anorexia y bulimia nerviosa, obesidad, ganancia de peso, síndrome de Gilles de la Tourette, Síndrome de Shy-Drager, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, epilepsia, narcolepsia, cesación tabáquica, drogadicción, disfunción sexual neuralmente mediada, dolor, incluyendo dolor crónico y neuropático, trastornos de la función cerebral, demencia senil, pérdida de memoria, amnesia/síndrome amnésico; trastornos de la consciencia, coma, trastornos del habla, síndrome de Lennox, autismo, síndrome hiperkinético, esquizofrenia, migrañas, obesidad y ganancia de peso, incontinencia, síndrome de fatiga crónica, apnea del sueño, síntomas vasomotores menopaúsicos tal como sofocos, trastornos aliviados por la inhibición de la absorción de monoaminas neurales, trastornos relacionados, y los trastornos mentales descritos en American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4ª edición (DSM-IV).

La presente invención proporciona una sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina estereoméricamente pura. Como se ha mostrado anteriormente, (-)-O-desmetilvenlafaxina tiene la fórmula general (I):



En las sales clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina, el ácido es según la fórmula HCl.

- 5 Una sal clorhidrato preferida de (-)-O-desmetilvenlafaxina es la sal de ácido monoclórico, proporcionada por la fórmula (II):



- 10 Cada sal de la invención se puede hacer a partir de una preparación de (-)-O-desmetilvenlafaxina estereoméricamente pura o de una sal de adición de (-)-O-desmetilvenlafaxina. (-)-O-desmetilvenlafaxina se puede sintetizar u obtener según cualquier método aparente para los expertos en la materia. En formas de realización preferidas, (-)-O-desmetilvenlafaxina se prepara según los métodos descritos en detalle en los ejemplos posteriormente, en las patentes en EE UU No. 6.342.533 B1, 6.441.048 B1 y 6.911.479 B2.

- 15 En algunas formas de realización, (-)-O-desmetilvenlafaxina preparada por cualquier método se puede poner en contacto con un ácido apropiado, sea puro o en un solvente adecuado, para dar las sales de la invención. Por ejemplo, (-)-O-desmetilvenlafaxina se puede poner en contacto con ácido clorhídrico para dar la sal clorhidrato de la invención.

- 20 En algunas formas de realización, una sal de adición de (-)-O-desmetilvenlafaxina preparada por cualquier método conocido en la técnica se puede poner en contacto con un ácido apropiado, sea puro o en un solvente adecuado, para dar las sales de la invención. Por ejemplo, la sal del ácido ciclohexilfenilglicólico de (-)-O-desmetilvenlafaxina se puede poner en contacto con ácido clorhídrico para dar la sal clorhidrato de la invención.

- 25 Como se muestra posteriormente, ciertas formas que comprenden la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina muestran propiedades de estabilidad, solubilidad e higroscopicidad superiores en comparación a otras formas que comprenden (-)-O-desmetilvenlafaxina.

30 5.2.2 Formas sólidas que comprenden (-)-O-desmetilvenlafaxina estereoméricamente pura y sales de la misma

- La presente invención también proporciona formas cristalinas que comprenden sales de (-)-O-desmetilvenlafaxina estereoméricamente pura según la reivindicación 1, que tienen utilidad particular para el tratamiento, prevención o control de afecciones y trastornos incluyendo, pero no limitados a, trastornos afectivos tal como depresión, trastornos bipolar y maniaco, trastorno de déficit de atención, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, trastornos de ansiedad, trastorno de angustia, trastorno de ansiedad social, trastorno de estrés postraumático, trastorno disfórico premenstrual, trastorno límite de la personalidad, fibromialgia, agorafobia, trastornos obsesivo compulsivo, anorexia y bulimia nerviosa, obesidad, ganancia de peso, síndrome de Gilles de la Tourette, Síndrome de Shy-Drager, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, epilepsia, narcolepsia, cesación tabáquica, drogadicción, disfunción sexual neuralmente mediada, dolor, incluyendo dolor crónico y neuropático, trastornos de la función cerebral, demencia senil, pérdida de memoria, amnesia/síndrome amnésico; trastornos de la consciencia, coma, trastornos del habla, síndrome de Lennox, autismo, síndrome hiperkinético, esquizofrenia, migrañas, obesidad

y ganancia de peso, incontinencia, síndrome de fatiga crónica, apnea del sueño, síntomas vasomotores menopaúsicos tal como sofocos, trastornos aliviados por la inhibición de la absorción de monoaminas neurales, trastornos relacionados, y los trastornos mentales descritos en American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4ª edición (DSM-IV). Las formas sólidas de la invención son formas cristalinas que comprenden la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina descrita anteriormente.

En ciertas formas de realización, las formas cristalinas de la invención se pueden hacer a partir de una preparación de (-)-O-desmetilvenlafaxina. Por ejemplo, una sal de (-)-O-desmetilvenlafaxina se puede disolver y después cristalizar para dar las formas cristalinas de la invención. En formas de realización particulares de la invención, una sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina se puede cristalizar de mezclas de solventes particulares, tal como las descritas posteriormente, para dar las formas cristalinas de la invención.

La presente invención proporciona la forma A, una forma cristalina de una sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina (sal clorhidrato de (-)-1-[2-(dimetilamino)-1-(4-hidroxifenil)etil]ciclohexanol). La forma A es una forma cristalina de la sal monoclóhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina. En ciertas formas de realización, la forma A tiene un contenido en agua de aproximadamente el 6% de la masa total de la muestra, que, según la reivindicación 1, es igual a aproximadamente un equivalente molar de agua por mol de (-)-O-desmetilvenlafaxina. En ciertas formas de realización, cuando se examina por valoración de Karl Fisher según métodos descritos en el presente documento, la forma A tiene un contenido en agua de aproximadamente el 5,7% en masa. En formas de realización adicionales, la forma A tiene un termograma de análisis termogravimétrico similar al de la figura 1. En ciertas formas de realización, cuando se examina por análisis termogravimétrico según los métodos descritos en el presente documento, la forma A tiene una pérdida de peso correspondiente a aproximadamente el 5,6% de la masa total de la muestra que se produce entre aproximadamente 25 y aproximadamente 110°C. En ciertas formas de realización, la forma A tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido similar al de la figura 2. En ciertas formas de realización, cuando se examina por calorimetría diferencial de barrido según métodos descritos en el presente documento, la forma A tiene una endoterma con una temperatura de inicio a aproximadamente 93°C. En ciertas formas de realización, la forma cristalina a forma A de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo similar al de la figura 3 usando radiación Cu K α . En ciertas formas de realización, la forma cristalina forma A de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo similar al de la figura 8, que se simuló para radiación de Cu K α usando datos estructurales de difracción de rayos X de monocristal obtenidos en la forma A. Según la reivindicación 1, las formas cristalinas de la forma A de la invención tienen picos principales del patrón de difracción de polvo de rayos X a aproximadamente 12,7, 14,5, 19,1, 21,4, 23,0, 25,5, 27,3 °2 θ usando radiación de Cu K α . En ciertas formas de realización, la forma cristalina forma A de la invención tiene tanto un contenido en agua de aproximadamente el 5,7% de la masa total de la muestra como picos principales de patrón de difracción de polvo de rayos X a 12,7, 14,5, 19,1, 21,4, 23,0, 25,5, 27,3 °2 θ usando radiación de Cu K α . En ciertas formas de realización de la invención, la forma A tiene un espectro infrarrojo similar al de la figura 4. En ciertas formas de realización de la invención, la forma A tiene un espectro Raman similar al de la figura 5. En ciertas formas de realización, cuando se analiza a aproximadamente 150 K según un método capaz de determinar los parámetros de célula unidad, por ejemplo, difracción de rayos X de monocristal, la forma A tiene los siguientes parámetros de célula unidad aproximados: $a = 6,78 \text{ \AA}$; $b = 9,29 \text{ \AA}$; $c = 27,65 \text{ \AA}$; $\alpha = 90^\circ$; $\beta = 90^\circ$; $\gamma = 90^\circ$; $V = 1741,39 \text{ \AA}^3$. En ciertas formas de realización, la forma A cristaliza en el grupo espacial $P2_12_1$.

Sin estar limitado por una teoría particular, se ha encontrado que la forma cristalina forma A de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina tiene excelentes propiedades de higroscopicidad. Por ejemplo, sin estar limitado por una teoría particular, cuando se examina por sorción de vapor dinámica según los métodos descritos en el presente documento, la forma A gana <1% en masa tras aumentar la muestra de una humedad relativa del 5% al 90%. Además, la ganancia de masa de la forma A como una función de la humedad relativa es reversible, de modo que, por ejemplo, la muestra pierde aproximadamente el 1% en masa tras disminuir la humedad relativa del 90% al 5%. En ciertas formas de realización, la forma cristalina forma A proporcionada en el presente documento tiene un isoterma sorción de humedad similar al de la figura 6.

Además, sin estar limitado por una teoría particular, se ha encontrado que la forma cristalina forma A de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina también tiene excelentes propiedades de estabilidad.

La forma A de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina se puede hacer por cualquier método de hacer la forma A aparente para los expertos en la materia basado en las enseñanzas del presente documento. En ciertas formas de realización, la forma A se puede preparar por cristalización de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina de un sistema de solventes que contiene uno o más solventes, tal como, pero no limitado a, agua, acetona, acetonitrilo, etanol, isopropanol, metanol, metil etil cetona, metil t-butil éter, heptano, hexanos tolueno y mezclas de los mismos. En ciertas formas de realización, la forma A se puede obtener por conversión de forma cristalina a partir de otra forma cristalina o amorfa de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina, por ejemplo, mediante un proceso de conversión de forma mediado por solvente y/o mediado por agua.

También se divulga la forma B, una forma cristalina de la sal monoclóhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina que contiene el solvente tetrahidrofurano (THF) en la red cristalina. En una cierta forma de realización, el THF está presente en la proporción aproximada de 0,25 equivalentes molares de THF por mol de la sal clorhidrato de (-)-O-

desmetilvenlafaxina. En términos de masa, esto equivale a un contenido en THF de aproximadamente el 6% de la masa total de una muestra de la forma B. En una cierta forma de realización, el contenido en THF de la forma B varía desde aproximadamente el 4% hasta aproximadamente el 8% de la masa total de la muestra de forma B. En ciertas formas de realización, la forma B tiene un termograma de análisis termogravimétrico similar al de la figura 9.

En ciertas formas de realización, cuando se examina por análisis termogravimétrico según los métodos descritos en el presente documento, la forma B tiene una pérdida de peso correspondiente a aproximadamente el 5,7% de la masa total de la muestra que se produce entre aproximadamente 25 y aproximadamente 180°C. En ciertas formas de realización, la forma cristalina forma B tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido similar al de la figura 10. En ciertas formas de realización, cuando se examina por calorimetría diferencial de barrido según métodos descritos en el presente documento, la forma B tiene una endoterma con una temperatura de inicio a aproximadamente 176°C y otra endoterma con un inicio de temperatura de aproximadamente 199°C. En ciertas formas de realización, la forma B tiene una endoterma adicional con una temperatura pico a aproximadamente 160°C. En ciertas formas de realización, la forma cristalina forma B de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo similar al de la figura 11 usando radiación Cu K α . En ciertas formas de realización, las formas cristalinas de la forma B tienen picos principales del patrón de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 13,1, 14,7, 18,8, 21,1, 24,2, 26,3, 29,4 °2 θ usando radiación de Cu K α . En ciertas formas de realización, la forma cristalina forma B tiene picos principales del patrón de difracción de rayos X de polvo en uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete de las posiciones del patrón de difracción de rayos X de polvo de aproximadamente 13,1, 14,7, 18,8, 21,1, 24,2, 26,3, 29,4 °2 θ usando radiación de Cu K α . En ciertas formas de realización, la forma cristalina forma B tiene tanto un contenido en THF de aproximadamente el 6% de la masa total de la muestra como picos principales de patrón de difracción de rayos X en uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete de las posiciones del patrón de difracción de rayos X de polvo de aproximadamente 13,1, 14,7, 18,8, 21,1, 24,2, 26,3, 29,4 °2 θ usando radiación de Cu K α . En ciertas formas de realización, la forma B tiene un espectro infrarrojo similar al de la figura 12. En ciertas formas de realización, la forma cristalina forma B tiene un espectro Raman similar al de la figura 13. En una cierta forma de realización, la forma B tiene un isoterma de sorción de vapor dinámico similar al de la figura 14. En ciertas formas de realización, cuando se examina por sorción de vapor dinámico según los métodos descritos en el presente documento, la forma B muestra una ganancia en masa de aproximadamente el 25% cuando se aumenta la humedad relativa del 5% al 95%, seguido por una pérdida en masa de aproximadamente el 26% cuando se disminuye la humedad relativa del 95% al 5%.

La forma B de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina se puede hacer por cualquier método de hacer la forma B aparente para los expertos en la materia basado en las enseñanzas en el presente documento. En ciertas formas de realización, la forma B se puede preparar por cristalización de soluciones de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina en THF.

La presente divulgación proporciona la forma C, una forma cristalina de la sal monoclóhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina que contiene uno o más de los solventes acetato de etilo, éter etílico y agua en la red cristalina. En una forma de realización particular, acetato de etilo está presente en la proporción aproximada de 0,2 equivalentes molares de acetato de etilo por mol de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina. En términos de masa, esto equivale a un contenido en acetato de etilo de aproximadamente el 6% de la masa total de una muestra de la forma C. En una forma de realización particular, éter etílico está presente en la proporción aproximada de 0,2 equivalentes molares de éter etílico por mol de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina. En términos de masa, esto equivale a un contenido en éter etílico de aproximadamente el 5% de la masa total de una muestra de la forma C. En una forma de realización particular, el contenido combinado de acetato de etilo, éter etílico y agua varía desde aproximadamente el 3% hasta aproximadamente el 8% de la masa total de la muestra de forma C. En ciertas formas de realización, la forma C tiene un termograma de análisis termogravimétrico similar al de la figura 15. En ciertas formas de realización, cuando se examina por análisis termogravimétrico según los métodos descritos en el presente documento, la forma C tiene una pérdida de peso correspondiente a aproximadamente el 5,1% de la masa total de la muestra que se produce entre aproximadamente 25 y aproximadamente 110°C. En ciertas formas de realización, la forma cristalina forma C tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido similar al de la figura 16. En ciertas formas de realización, cuando se examina por calorimetría diferencial de barrido según métodos descritos en el presente documento, la forma C tiene una endoterma con una temperatura de inicio a aproximadamente 84°C, otra endoterma con una temperatura pico de aproximadamente 136°C, y otra endoterma con una temperatura de inicio a aproximadamente 167°C. En ciertas formas de realización, la forma cristalina forma C de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo similar al de la figura 17 usando radiación Cu K α . Formas cristalinas de la forma C particulares tienen picos principales del patrón de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 5,8, 11,7, 14,7, 18,8, 21,0, 21,2 °2 θ usando radiación α . En ciertas formas de realización, la forma cristalina forma C tiene picos principales del patrón de difracción de rayos X de polvo en uno, dos, tres, cuatro, cinco, o seis de las posiciones del patrón de difracción de rayos X de polvo de aproximadamente 5,8, 11,7, 14,7, 18,8, 21,0, 21,2 °2 θ usando radiación de Cu K α . En ciertas formas de realización, la forma cristalina forma C tiene tanto un contenido combinado de acetato de etilo, éter etílico y agua que suma entre aproximadamente el 3% y aproximadamente el 8% de la masa total de la muestra como picos principales de patrón de difracción de rayos X de polvo de rayos X en uno, dos, tres, cuatro, cinco, o seis de las posiciones del patrón de difracción de rayos X de polvo de aproximadamente 5,8, 11,7, 14,7, 18,8, 21,0, 21,2 °2 θ usando radiación de Cu K α . En ciertas formas de realización, la forma cristalina forma C tiene un espectro infrarrojo similar al de la figura 18. En ciertas formas de realización, la forma cristalina forma C tiene un espectro Raman similar al de la figura 19. En ciertas

formas de realización, la forma C tiene un isoterma de sorción de vapor dinámico similar al de la figura 20. En ciertas formas de realización, cuando se examina por sorción de vapor dinámico según los métodos descritos en el presente documento, la forma C muestra una ganancia en masa de aproximadamente el 27% cuando se aumenta la humedad relativa del 5% al 95%, seguido por una pérdida en masa de aproximadamente el 27% cuando se disminuye la humedad relativa del 95% al 5%.

La forma C de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina se puede hacer por cualquier método de hacer la forma C aparente para los expertos en la materia basado en las enseñanzas en el presente documento. En ciertas formas de realización, la forma C se puede preparar por cristalización de soluciones de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina en acetato de etilo, éter etílico, agua, una mezcla de dos o más de estos solventes.

La presente divulgación proporciona la forma D, una forma cristalina de la sal monoclóhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina que contiene alcohol isopropílico (IPA) y/o agua en la red cristalina. En una forma de realización, una muestra de la forma cristalina forma D de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina tiene un contenido combinado de IPA y agua que varía entre aproximadamente el 2% y aproximadamente el 8% de la masa total de la muestra. En ciertas formas de realización, la forma cristalina forma D tiene un termograma de análisis termogravimétrico similar al de la figura 21. En ciertas formas de realización, cuando se examina por análisis termogravimétrico según los métodos descritos en el presente documento, la forma D tiene una pérdida de peso correspondiente a aproximadamente el 5,6% de la masa total de la muestra que se produce en el intervalo de aproximadamente 25 hasta aproximadamente 150°C. En ciertas formas de realización, la forma cristalina forma D tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido similar al de la figura 22. En ciertas formas de realización, cuando se examina por calorimetría diferencial de barrido según métodos descritos en el presente documento, la forma D tiene una endoterma con una temperatura de inicio a aproximadamente 85°C. En ciertas formas de realización, la forma cristalina forma D de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo similar al de la figura 23 usando radiación Cu K α . Formas cristalinas de la forma D particulares tienen picos principales del patrón de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 2,4, 5,7, 6,0, 15,9, 19,1, 19,8, 20,3 °2 θ usando radiación de Cu K α . En ciertas formas de realización, la forma cristalina forma D tiene picos principales del patrón de difracción de rayos X de polvo en uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete de las posiciones del patrón de difracción de rayos X de polvo de aproximadamente 2,4, 5,7, 6,0, 15,9, 19,1, 19,8, 20,3 °2 θ usando radiación de Cu K α . En ciertas formas de realización, la forma cristalina forma D tiene tanto un contenido combinado de IPA y agua que varía entre aproximadamente el 2% y aproximadamente el 8% de la masa total de la muestra como picos principales de difracción de rayos X de polvo de rayos X en uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete de las posiciones del patrón de difracción de rayos X de polvo de aproximadamente 2,4, 5,7, 6,0, 15,9, 19,1, 19,8, 20,3 °2 θ usando radiación de Cu K α .

La forma D de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina se puede hacer por cualquier método de hacer la forma D aparente para los expertos en la materia basado en las enseñanzas en el presente documento. En ciertas formas de realización, la forma D se puede preparar por cristalización de soluciones de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina en IPA.

La presente divulgación proporciona la forma E, una forma cristalina de la sal monoclóhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina que contiene metil t-butil éter (MTBE) y/o agua en la red cristalina. En una forma de realización, una muestra de la forma cristalina forma E de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina tiene un contenido combinado de MTBE y agua que varía entre aproximadamente el 4% y aproximadamente el 10% de la masa total de la muestra. En ciertas formas de realización, la forma cristalina forma E tiene un contenido de MTBE de aproximadamente el 6% de la masa total de la muestra, que es igual a aproximadamente 0,2 equivalentes molares de MTBE por mol de (-)-O-desmetilvenlafaxina. En ciertas formas de realización, la forma cristalina forma E tiene un termograma de análisis termogravimétrico similar al de la figura 24. En ciertas formas de realización, cuando se examina por análisis termogravimétrico según los métodos descritos en el presente documento, la forma E tiene una pérdida de peso correspondiente a aproximadamente el 5,9% de la masa total de la muestra que se produce en el intervalo de aproximadamente 25 hasta aproximadamente 180°C. En ciertas formas de realización, la forma cristalina forma E tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido similar al de la figura 25. En ciertas formas de realización, cuando se examina por calorimetría diferencial de barrido según métodos descritos en el presente documento, la forma E tiene una endoterma con una temperatura de inicio a aproximadamente 93°C, seguido por una endoterma con una temperatura de inicio a aproximadamente 167°C. En ciertas formas de realización, la forma cristalina forma E de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo similar al de la figura 26 usando radiación Cu K α . Formas cristalinas de la forma E particulares tienen picos principales del patrón de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 5,8, 11,9 13,0, 14,4, 18,5, 20,9 °2 θ usando radiación de Cu K α . En ciertas formas de realización, la forma cristalina forma E tiene picos principales del patrón de difracción de rayos X de polvo en uno, dos, tres, cuatro, cinco, o seis de las posiciones del patrón de difracción de rayos X de polvo de aproximadamente 5,8, 11,9 13,0, 14,4, 18,5, 20,9 °2 θ usando radiación de Cu K α . En ciertas formas de realización, la forma cristalina forma E tiene tanto un contenido en solvente que varía entre aproximadamente el 4% y aproximadamente el 10% de la masa total de la muestra como picos principales de difracción de rayos X de polvo de rayos X en uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete de las posiciones del patrón de difracción de rayos X de polvo de aproximadamente 5,8, 11,9 13,0, 14,4, 18,5, 20,9 °2 θ usando radiación de Cu K α . En ciertas formas de realización, la forma cristalina forma E tiene un espectro infrarrojo similar al de la figura 27. En

ciertas formas de realización, la forma cristalina forma E tiene un espectro Raman similar al de la figura 28. En una cierta forma de realización, la forma E tiene un isoterma de sorción de vapor dinámico similar al de la figura 29. En ciertas formas de realización, cuando se examina por sorción de vapor dinámico según los métodos descritos en el presente documento, la forma E muestra una ganancia neta en masa de aproximadamente el 4,7% cuando se aumenta la humedad relativa del 5% al 95%, seguido por una pérdida en masa de aproximadamente el 5,8% cuando se disminuye la humedad relativa del 95% al 5%.

La forma E de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina se puede hacer por cualquier método de hacer la forma E aparente para los expertos en la materia basado en las enseñanzas en el presente documento. En ciertas formas de realización, la forma E se puede preparar por la disolución de una forma sólida que comprende la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina en un solvente o mezcla de solventes que contiene, por ejemplo, metanol y agua, seguido por la cristalización posterior producida por la adición de un antisolvente, tal como metil t-butil éter.

La presente divulgación proporciona la forma F, una forma cristalina hidrato de la sal monoclóridato de (-)-O-desmetilvenlafaxina. En una forma de realización, una muestra de la forma cristalina forma F de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina tiene un contenido de agua que varía entre aproximadamente el 4% y aproximadamente el 8% de la masa total de la muestra. En ciertas formas de realización, la forma cristalina forma F tiene un contenido en agua de aproximadamente el 6% de la masa total de la muestra, que es igual a aproximadamente un equivalente molar de agua por mol de (-)-O-desmetilvenlafaxina. En ciertas formas de realización, la forma F tiene un termograma de análisis termogravimétrico similar al de la figura 30. En ciertas formas de realización, cuando se examina por análisis termogravimétrico según los métodos descritos en el presente documento, la forma F tiene una pérdida de peso correspondiente a aproximadamente el 5,8% de la masa total de la muestra que se produce en el intervalo de aproximadamente 25 a aproximadamente 125°C. En ciertas formas de realización, la forma F tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido similar al de la figura 31. En ciertas formas de realización, cuando se examina por calorimetría diferencial de barrido según métodos descritos en el presente documento, la forma F tiene una endoterma con una temperatura de inicio a aproximadamente 89°C. En ciertas formas de realización, la forma cristalina forma F de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo similar al de la figura 32. En ciertas formas de realización, la forma cristalina forma F de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo similar al de la figura 33, que se simuló para radiación de Cu K α usando datos estructurales de difracción de rayos X de monocristal obtenidos de la forma F. Formas cristalinas de la forma E particulares tienen picos principales del patrón de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 14,4, 16,0, 17,4, 19,0, 25,5, 26,8 °2 θ usando radiación de Cu K α . En ciertas formas de realización, la forma cristalina forma F tiene picos principales de difracción de rayos X de polvo en uno, dos, tres, cuatro, cinco, o seis de las posiciones del patrón de difracción de rayos X de polvo de aproximadamente 14,4, 16,0, 17,4, 19,0, 25,5, 26,8 °2 θ usando radiación de Cu K α . En ciertas formas de realización, la forma cristalina forma F tiene tanto un contenido en agua de aproximadamente el 6% de la masa total de la muestra como picos principales de patrón de difracción de rayos X de polvo en uno, dos, tres, cuatro, cinco, o seis de las posiciones del patrón de difracción de rayos X de polvo de aproximadamente 14,4, 16,0, 17,4, 19,0, 25,5, 26,8 °2 θ usando radiación de Cu K α . En ciertas formas de realización, la forma cristalina forma F tiene un espectro infrarrojo similar al de la figura 34. En ciertas formas de realización, la forma cristalina forma F tiene un espectro Raman similar al de la figura 35. En una cierta forma de realización, la forma F tiene un isoterma de sorción de vapor dinámico similar al de la figura 36. En ciertas formas de realización, cuando se examina por sorción de vapor dinámico según los métodos descritos en el presente documento, la forma F muestra una ganancia en masa de aproximadamente el 32% cuando se aumenta la humedad relativa del 5% al 95%, seguido por una pérdida en masa de aproximadamente el 33% cuando se disminuya la humedad relativa del 95% al 5%. En ciertas formas de realización, cuando se analiza a aproximadamente 173 K según un método capaz de determinar los parámetros de célula unidad, por ejemplo, difracción de rayos X de monocristal, la forma F tiene los siguientes parámetros de célula unidad aproximados: $a = 9,29 \text{ \AA}$; $b = 6,82 \text{ \AA}$; $c = 13,91 \text{ \AA}$; $\alpha = 90^\circ$; $\beta = 92,58^\circ$; $\gamma = 90^\circ$; $V = 879,95 \text{ \AA}^3$. En ciertas formas de realización, la forma F cristaliza en el grupo espacial $P2_1$.

La forma F de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina se puede hacer por cualquier método de hacer la forma F aparente para los expertos en la materia basado en las enseñanzas en el presente documento. En ciertas formas de realización, la forma F se puede preparar por la disolución de una forma sólida que comprende la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina en un solvente mezcla que contiene, por ejemplo, metanol y agua, seguido por la cristalización posterior producida por la adición de un antisolvente, tal como metil t-butil éter.

La presente divulgación proporciona la forma G, una forma cristalina de la sal monoclóridato de (-)-O-desmetilvenlafaxina. En una forma de realización, una muestra de la forma cristalina forma G de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina tiene un contenido de agua que varía entre el 0% y el 6% de la masa total de la muestra. En ciertas formas de realización, la forma cristalina forma G tiene un contenido en agua de aproximadamente el 3% de la masa total de la muestra, que es igual a aproximadamente medio equivalente molar de agua por mol de (-)-O-desmetilvenlafaxina. En ciertas formas de realización, la forma G tiene un termograma de análisis termogravimétrico similar al de la figura 38. En ciertas formas de realización, cuando se examina por análisis termogravimétrico según los métodos descritos en el presente documento, la forma G tiene una pérdida de peso correspondiente a aproximadamente el 3,0% de la masa total de la muestra que se produce en el intervalo de aproximadamente 25 a aproximadamente 125°C. En ciertas formas de realización, la forma G tiene un termograma de calorimetría

diferencial de barrido similar al de la figura 39. En ciertas formas de realización, cuando se examina por calorimetría diferencial de barrido según métodos descritos en el presente documento, la forma G tiene una endoterma con una temperatura de inicio a aproximadamente 91°C. En ciertas formas de realización, la forma cristalina forma F de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo similar al de la figura 40 usando radiación de Cu K α . Formas cristalinas de la forma G particulares tienen picos característicos del patrón de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 12,6, 15,1, 16,7, 18,8, 21,0, 25,3 °2 θ usando radiación de Cu K α . En ciertas formas de realización, la forma cristalina forma G tiene picos principales de difracción de rayos X de polvo en uno, dos, tres, cuatro, cinco, o seis de las posiciones del patrón de difracción de rayos X de polvo de aproximadamente 12,6, 15,1, 16,7, 18,8, 21,0, 25,3 °2 θ usando radiación de Cu K α . En ciertas formas de realización, la forma cristalina forma G de la invención tiene tanto un contenido en agua de aproximadamente el 0% al 6% de la masa total de la muestra como picos principales de difracción de polvo de rayos X en uno, dos, tres, cuatro, cinco, o seis de las posiciones del patrón de difracción de rayos X de polvo de aproximadamente 12,6, 15,1, 16,7, 18,8, 21,0, 25,3 °2 θ usando radiación de Cu K α . En ciertas formas de realización, la forma G tiene un isotermo de sorción de vapor dinámico similar al de la figura 41. En ciertas formas de realización, cuando se examina por sorción de vapor dinámico según los métodos descritos en el presente documento, la forma G muestra una ganancia en masa de aproximadamente el 3% cuando se aumenta la humedad relativa del 5% al 90%. En ciertas formas de realización, cuando se examina por sorción de vapor dinámico según los métodos descritos en el presente documento, la forma G muestra una ganancia en masa de aproximadamente el 23% cuando se aumenta la humedad relativa del 5% al 95%, y una pérdida en masa de aproximadamente el 22% cuando se disminuye la humedad relativa del 95% al 5%.

La forma G de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina se puede hacer por cualquier método de hacer la forma G aparente para los expertos en la materia basado en las enseñanzas en el presente documento. En ciertas formas de realización, la forma G se prepara secando la forma cristalina forma A de esta invención, descrita anteriormente y en los ejemplos posteriores, sobre un agente de secado adecuado, tal como, por ejemplo, P₂O₅.

La presente divulgación proporciona la forma H, una forma cristalina de la sal monoclóhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina que contiene el solvente acetona en la red cristalina. En una forma de realización particular, la acetona está presente en la proporción aproximada de 0,2 equivalentes molares de acetona por mol de sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina. En términos de masa, esto equivale a un contenido en acetona de aproximadamente el 4% de la masa total de una muestra de la forma H. En una cierta forma de realización, el contenido en acetona de la forma H varía de aproximadamente el 2% hasta aproximadamente el 6% de la masa total de la muestra de la forma H. En ciertas formas de realización, la forma H tiene un termograma de análisis termogravimétrico similar al de la figura 42. En ciertas formas de realización, cuando se examina por análisis termogravimétrico según los métodos descritos en el presente documento, la forma H tiene una pérdida de peso correspondiente a aproximadamente el 3,7% de la masa total de la muestra que se produce en el intervalo de aproximadamente 25 a aproximadamente 180°C. En ciertas formas de realización, la forma cristalina forma H tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido similar al de la figura 43. En ciertas formas de realización, cuando se examina por calorimetría diferencial de barrido según métodos descritos en el presente documento, la forma H tiene una endoterma con una temperatura pico a aproximadamente 180°C. En ciertas formas de realización, la forma H tiene una endoterma adicional con una temperatura pico de aproximadamente 154°C. En ciertas formas de realización, la forma cristalina forma H de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo similar al de la figura 44 usando radiación de Cu K α . Formas cristalinas de la forma H particulares tienen picos principales del patrón de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 12,1, 14,6, 18,7, 21,1, 26,3 °2 θ usando radiación de Cu K α . En ciertas formas de realización, la forma cristalina forma H tiene picos principales del patrón de difracción de rayos X de polvo en uno, dos, tres, cuatro, o cinco, de las posiciones del patrón de difracción de rayos X de polvo de aproximadamente 12,1, 14,6, 18,7, 21,1, 26,3 °2 θ usando radiación de Cu K α . En ciertas formas de realización, la forma cristalina forma H tiene tanto un contenido en acetona de aproximadamente el 4% de la masa total de la muestra como picos principales de patrón de difracción de polvo de rayos X en uno, dos, tres, cuatro, o cinco, de las posiciones del patrón de difracción de rayos X de polvo de aproximadamente 12,1, 14,6, 18,7, 21,1, 26,3 °2 θ usando radiación de Cu K α .

La forma H de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina se puede hacer por cualquier método de hacer la forma H aparente para los expertos en la materia basado en las enseñanzas en el presente documento. En ciertas formas de realización, la forma H se puede obtener agitando una suspensión de la forma cristalina forma A de (-)-O-desmetilvenlafaxina en acetona a temperatura elevada, seguido por filtración.

La presente divulgación proporciona la forma I, una forma cristalina de la sal monoclóhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina que contiene el solvente isopropanol en la red cristalina. En una forma de realización particular, el isopropanol está presente en la forma I en la proporción aproximada de 0,2 equivalentes molares de isopropanol por mol de sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina. En términos de masa, esto equivale a un contenido en isopropanol de aproximadamente el 4% de la masa total de una muestra de la forma I. En una cierta forma de realización, el contenido en isopropanol de la forma I varía desde aproximadamente el 2% hasta aproximadamente el 6% de la masa total de la muestra de la forma I. En ciertas formas de realización, la forma I tiene un termograma de análisis termogravimétrico similar al de la figura 45. En ciertas formas de realización, cuando se examina por análisis termogravimétrico según los métodos descritos en el presente documento, la forma I tiene una pérdida de peso correspondiente a aproximadamente el 4,2% de la masa total de la muestra que se produce en el intervalo

entre aproximadamente 25 y aproximadamente 180°C. En ciertas formas de realización, la forma cristalina de la forma I tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido similar al de la figura 46. En ciertas formas de realización, cuando se examina por calorimetría diferencial de barrido según métodos descritos en el presente documento, la forma I tiene una endoterma con una temperatura pico a aproximadamente 178°C. En ciertas formas de realización, la forma I tiene una endoterma adicional con una temperatura pico de aproximadamente 158°C. En ciertas formas de realización, la forma cristalina forma I de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo similar al de la figura 47 usando radiación de Cu K α . Formas cristalinas de la forma I particulares tienen picos principales del patrón de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 13,0, 14,6, 18,7, 21,0, 23,5, 26,2 °2 θ usando radiación de Cu K α . En ciertas formas de realización, la forma cristalina forma I tiene picos principales del patrón de difracción de rayos X de polvo en uno, dos, tres, cuatro, cinco, o seis de las posiciones del patrón de difracción de rayos X de polvo de aproximadamente 13,0, 14,6, 18,7, 21,0, 23,5, 26,2 °2 θ usando radiación de Cu K α . En ciertas formas de realización, la forma cristalina forma I tiene tanto un contenido en isopropanol de aproximadamente el 4% de la masa total de la muestra como picos principales de patrón de difracción de rayos X de polvo en uno, dos, tres, cuatro, cinco, o seis de las posiciones del patrón de difracción de rayos X de polvo de aproximadamente 13,0, 14,6, 18,7, 21,0, 23,5, 26,2 °2 θ usando radiación de Cu K α .

La forma I de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina se puede hacer por cualquier método de hacer la forma I aparente para los expertos en la materia basado en las enseñanzas en el presente documento. En ciertas formas de realización, la forma I se puede obtener por precipitación de una solución de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina en isopropanol seguido por filtración. En ciertas formas de realización, la forma I se puede obtener por evaporación rápida de una solución en isopropanol de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina.

La presente divulgación proporciona la forma J, una forma cristalina de la sal monoclóridato de (-)-O-desmetilvenlafaxina que contiene el solvente acetonitrilo en la red cristalina. En una forma de realización particular, el acetonitrilo está presente en la forma J en la proporción aproximada de 0,2 equivalentes molares de acetonitrilo por mol de sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina. En términos de masa, esto equivale a un contenido en acetonitrilo de aproximadamente el 3% de la masa total de una muestra de la forma J. En una cierta forma de realización, el contenido en acetonitrilo de la forma J varía desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 5% de la masa total de la muestra de la forma J. En ciertas formas de realización, la forma cristalina forma J de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo similar al de la figura 48 usando radiación de Cu K α . Formas cristalinas de la forma J particulares tienen picos principales del patrón de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 12,2, 14,7, 16,9, 18,8, 21,0, 23,7 °2 θ usando radiación de Cu K α . En ciertas formas de realización, la forma cristalina forma J tiene picos principales del patrón de difracción de rayos X de polvo en uno, dos, tres, cuatro, cinco, o seis de las posiciones del patrón de difracción de rayos X de polvo de aproximadamente 12,2, 14,7, 16,9, 18,8, 21,0, 23,7 °2 θ usando radiación de Cu K α . En ciertas formas de realización, la forma cristalina forma J tiene tanto un contenido en acetonitrilo de aproximadamente el 3% de la masa total de la muestra como picos principales de patrón de difracción de rayos X de polvo de rayos X en uno, dos, tres, cuatro, cinco, o seis de las posiciones del patrón de difracción de rayos X de polvo de aproximadamente 12,2, 14,7, 16,9, 18,8, 21,0, 23,7 °2 θ usando radiación de Cu K α .

La forma J de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina se puede hacer por cualquier método de hacer la forma J aparente para los expertos en la materia basado en las enseñanzas en el presente documento. En ciertas formas de realización, la forma J se puede obtener por precipitación de una solución de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina en acetonitrilo seguido por filtración. En ciertas formas de realización, la forma J se puede obtener haciendo una suspensión de la forma A de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina en acetonitrilo seguido por filtración.

La presente divulgación proporciona la forma K, una forma cristalina de la sal monoclóridato de (-)-O-desmetilvenlafaxina que contiene el solvente etanol en la red cristalina. En una cierta forma de realización, el contenido en etanol de la forma K es menor de aproximadamente el 13% de la masa total de la muestra de la forma K, que es menos de aproximadamente un equivalente molar de etanol por mol de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina. En ciertas formas de realización, la forma cristalina forma K de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo similar al de la figura 49. En ciertas formas de realización, la forma cristalina de la forma K de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo similar al de la figura 50, que se simuló para radiación de Cu K α según los métodos descritos en el presente documento usando datos estructurales de difracción de rayos X de monocristal obtenidos para la forma K. Formas cristalinas de la forma K particulares tienen picos principales del patrón de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 12,1, 13,1, 14,6, 18,7, 21,0, 21,2 °2 θ usando radiación de Cu K α . En ciertas formas de realización, la forma cristalina forma K tiene picos principales del patrón de difracción de rayos X de polvo en uno, dos, tres, cuatro, cinco, o seis de las posiciones del patrón de difracción de rayos X de polvo de aproximadamente 12,1, 13,1, 14,6, 18,7, 21,0, 21,2 °2 θ usando radiación de Cu K α . En ciertas formas de realización, la forma cristalina forma K tiene tanto un contenido en etanol menor de aproximadamente el 13% de la masa total de la muestra como picos principales de patrón de difracción de rayos X de polvo en uno, dos, tres, cuatro, cinco, o seis de las posiciones del patrón de difracción de rayos X de polvo de aproximadamente 12,1, 13,1, 14,6, 18,7, 21,0, 21,2 °2 θ usando radiación de Cu K α . En ciertas formas de realización, cuando se analiza a aproximadamente 173 K según un método capaz de determinar los parámetros de célula unidad, por ejemplo, difracción de rayos X de

monocristal, la forma K tiene los siguientes parámetros de célula unidad aproximados: $a = 30,06 \text{ \AA}$; $b = 7,74 \text{ \AA}$; $c = 21,21 \text{ \AA}$; $\alpha = 90^\circ$; $\beta = 134,50^\circ$; $\gamma = 90^\circ$; $V = 3517,7 \text{ \AA}^3$. En ciertas formas de realización, la forma K cristaliza en el grupo espacial C2.

5 La forma K de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina se puede hacer por cualquier método de hacer la forma K aparente para los expertos en la materia basado en las enseñanzas en el presente documento. En ciertas formas de realización, la forma K se puede obtener por cristalización de una solución de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina en un sistema de solventes etanol/acetona.

10 La presente divulgación proporciona la forma L, una forma cristalina de la sal monoclóridato de (-)-O-desmetilvenlafaxina que contiene el solvente 2-metil-tetrahidrofurano en la red cristalina. En una forma de realización particular, el 2-metil-tetrahidrofurano está presente en la forma L en la proporción aproximada de entre 0,1 y 0,3 equivalentes molares de 2-metil-tetrahidrofurano por mol de sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina. En términos de masa esto equivale a un contenido en 2-metil-tetrahidrofurano de aproximadamente el 3% al 8% de la masa total de una muestra de la forma L. En una cierta forma de realización, el contenido en 2-metil-tetrahidrofurano de la forma L varía desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 10% de la masa total de la muestra de la forma L. En ciertas formas de realización, la forma L tiene un termograma de análisis termogravimétrico similar al de la figura 51. En ciertas formas de realización, cuando se examina por análisis termogravimétrico según los métodos descritos en el presente documento, la forma L tiene una pérdida de peso correspondiente a aproximadamente el 2% de la masa total de la muestra que se produce en el intervalo de aproximadamente 25 a aproximadamente 125°C y una pérdida de peso correspondiente a aproximadamente el 7% de la masa total de muestra que se produce entre aproximadamente 25 y aproximadamente 180°C. En ciertas formas de realización, la forma cristalina forma L tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido similar al de la figura 52. En ciertas formas de realización, cuando se examina por calorimetría diferencial de barrido según métodos descritos en el presente documento, la forma L tiene una endoterma con una temperatura de inicio a aproximadamente 166°C. En ciertas formas de realización, la forma cristalina forma L de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo similar al de la figura 53 usando radiación de Cu K α . Formas cristalinas de la forma L particulares tienen picos principales del patrón de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 12,0, 13,0, 14,5, 18,8, 21,0, 23,4 °2 θ usando radiación de Cu K α . En ciertas formas de realización, la forma cristalina forma L tiene picos principales del patrón de difracción de rayos X de polvo en uno, dos, tres, cuatro, cinco, o seis de las posiciones del patrón de difracción de rayos X de polvo de aproximadamente 12,0, 13,0, 14,5, 18,8, 21,0, 23,4 °2 θ usando radiación de Cu K α . En ciertas formas de realización, la forma cristalina forma L tiene tanto un contenido en 2-metil-tetrahidrofurano de entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 10% de la masa total de la muestra como picos principales de patrón de difracción de polvo de rayos X en uno, dos, tres, cuatro, cinco, o seis de las posiciones del patrón de difracción de rayos X de polvo de aproximadamente 12,0, 13,0, 14,5, 18,8, 21,0, 23,4 °2 θ usando radiación de Cu K α .

La forma L de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina se puede hacer por cualquier método de hacer la forma L aparente para los expertos en la materia basado en las enseñanzas en el presente documento. En ciertas formas de realización, la forma L se puede obtener haciendo una suspensión de la forma A de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina en 2-metil-tetrahidrofurano seguido por filtración.

La presente divulgación proporciona formas cristalinas que comprenden la sal monoclóridato de (-)-O-desmetilvenlafaxina que son miembros de una familia isoestructural de formas cristalinas. Los miembros de una familia isoestructural particular de formas cristalinas comparten una cierta similitud estructural con los otros miembros de esa familia con respecto a características tales como, por ejemplo, espaciado interplanar en la red cristalina. La similitud estructural entre miembros de una familia isoestructural particular produce algunas características comunes de estas formas cristalinas, por ejemplo, los miembros de una familia isoestructural de formas cristalinas que comprenden la sal del ácido clorhídrico de (-)-O-desmetilvenlafaxina tienen patrones de difracción de rayos X de polvo similares. Cada miembro de una familia isoestructural determinada de formas cristalinas contiene uno o más tipos de solventes orgánicos y/o agua en la red cristalina, o alternativamente puede ser un solvato desolvatado. Los solventes preferidos para la inclusión en la red cristalina de un miembro de una familia isoestructural determinada de formas cristalinas que comprenden la sal del ácido clorhídrico de (-)-O-desmetilvenlafaxina incluyen solventes de laboratorio orgánicos comunes y agua. La divulgación proporciona miembros solvato desolvatados de una familia isoestructural de formas cristalinas que comprenden la sal del ácido clorhídrico de (-)-O-desmetilvenlafaxina. Un solvato desolvatado se forma por la eliminación de la red cristalina de uno o más tipos de solvente y/o agua; como resultado, las formas cristalinas de solvatos desolvatados no poseen cantidades sustanciales de solvente o agua en la red cristalina. La eliminación del solvente puede implicar secar, calentar y/o métodos al vacío, así como otros métodos aparentes para los expertos en la materia.

La divulgación proporciona formas cristalinas que comprenden la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina que pertenecen a la familia isoestructural 1. En ciertas formas de realización, los miembros de la familia isoestructural 1 se seleccionan del grupo que consiste en forma B, forma C, forma H, forma I, forma J, forma K y forma L. En una cierta forma de realización, un miembro de la familia isoestructural 1 de formas cristalinas tiene picos característicos del patrón de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 5,8, 13,0, 14,6, 18,7, 21,1, 26,3 °2 θ usando radiación de Cu K α . En ciertas formas de realización, un miembro de la familia isoestructural 1 de formas cristalinas

que comprenden la sal del ácido clorhídrico de (-)-O-desmetilvenlafaxina tiene uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis picos característicos del patrón de difracción de rayos X de polvo en las posiciones de aproximadamente 5,8, 13,0, 14,6, 18,7, 21,1, y 26,3 °2θ usando radiación de Cu Kα. Los solventes para inclusión en la red cristalina de un miembro de la familia isoestructural 1 de formas cristalinas que comprenden la sal del ácido clorhídrico de (-)-O-desmetilvenlafaxina incluyen, pero no están limitados a, tetrahidrofurano, acetato de etilo, éter etílico, acetona, isopropanol, acetonitrilo, etanol, agua, y combinaciones de los mismos. Ciertas formas de realización proporcionan un miembro de la familia isoestructural 1 de formas cristalinas que comprenden la sal del ácido clorhídrico de (-)-O-desmetilvenlafaxina que es una forma cristalina de solvato desolvatado. En ciertas formas de realización, un solvato desolvatado que pertenece a la familia isoestructural 1 se puede preparar por la eliminación de cualquiera de los solventes anteriormente mencionados de la red cristalina de cualquier miembro de forma cristalina solvatada y/o hidratada de la familia isoestructural 1. En ciertas formas de realización, los solventes acetato de etilo, éter dietílico y/o agua se eliminan de la red cristalina de la forma C (una forma cristalina de la sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina, descrita en el presente documento) mediante calentamiento para dar un miembro solvato desolvatado de la familia isoestructural 1. En ciertas formas de realización, un solvato desolvatado que es un miembro de la familia isoestructural 1 tiene un patrón de XRPD similar al de la figura 54 usando radiación de Cu Kα.

La divulgación proporciona formas cristalinas que comprenden la sal monoclóridato de (-)-O-desmetilvenlafaxina que pertenecen a la familia isoestructural 2. En ciertas formas de realización, los miembros de la familia isoestructural 2 se seleccionan del grupo que consiste en forma E y forma L. En una cierta forma de realización, una forma cristalina que es un miembro de la familia isoestructural 2 tiene picos característicos del patrón de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 11,9, 13,0, 14,4, 18,5 y 20,9 °2θ usando radiación de Cu Kα. En otras formas de realización, una forma cristalina de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina que es un miembro de la familia isoestructural 2 tiene uno, dos, tres, cuatro o cinco picos característicos del patrón de difracción de rayos X de polvo en las posiciones de aproximadamente 11,9, 13,0, 14,4, 18,5 y 20,9 °2θ usando radiación de Cu Kα. Los solventes para inclusión en la red cristalina de un miembro de la familia isoestructural 2 de formas cristalinas que comprenden la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina incluyen, pero no están limitados a, metil t-butil éter, 2-metil-tetrahidrofurano, agua y combinaciones de los mismos. Ciertas formas de realización incluyen formas cristalinas de solvato desolvatado que son miembros de la familia isoestructural 2. En ciertas formas de realización, las formas cristalinas de solvato desolvatado que son miembros de la familia isoestructural 2 se forman por la desolvatación y/o deshidratación de una forma cristalina que es un miembro de la familia isoestructural 2.

La presente divulgación proporciona formas amorfas que comprenden (-)-O-desmetilvenlafaxina y sales de la misma, que tienen utilidad particular para el tratamiento, prevención o control de afecciones y trastornos incluyendo, pero no limitados a, trastornos afectivos tal como depresión, trastornos bipolar y maniaco, trastorno de déficit de atención, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, trastornos de ansiedad, trastorno de angustia, trastorno de ansiedad social, trastorno de estrés posttraumático, trastorno disfórico premenstrual, trastorno límite de la personalidad, fibromialgia, agorafobia, trastornos obsesivo compulsivo, anorexia y bulimia nerviosa, obesidad, ganancia de peso, síndrome de Gilles de la Tourette, Síndrome de Shy-Drager, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, epilepsia, narcolepsia, cesación tabáquica, drogadicción, disfunción sexual neuralmente mediada, dolor, incluyendo dolor crónico y neuropático, trastornos de la función cerebral, demencia senil, pérdida de memoria, amnesia/síndrome amnésico, trastornos de la consciencia, coma, trastornos del habla, síndrome de Lennox, autismo, síndrome hiperkinético, esquizofrenia, migrañas, obesidad y ganancia de peso, incontinencia, síndrome de fatiga crónica, apnea del sueño, síntomas vasomotores menopáusicos tal como sofocos, trastornos aliviados por la inhibición de la absorción de monoaminas neurales, trastornos relacionados, y los trastornos mentales descritos en American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4ª edición (DSM-IV). Las formas amorfas de la invención se pueden hacer según una preparación de (-)-O-desmetilvenlafaxina, como se describe en el presente documento. Formas de realización particulares incluyen la forma amorfa que comprende o bien la base libre o una sal de (-)-O-desmetilvenlafaxina. En ciertas formas de realización las formas amorfas son formas amorfas que comprenden sales farmacéuticamente estables de (-)-O-desmetilvenlafaxina, sal monoclóridato de (-)-O-desmetilvenlafaxina (sal monoclóridato de (-)-1-[2-(dimetilamino)-1-(4-hidroxifenil)etil]ciclohexanol). En ciertas formas de realización, la forma amorfa de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina tiene un termograma de análisis gravimétrico término similar al de la figura 55. En ciertas formas de realización, la forma amorfa de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido modulado similar al de la figura 56. En ciertas formas de realización, cuando se examina por calorimetría diferencial de barrido modulada según los métodos descritos en el presente documento, la forma amorfa de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina tiene una temperatura de transición vítrea de aproximadamente 24°C. En ciertas formas de realización, la forma amorfa de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo similar al de la figura 57 usando radiación de Cu Kα. Formas de realización particulares de la forma amorfa tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que no contiene picos de difracción definidos en el intervalo de aproximadamente 2,5 a 40,0 °2θ, medido usando radiación de Cu Kα. En ciertas formas de realización, la forma amorfa de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina tiene un isoterma de sorción de vapor dinámico similar al de la figura 58. En ciertas formas de realización, cuando se examina por sorción de vapor dinámico según los métodos descritos en el presente documento, la forma amorfa de la sal clorhidrato de la presente invención muestra una ganancia en masa de aproximadamente el 36% cuando se aumenta la humedad relativa del 5% al 95%, seguido por una pérdida en masa de aproximadamente el 32% cuando se disminuye la humedad relativa del 95% al 5%.

La forma amorfa de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina se puede hacer por cualquier método aparente para los expertos en la materia para hacer una forma amorfa basada en las enseñanzas en el presente documento. En formas de realización particulares, una forma cristalina de una sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina se disuelve en un solvente o mezcla de solventes, incluyendo solventes tales como acetonitrilo, isopropanol, acetato de etilo, etanol, metanol o similares, que se evapora después para dar las formas amorfas de la invención. En ciertas formas de realización, una forma sólida que comprende una sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina se disuelve en un solvente o solventes adecuado, por ejemplo, agua, después se somete a un procedimiento de liofilización para dar las formas amorfas de la invención. En ciertas formas de realización, una forma cristalina hidrato, solvato, o anhidro de la sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina, tal como, por ejemplo, la forma A, se calienta a una temperatura por encima de su temperatura de deshidratación, desolvatación o fusión para dar las formas amorfas de la invención.

Ciertas formas de realización proporcionan mezclas, incluyendo mezclas físicas y/o soluciones sólidas, de formas sólidas que comprenden (-)-O-desmetilvenlafaxina o sales de la misma. Ciertas formas de realización proporcionan mezclas de formas sólidas que comprende la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina. Ciertas formas de realización proporcionan mezclas que comprenden una forma amorfa de sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina con una o más formas cristalinas de la sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina. Ciertas formas de realización proporcionan mezclas que comprenden dos o más, tres o más, cuatro o más, cinco o más, o seis o más formas sólidas de la sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina que comprenden aproximadamente el 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%, o 99,9% de una forma amorfa de una sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina. Ciertas formas de realización proporcionan mezclas que comprenden dos o más, tres o más, cuatro o más, cinco o más, o seis o más formas cristalinas de una sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina, por ejemplo, una mezcla que comprende la forma A y la forma F de la sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina. Ciertas formas de realización proporcionan mezclas que comprenden dos o más, tres o más, cuatro o más, cinco o más, o seis o más formas cristalinas de una sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina que comprenden aproximadamente el 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%, o 99,9% de una forma, por ejemplo, forma A, de una sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina. Ciertas formas de realización proporcionan una solución sólida de formas cristalinas de una sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina, en donde los rasgos estructurales característicos (por ejemplo, parámetros de la red, posiciones de los picos en XRDP y/o uno o más solventes de cristalización) comprenden dos o más, tres o más, cuatro o más, cinco o más, o seis o más formas cristalinas que son miembros de una familia isoestructural particular de formas cristalinas, por ejemplo, familia isoestructural 1, se muestran tras el análisis de la muestra.

5.2.3 Composiciones

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas para uso en el tratamiento, prevención o control de afecciones y trastornos incluyendo, pero no limitados a, trastornos afectivos tal como depresión, trastornos bipolar y maniaco, trastorno de déficit de atención, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, trastornos de ansiedad, trastorno de angustia, trastorno de ansiedad social, trastorno de estrés postraumático, trastorno disfórico premenstrual, trastorno límite de la personalidad, fibromialgia, agorafobia, trastornos obsesivo compulsivo, anorexia y bulimia nerviosa, obesidad, ganancia de peso, síndrome de Gilles de la Tourette, Síndrome de Shy-Drager, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, epilepsia, narcolepsia, cesación tabáquica, drogadicción, disfunción sexual neuralmente mediada, dolor, incluyendo dolor crónico y neuropático, trastornos de la función cerebral, demencia senil, pérdida de memoria, amnesia/síndrome amnésico; trastornos de la consciencia, coma, trastornos del habla, síndrome de Lennox, autismo, síndrome hiperkinético, esquizofrenia, migrañas, obesidad y ganancia de peso, incontinencia, síndrome de fatiga crónica, apnea del sueño, síntomas vasomotores menopáusicos tal como sofocos, trastornos aliviados por la inhibición de la absorción de monoaminas neurales, trastornos relacionados, y los trastornos mentales descritos en American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4ª edición (DSM-IV). Las composiciones comprenden la forma cristalina de la reivindicación 1 y un diluyente, excipiente o soporte farmacéuticamente aceptable. En ciertas formas de realización, una composición farmacéutica de la invención comprende una forma cristalina pura de una sal de (-)-O-desmetilvenlafaxina. Por ejemplo, una composición farmacéutica de la invención comprende sal de ácido clorhídrico monohidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina de forma A pura.

Las composiciones farmacéuticas para la administración de las formas cristalinas de esta invención pueden estar convenientemente presentadas en formas farmacéuticas unitarias y se pueden preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Todos los métodos incluyen el paso de asociar el principio activo con el soporte que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan asociando uniforme y estrechamente el principio activo con un soporte líquido o un soporte sólido finamente dividido o ambos, y después, si es necesario, dando forma al producto en la formulación deseada. En la composición farmacéutica la forma cristalina o amorfa se incluye en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado sobre el proceso, afección o enfermedad que se va a tratar, prevenir o controlar.

Se puede emplear cualquier vía de administración adecuada para proporcionar al paciente una dosis terapéutica y/o profilácticamente eficaz del principio activo de la presente invención. Por ejemplo, esta invención comprende formas

farmacéuticas unidosis adecuadas para la administración oral, mucosal (por ejemplo, nasal, sublingual, vaginal, yugal, o rectal), parenteral (por ejemplo, subcutánea, intravenosa, inyección embolada, intramuscular, o intraarterial) o transdérmica. Los ejemplos de formas farmacéuticas incluyen, pero no están limitadas a: comprimidos; comprimidos oblongos; cápsulas, tal como cápsulas de gelatina duras o de gelatina elásticas blandas; sellos; 5 pastillas; tabletas; dispersiones; supositorios; pomadas; cataplasmas (emplastos); pastas; polvos; apósitos; cremas; tiritas; soluciones; parches; aerosoles (por ejemplo, espáis o inhaladores nasales); geles; formas farmacéuticas líquidas adecuadas para la administración oral o mucosal a un paciente incluyendo suspensiones (por ejemplo, suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite), soluciones y elixires; formas farmacéuticas líquidas adecuadas para la administración parenteral a un 10 paciente; y sólidos estériles (por ejemplo, sólidos cristalinos o amorfos) que se pueden reconstituir para proporcionar formas farmacéuticas líquidas adecuadas para la administración parenteral a un paciente.

En el uso práctico, un principio activo se puede combinar en mezcla estrecha con un soporte farmacéutico según técnicas de mezcla farmacéutica convencionales. El soporte puede tomar una amplia variedad de formas 15 dependiendo de la forma de preparación deseada para administración. Al preparar las composiciones para una forma farmacéutica oral, se pueden emplear cualquiera de los medios farmacéuticos como soportes, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes, agentes colorantes, y similares en el caso de preparaciones líquidas orales (tal como suspensiones, soluciones y elixires) o aerosoles; o soportes tal como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes granulantes, lubricantes, aglutinantes, y 20 agentes disgregantes se pueden usar en el caso de preparaciones sólidas orales, preferiblemente sin emplear el uso de lactosa. Por ejemplo, los soportes adecuados incluyen polvos, cápsulas, y comprimidos, siendo las preparaciones orales sólidas preferidas sobre las preparaciones líquidas.

La composición, forma y tipo de formas farmacéuticas de la invención típicamente variará dependiendo de su uso. 25 Por ejemplo, una forma farmacéutica usada en el tratamiento agudo de una enfermedad puede contener mayores cantidades de uno o más de los principios activos que comprende que una forma farmacéutica usada en el tratamiento crónico de la misma enfermedad. Similarmente, una forma farmacéutica parenteral puede contener cantidades menores de uno o más de los principios activos que comprende que una forma farmacéutica oral usada para tratar la misma enfermedad. Estas y otras maneras en que las formas farmacéuticas específicas abarcadas por 30 esta invención variarán entre sí serán aparentes para los expertos en la materia. Véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

5.2.3.1 Formas farmacéuticas orales

Las composiciones farmacéuticas de la invención que son adecuadas para la administración oral se pueden 35 presentar como formas farmacéuticas distintas, tal como, pero no limitadas a, comprimidos, comprimidos masticables, comprimidos oblongos, cápsulas, y líquidos (por ejemplo, jarabes saborizados). Tales formas farmacéuticas contienen cantidades predeterminadas de principios activos, y se pueden preparar por métodos de farmacia bien conocidos para los expertos en la materia. Véase, en general, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA (1990). 40

Las formas farmacéuticas orales típicas de la invención se preparan combinando los principios activos en mezcla estrecha con al menos un excipiente según técnicas de composición farmacéutica convencionales. Los excipientes 45 pueden tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración.

Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan las formas farmacéuticas unitarias orales más ventajosas, en cuyo caso se emplean excipientes sólidos. Si se desea, los comprimidos se pueden 50 recubrir por técnicas acuosas o no acuosas estándar. Tales formas farmacéuticas se pueden preparar por cualquiera de los métodos de farmacia. En general, las composiciones farmacéuticas y formas posológicas se preparan mezclando uniforme y estrechamente los principios activos con soportes líquidos, soportes sólidos finamente divididos, o ambos, y después dando forma al producto en la presentación deseada si es necesario.

Se pueden usar disgregantes o lubricantes en composiciones farmacéuticas y formas posológicas de la invención. La producción de composiciones farmacéuticas o formas posológicas según la presente invención puede requerir, 55 además de los ingredientes farmacéuticos terapéuticos, excipientes o aditivos incluyendo, pero no limitados a, diluyentes, aglutinantes, lubricantes, disgregantes, colorantes, sabores, agentes edulcorantes y similares o mezclas de los mismos. Mediante la incorporación de estos y otros aditivos, se pueden hacer una variedad de formas farmacéuticas (por ejemplo, comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, pastillas y similares). Estas incluyen, por ejemplo, cápsulas de gelatina duras, comprimidos oblongos, comprimidos recubiertos de azúcar, comprimidos con 60 recubrimiento entérico para retrasar la acción, comprimidos de compresión múltiple, comprimidos de acción prolongada, comprimidos para solución, comprimidos efervescentes, comprimidos yugales y sublinguales, pastillas y similares.

Por tanto, se pueden formar formas posológicas unitarias o formulación de dosis de una composición farmacéutica 65 de la presente invención, tal como una pastilla, un comprimido o una cápsula, combinando una cantidad deseada de cada uno de los principios activos con uno o más excipientes farmacéuticamente compatibles o aceptables, como se

describe posteriormente, en cantidades farmacéuticamente compatibles para dar a una formulación posológica unitaria la cantidad deseada de cada principio activo. La forma posológica o formulación de dosis se puede formar por métodos bien conocidos en la técnica.

Los comprimidos con frecuencia son la forma farmacéutica preferida debido a las ventajas otorgadas tanto al paciente (por ejemplo, la exactitud de la dosis, compacidad, portabilidad, insipidez de sabor, así como facilidad de administración) y para el fabricante (por ejemplo, simplicidad y economía de preparación, estabilidad, así como conveniencia en embalaje, transporte y dispensación). Los comprimidos son formas posológicas farmacéuticas sólidas que contienen sustancias farmacéuticas terapéuticas con o sin aditivos adecuados.

Los comprimidos típicamente se hacen por moldeo, por compresión o por métodos de formación de comprimidos generalmente aceptados. Según esto, los comprimidos por compresión habitualmente se preparan por métodos de producción a gran escala mientras que los comprimidos moldeados con frecuencia implican operaciones a pequeña escala. Por ejemplo, hay tres métodos generales de preparación de comprimidos: (1) el método de la granulación húmeda; (2) el método de la granulación seca; y (3) compresión directa. Estos métodos los conocen bien los expertos en la materia. Véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 16ª y 18ª eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 y 1990). Véase también, *U.S. Pharmacopeia XXI*, U.S. Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, Md. (1985).

Se pueden hacer varias formulaciones de comprimidos según la presente invención. Estas incluyen formas posológicas de comprimidos tal como comprimidos recubiertos con azúcar, comprimidos recubiertos con película, comprimidos con recubrimiento entéricos, comprimidos de compresión múltiple, comprimidos de acción prolongada y similares. Los comprimidos recubiertos con azúcar (SCT) son comprimidos por compresión que contienen un recubrimiento de azúcar. Tales recubrimientos pueden ser coloreados y son beneficiosos en cubrir sustancias farmacéuticas que poseen sabores u olores desagradables y en proteger materiales sensibles a la oxidación. Los comprimidos recubiertos de película (FCT) son comprimidos por compresión que están cubiertos con una capa fina o película de un material soluble en agua. Se pueden usar un número de sustancias poliméricas con propiedades formadoras de película. El recubrimiento de película imparte las mismas características generales que el recubrimiento de azúcar con la ventaja añadida de un periodo de tiempo muy reducido requerido para la operación de recubrimiento. Los comprimidos con recubrimiento entérico también son adecuados para uso en la presente invención. Los comprimidos con recubrimiento entérico (ECT) son comprimidos por compresión recubiertos con sustancias que resisten la disolución en líquido gástrico, pero se disgregan en el intestino. El recubrimiento entérico se puede usar para comprimidos que contienen sustancias farmacéuticas que se inactivan o destruyen en el estómago, para esas que irritan la mucosa o como un medio de liberación retrasada de la medicación.

Los comprimidos de múltiple compresión (MCT) son comprimidos por compresión hechos por más de un ciclo de compresión, tal como comprimidos en capas o comprimidos recubiertos con presión. Los comprimidos en capas se preparan comprimiendo granulación de comprimido adicional sobre una granulación previamente comprimida. La operación se puede repetir para producir comprimidos multicapa de dos, tres o más capas. Típicamente, se requieren prensas de comprimidos especiales para hacer los comprimidos en capas. Véase, por ejemplo, la patente en EE UU No. 5.213.738.

Los comprimidos recubiertos con presión son otra forma de comprimidos de múltiple compresión. Tales comprimidos, también denominados comprimidos recubiertos en seco, se preparan alimentando comprimidos previamente comprimidos en una máquina de comprimidos y comprimiendo otra capa de granulación alrededor de los comprimidos preformados. Estos comprimidos tienen todas las ventajas de los comprimidos por compresión, es decir, ranurado, monogramas, velocidad disgregación, etc., mientras que retienen los atributos de los comprimidos recubiertos con azúcar en enmascarar el sabor de la sustancia farmacéutica en el comprimido central. Los comprimidos recubiertos con presión también se pueden usar para separar sustancias farmacéuticas incompatibles. Además, se pueden usar para proporcionar un recubrimiento entérico a los comprimidos centrales. Ambos tipos de comprimidos (es decir, los comprimidos en capas y los comprimidos recubiertos por presión) se pueden usar, por ejemplo, en el diseño de formas farmacéuticas de acción prolongada de la presente invención.

Las composiciones farmacéuticas o formas posológicas unitarias de la presente invención en forma de comprimidos de acción prolongada pueden comprender comprimidos por compresión formulados para liberar la sustancia farmacéutica de forma que proporcione medicación durante un periodo de tiempo. Hay un número de tipos de comprimidos que incluyen comprimidos de acción retrasada en los que la liberación del fármaco se previene durante un intervalo de tiempo después de la administración o hasta que existen unas ciertas condiciones fisiológicas. Se pueden formar comprimidos de acción repetida que liberen periódicamente una dosis completa del fármaco a los fluidos gastrointestinales. Además, se pueden formar comprimidos de liberación extendida que liberan continuamente incrementos del fármaco contenido a los fluidos gastrointestinales.

Para hacer las sustancias medicinales o ingredientes terapéuticos de la presente invención, con o sin excipientes, en formas farmacéuticas sólidas (por ejemplo, comprimidos) con presión, usando equipo disponible, es necesario que el material, en forma cristalina, posea un número de características físicas. Estas características pueden incluir, por ejemplo, la capacidad de fluir libremente, como un polvo adherirse tras la compactación, y liberarse fácilmente de las

herramientas. Puesto que muchos materiales no tienen ninguna o solo algunas de estas propiedades, se han desarrollado métodos de la formulación y preparación de comprimidos para impartir estas características deseables al material que se va a comprimir en un comprimido o forma farmacéutica similar.

5 Como se ha indicado, además de los fármacos o ingredientes terapéuticos, los comprimidos o formas farmacéuticas similares pueden contener un número de materiales denominados excipientes o aditivos. Estos aditivos se clasifican según el papel que desempeñan en la formulación de la forma farmacéutica tal como un comprimido, un comprimido oblongo, una cápsula, una pastilla o similar. Un grupo de aditivos incluye, pero no están limitados a, aglutinantes, diluyentes (rellenos), disgregantes, lubricantes, y tensioactivos. En una forma de realización, el diluyente, aglutinante, disgregante y lubricante no son iguales.

15 Se usa un aglutinante para proporcionar un polvo que fluye libremente de la mezcla de ingredientes de comprimido de modo que el material fluirá cuando se usa en una máquina de comprimidos. El aglutinante también proporciona una cohesión al comprimido. Demasiado poco aglutinante dará problemas de flujo y producirá comprimidos que no mantienen su integridad, mientras que demasiado puede afectar negativamente a la liberación (velocidad de disolución) de los fármacos o principios activos del comprimido. Por tanto, se debe incorporar una cantidad suficiente de aglutinante en el comprimido para proporcionar una mezcla que fluye libremente de los ingredientes del comprimido sin afectar adversamente la velocidad de disolución de los ingredientes farmacéuticos del comprimido. Con comprimidos de dosis menores, la necesidad para buena compresibilidad se puede eliminar hasta cierto nivel mediante el uso de excipientes diluyentes adecuados llamados ayudas de compresión. La cantidad de aglutinante usado varía con el tipo de formulación y modo de administración, y es fácilmente discernible para los expertos en la materia.

25 Los aglutinantes adecuados para uso con formulaciones posológicas hechas según la presente invención incluyen, pero no están limitados a, almidón de maíz, fécula de patata u otros almidones, gelatina, gomas naturales y sintéticas tal como goma arábica, alginato de sodio, ácido alginico, otros alginatos, tragacanto en polvo, goma guar, celulosa y sus derivados (por ejemplo, etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica), polivinilpirrolidona (povidona), metilcelulosa, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, No. 2208, 2906, 2910), celulosa microcristalina o mezclas de los mismos. Las formas adecuadas de celulosa microcristalina pueden incluir, por ejemplo, los materiales vendidos como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103 y AVICEL-PH-105 (disponibles de FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, Pa., EE UU).

35 Los rellenos o diluyentes se usan para dar al polvo (por ejemplo, en el comprimido o cápsula) masa de modo que se produzca un comprimido, cápsula u otra forma farmacéutica deseable de tamaño aceptable. Típicamente, los ingredientes terapéuticos forman una forma farmacéutica conveniente de tamaño adecuado mediante la incorporación de un diluyente con los mismos. Como con el aglutinante, la unión del/de los fármaco(s) al relleno se puede producir y afectar la biodisponibilidad. Por consiguiente, se debe usar una cantidad suficiente de relleno para alcanzar una proporción de dilución deseada sin afectar perjudicialmente la liberación de los ingredientes farmacéuticos de la forma farmacéutica que contiene el relleno. Además, se debe usar un relleno que sea física y químicamente compatible con el/los ingrediente(s) terapéutico(s) de la forma farmacéutica. La cantidad de relleno usado varía según el tipo de formulación y modo de administración, y es fácilmente discernible para los expertos en la materia. Los ejemplos de rellenos incluyen, pero no están limitados a, lactosa, glucosa, sacarosa, fructosa, talco, carbonato de calcio (por ejemplo, gránulos o polvo), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, o mezclas de los mismos.

50 Los disgregantes se usan para producir que la forma farmacéutica (por ejemplo, comprimido) se disgregue cuando se expone a un medio acuoso. Demasiado de un disgregante producirá comprimidos que se pueden disgregar en el frasco debido a la humedad atmosférica. Demasiado poco puede ser insuficiente para que se produzca la disgregación y por tanto puede alterar la velocidad y grado de liberación del fármaco(s) o principio(s) activo(s) de la forma farmacéutica. Por tanto, se debe usar una cantidad suficiente de disgregante que ni sea demasiado poco ni demasiada para alterar perjudicialmente la liberación de los ingredientes farmacéuticos para formar las formas farmacéuticas según la presente invención. La cantidad de disgregante usada varía según el tipo de formulación y modo de administración, y es fácilmente discernible para los expertos en la materia. Los ejemplos de disgregantes incluyen, pero no están limitados a, agar-agar, ácido alginico, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, crospovidona, polacrilina de potasio, glicolato sódico de almidón, fécula de patata o tapioca, otros almidones, almidón pregelatinizado, arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas, o mezclas de las mismas.

60 Cuando se desea que una forma farmacéutica se disuelva bastante rápidamente tras la administración a un sujeto, por ejemplo, en el estómago del sujeto, se puede usar un superdisgregante, tal como, pero no limitado a, croscarmelosa sódica o glicolato sódico de almidón. El término "superdisgregante", como se usa en el presente documento, significa un disgregante que produce la disgregación rápida de un fármaco o principio activo en el estómago después de la administración oral. El uso de un superdisgregante puede facilitar la absorción rápida del fármaco o principio(s) activo(s) que puede producir un inicio de acción más rápido.

Con respecto a formas farmacéuticas de comprimido, se debe evitar la adhesión de los ingredientes de la forma farmacéutica a punzones de máquinas de fabricación (por ejemplo, una máquina de comprimidos). Por ejemplo, cuando un fármaco se acumula en las superficies del punzón, las superficies del comprimido se pueden volver picadas y por tanto, inaceptables. Además, la adhesión del fármaco o excipientes de esta manera requiere fuerzas de eyección innecesariamente altas cuando se retira el comprimido del troquel. Las fuerzas de eyección excesivas pueden producir una alta tasa de rotura y aumentar el coste de producción por no mencionar el excesivo desgaste de los troqueles. En la práctica, es posible reducir la adhesión por masajeo húmedo o mediante el uso de altos niveles de lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio. Además, la selección de sales de fármaco y/o excipientes con buenas propiedades anti-adhesión también puede minimizar estos problemas.

Como se ha indicado, el lubricante se usa para aumentar el flujo de la mezcla en polvo de comprimidos hacia la máquina de comprimidos y para prevenir la adhesión del comprimido en el troquel después de que el comprimido se comprima. Demasiado poco lubricante no permitirá que se hagan comprimidos satisfactorios y demasiado puede producir un comprimido con un recubrimiento hidrofóbico impermeable al agua, que se puede formar porque los lubricantes habitualmente son materiales hidrofóbicos tal como ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio y similares. Además, un recubrimiento hidrofóbico impermeable al agua puede inhibir la disgregación del comprimido y disolución del/de los ingrediente(s) farmacéutico(s). Por tanto, se debe usar una cantidad suficiente de lubricante que permita fácilmente la liberación del comprimido del troquel sin formar un recubrimiento hidrofóbico impermeable al agua que interfiera perjudicialmente con la disgregación y/o disolución deseada del/de los ingrediente(s) farmacéutico(s).

Los ejemplos de lubricantes adecuados para uso con la presente invención incluyen, pero no están limitados a, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite de vaselina, aceite de vaselina fluido, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, ácido esteárico, lauril sulfato de sodio, talco, aceite vegetal hidrogenado (por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz, y aceite de soja), estearato de cinc, oleato de etilo, laurato de etilo, agar, o mezclas de los mismos. Lubricantes adicionales incluyen, por ejemplo, un gel de sílice syloid (AEROSIL 200, fabricado por W.R. Grace Co. de Baltimore Md.), un aerosol coagulado de sílice sintética (comercializado por Deaussa Co. de Plano, Tex.), CAB-O-SIL (un producto dióxido de silicio pirógeno vendido por Cabot Co. de Boston, Mass.) o mezclas de los mismos.

Los tensioactivos se usan en formas farmacéuticas para mejorar las características humectantes y/o para aumentar la disolución, y son particularmente útiles en composiciones farmacéuticas o formas posológicas que contienen fármaco(s) o principios activos poco solubles o insolubles. Los ejemplos de tensioactivos incluyen, pero no están limitados a, ésteres sorbitanos de ácidos grasos y polioxietileno, tal como los comercialmente disponibles como TWEEN (por ejemplo, Tween 20 y Tween 80), polietilenglicoles, estearatos de polioxietileno, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, copolímeros en bloque de poli(oxietileno)/poli(oxipropileno) tal como poloxámeros (por ejemplo, comercialmente disponibles como PLURONIC) y copolímeros en bloque tetrafuncionales derivados de la adición secuencial de óxido de propileno y óxido de etileno a etilendiamina, tal como polixaminas (por ejemplo, comercialmente como TETRONIC (BASF)), dextrano, lecitina, dialquilésteres de ácido sulsuccínico sódico, tal como Aerosol OT, lauril sulfato de sodio, sulfonatos de alquil aril poliéter o alcoholes, tal como TRITON X-200 o tiloxapol, p-isononilfenoxipoli(glicidol) (por ejemplo, Olin-10G o Tensioactivo 10-G (Olin Chemicals)), o mezclas de los mismos. Otros tensioactivos farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica y describen en detalle en *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 4ª ed., Pharmaceutical Press, Londres, RU y American Pharmaceutical Association, Washington, DC (2003).

Otras clases de aditivos para uso con las composiciones farmacéuticas o formas posológicas de la presente invención incluyen, pero no están limitadas a, agentes antiaglomerantes o antiadherentes, conservantes antimicrobianos, agentes de recubrimiento, colorantes, desecantes, sabores y perfumes, plastificantes, agentes que aumentan la viscosidad, edulcorantes, agentes tamponantes, humectantes y similares.

Los ejemplos de agentes antialgomerantes incluyen, pero no están limitados a, silicato de calcio, silicato de magnesio, dióxido de silicio, dióxido de silicio coloidal, talco, o mezclas de los mismos.

Los ejemplos de conservantes antimicrobianos incluyen, pero no están limitados a, solución de cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, ácido benzoico, alcohol bencílico, butilparabeno, cloruro de cetilpiridinio, clorobutanol, cresol, ácido deshidroacético, etilparabeno, metilparabeno, hidroxifenilo, alcohol feniletílico, acetato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, sorbato de potasio, propilparabeno, benzoato de sodio, deshidroacetato de sodio, propionato de sodio, ácido sórbico, timersol, timol, o mezclas de los mismos.

Los ejemplos de colorantes para uso con la presente invención incluyen, pero no están limitados a, colorantes y lacas farmacéuticamente aceptables, caramelo, óxido férrico rojo, óxido férrico amarillo o mezclas de los mismos. Los ejemplos de desecantes incluyen, pero no están limitados a, cloruro de calcio, sulfato de calcio, gel de sílice o mezclas de los mismos.

Los sabores que se pueden usar incluyen, pero no están limitados a, acacia, tragacanto, aceite de almendra, anetol, aceite de anís, benzaldehído, alcaravea, aceite de alcaravea, aceite de cardamomo, semilla de cardamomo, tintura

compuesta de cardamomo, zumo de cereza, canela, aceite de canela, aceite de clavo, cacao, aceite de cilantro, eriodictyon, fluidoextracto de eriodictyon, acetato de etilo, etilvainillina, aceite de eucalipto, aceite de hinojo, regaliz, extracto de regaliz puro, fluidoextracto de regaliz, aceite de lavanda, aceite de limón, mentol, salicilato de metilo, glutamato monosódico, aceite de nuez moscada, aceite de flor de azahar, agua de azahar, aceite de naranja, tintura de piel de naranja dulce, licor compuesto de naranja, menta, aceite de menta, licor de menta, aceite de agujas de pino, aceite de rosas, agua de rosas fuerte, hierbabuena, aceite de hierbabuena, timol, tintura de bálsamo tolu, vainilla, tintura de vainilla, y vainillina o mezclas de los mismos.

Los ejemplos de agentes edulcorantes incluyen, pero no están limitados a, aspartamo, dextratos, manitol, sacarina, sacarina cálcica, sacarina sódica, acesulfamo potásico, sucralosa (marca splenda(R)), sorbitol, solución de sorbitol, o mezclas de los mismos.

Los plastificantes ejemplares para uso con la presente invención incluyen, pero no están limitados a, aceite de ricino, monoglicéridos diacetilados, ftalato de dietilo, glicerina, monoglicéridos mono- y diacetilados, polietilenglicol, propilenglicol, y triacetina o mezclas de los mismos. Los agentes que aumentan la viscosidad adecuados incluyen, pero no están limitados a, goma arábica, agar, ácido alámico, monoestearato de aluminio, bentonita, magma de bentonita, carbómero 934, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa sódica 12, carragenano, celulosa, celulosa microcristalina, gelatina, goma guar, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (No. 2208, 2906, 2910), silicato de aluminio y magnesio, metilcelulosa, pectina, alcohol polivinílico, povidona, gel de sílice, dióxido de silicio coloidal, alginato de sodio, traganto y goma xantana o mezclas de los mismos.

Los agentes tamponantes que se pueden usar en la presente invención incluyen, pero no están limitados a, hidróxido de magnesio, hidróxido de aluminio y similares, o mezclas de los mismos. Los ejemplos de humectantes incluyen, pero no están limitados a, glicerol, otros humectantes o mezclas de los mismos.

Las formas farmacéuticas de la presente invención pueden incluir además uno o más de los siguientes: (1) agentes de retraso de disolución, tal como parafina; (2) aceleradores de absorción, tal como compuestos de amonio cuaternario; (3) agentes humectantes, tal como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; (4) absorbentes, tal como caolín y arcilla de bentonita; (5) antioxidantes, tal como antioxidantes solubles en agua (por ejemplo, ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato de sodio, metabisulfato de sodio, sulfito de sodio y similares), antioxidantes solubles en lípidos (por ejemplo, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol y similares); y (6) agentes quelantes de metales, tal como ácido cítrico, ácido etilendiaminatetracético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico y similares.

Las formas farmacéuticas de la presente invención, tal como un comprimido o comprimido oblongo, pueden opcionalmente estar recubiertos. Los agentes de recubrimiento inertes típicamente comprenden un agente formador de película inerte dispersado en un solvente adecuado, y pueden comprender además otros adyuvantes farmacéuticamente aceptables, tal como, colorantes y plastificantes. Los agentes de recubrimiento inertes, y métodos de recubrimiento, se conocen bien en la técnica, incluyendo sin limitación técnicas de recubrimiento de película acuosas o no acuosas o microencapsulación. Los ejemplos de agentes formadores de película o recubrimiento incluyen, pero no están limitados a, gelatina, glaseado farmacéutico, laca, sacarosa, dióxido de titanio, cera carnauba, cera microcristalina, celulosas, tal como metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, carboximetilcelulosa, acetato ftalato de celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, No. 2208, 2906, 2910), hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, No. 200731, 220824), hidroxietilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa, etilcelulosa que puede estar opcionalmente entrecruzada, y carboximetilcelulosa sódica; vinilos, tal como polivinilpirrolidona, acetato ftalato de polivinilo; glicoles, tal como polietilenglicoles; acrílicos, tal como copolímero de metacrilato de dimetilaminoetilo-éster de ácido metacrílico, y copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo; y otros polímeros glucídicos, tal como maltodextrinas, y polidextrosa, o mezclas de los mismos. La cantidad de agente de recubrimiento y el vehículo soporte (acuoso o no acuoso) usado varía según el tipo de formulación y modo de administración, y es fácilmente discernible por los expertos en la materia.

Un recubrimiento o un polímero formador de película se puede aplicar opcionalmente a un comprimido o comprimido oblongo (por ejemplo, un comprimido con forma de cápsula) según la presente invención usando uno de varios tipos de equipo tal como una cazoleta de recubrimiento convencional, Accelacota, High-Cola o columna de suspensión de aire Worster. Tal equipo típicamente tiene un sistema de escape para eliminar polvo y vapores de solvente o agua para facilitar el secado rápido. Se pueden introducir cañones de rociado u otro equipo de atomización adecuado en las cazoletas de recubrimiento para proporcionar patrones de spray que conducen al recubrimiento rápido y uniforme del lecho del comprimido. Normalmente, se introduce aire de secado calentado o frío sobre el lecho de comprimidos de manera continua o alterna con un ciclo de spray para acelerar el secado de la solución de recubrimiento de película.

La solución de recubrimiento se puede rociar usando sistemas de desplazamiento neumático positivo o bomba peristáltica en un ciclo de rociado-secado continuo o intermitente. El tipo particular de aplicación de spray se selecciona dependiendo de la eficacia de secado de la cazoleta de recubrimiento. En la mayoría de los casos, el material de recubrimiento se rocía hasta que los comprimidos están uniformemente recubiertos hasta el espesor

deseado y se alcanza el aspecto deseado de los comprimidos. Se pueden aplicar muchos tipos diferentes de recubrimiento tal como entéricos, recubrimiento de liberación lenta o recubrimiento de tipo que se disuelve rápidamente para comprimidos de acción rápida. Preferiblemente, se usan recubrimientos de tipo que se disuelve rápidamente para permitir una liberación más rápida de los principios activos, produciendo un inicio acelerado. El espesor del recubrimiento del polímero que forma película aplicado a un comprimido, por ejemplo, puede variar. Sin embargo, se prefiere que el espesor simule el aspecto, sensación (táctil y sensación en boca) y función de una cápsula de gelatina. Donde se desea liberación rápida o retrasada del/los agente(s) terapéutico(s), el experto en la materia reconocería fácilmente el tipo y espesor de película, si alguna, para usar basado en características tales como los niveles en sangre deseados del principio activo, velocidad de liberación, solubilidad del principio activo, y rendimiento deseado de la forma farmacéutica.

Un número de agentes formadores de película adecuados para uso en recubrir una forma farmacéutica final tal como comprimidos incluyen, por ejemplo, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (PHARMACOAT 606 6 cps), polivinilpirrolidona (povidona), etilcelulosa (ETHOCEL 10 cps), varios derivados de ácidos metacrílicos y ésteres de ácidos metacrílicos, acetato ftálico de celulosa y mezclas de los mismos.

El método de preparación y los excipientes o aditivos que se van a incorporar en la forma farmacéutica (tal como un comprimido o comprimido oblongo) se seleccionan para dar la formulación de comprimido las características físicas deseables mientras se permite la facilidad de fabricación (por ejemplo, la compresión rápida de comprimidos). Después de la fabricación, la forma farmacéutica preferiblemente debe tener un número de atributos adicionales, por ejemplo, para comprimidos, tales atributos incluyen aspecto, dureza, capacidad de disgregación y uniformidad, que están influidos tanto por el método de preparación como por los aditivos presentes en la formulación de comprimido.

Además, está indicado que los comprimidos u otras formas farmacéuticas de la invención deben retener su tamaño, forma, peso y color originales en condiciones de manejo y almacenamiento normales a lo largo de su periodo de validez. Por tanto, por ejemplo, excesivo polvo o partículas sólidas en el fondo del envase, grietas o astillas en el lado de un comprimido, o la aparición de cristales en la superficie de comprimidos o en las paredes del envase son indicativos de inestabilidad física de tabletas sin recubrir. Por tanto, el efecto de la agitación y vueltas leves, uniformes y reproducibles de los comprimidos se debe acometer para asegurar que los comprimidos tienen suficiente estabilidad física. La dureza de los comprimidos se puede determinar por ensayos de dureza comercialmente disponibles. Además, la disponibilidad *in vitro* de los principios activos no debe cambiar apreciablemente con el tiempo.

Los comprimidos, y otras formas farmacéuticas de las composiciones farmacéuticas de la presente invención, tal como grajeas, cápsulas, píldoras y gránulos, se pueden opcionalmente hacer muescas o preparar con recubrimientos y vainas, tal como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica.

En una forma de realización, es deseable usar un lubricante en una composición farmacéutica y formas posológicas de la invención que incluya un ARB que es poco soluble o insoluble en agua.

5.2.3.2 Formas farmacéuticas parenterales

Las formas farmacéuticas parenterales se pueden administrar a pacientes por varias vías incluyendo, pero no limitadas a, subcutánea, intravenosa (incluyendo inyección embolada), intramuscular e intraarterial. Puesto que su administración típicamente evita las defensas naturales de los pacientes contra contaminantes, las formas farmacéuticas parenterales son preferiblemente estériles o capaces de ser esterilizadas antes de la administración al paciente. Los ejemplos de las formas farmacéuticas parenterales incluyen, pero no están limitadas a, soluciones listas para inyección, productos secos listos para disolverse o suspenderse en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección, suspensiones listas para inyección, y emulsiones.

Los vehículos adecuados que se pueden usar para proporcionar formas farmacéuticas parenterales de la invención los conocen bien los expertos en la materia. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a: agua para inyección USP; vehículos acuosos tal como, pero no limitados a, inyección en cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro de sodio, e inyección de Ringer con lactato; vehículos miscibles con agua tal como, pero no limitados a, alcohol etílico, polietilenglicol, y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tal como, pero no limitados a, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

También se pueden incorporar compuestos que aumentan la solubilidad de uno o más de los principios activos divulgados en el presente documento (es decir, los compuestos de esta invención) en las formas farmacéuticas parenterales de la invención.

5.2.3.3 Formas farmacéuticas transdérmicas, tópicas y mucosales

Las formas farmacéuticas transdérmicas, tópicas y mucosales de la invención incluyen, pero no están limitadas a, soluciones oftálmicas, espráis, aerosoles, cremas, lociones, pomadas, geles, soluciones, emulsiones, suspensiones u otras formas conocidas para el experto en la materia. Véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 16ª y 18ª eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990); e *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*, 4ª ed., Lea & Febiger, Filadelfia (1985). Las formas farmacéuticas transdérmicas incluyen parches “de tipo depósito” o “de tipo matriz”, que se pueden aplicar a la piel y llevar durante un periodo de tiempo específico para permitir la penetración de una cantidad deseada de principios activos.

Los excipientes adecuados (por ejemplo, soportes y diluyentes) y otros materiales que se pueden usar para proporcionar formas farmacéuticas transdérmicas, tópicas y mucosales abarcadas por esta invención los conocen bien los expertos en las artes farmacéuticas, y dependen del tejido particular al que se aplicará una composición farmacéutica o forma posológica determinada.

Dependiendo del tejido específico que se va a tratar, se pueden usar componentes adicionales antes de, junto con, o posterior al tratamiento con los principios activos de la invención. Por ejemplo, se pueden usar potenciadores de penetración para ayudar a administrar los principios activos al tejido.

El pH de una composición farmacéutica o forma posológica, o del tejido al que la composición farmacéutica o forma posológica se aplica, también se puede ajustar para mejorar la administración de uno o más principios activos. Similarmente, la polaridad de un soporte solvente, su fuerza iónica, o toxicidad se pueden ajustar para mejorar la administración. También se pueden añadir compuestos tales como estearatos a las composiciones farmacéuticas o formas posológicas para alterar ventajosamente la hidrofiliidad o lipofiliidad de uno o más principios activos de modo que mejore la administración. En este sentido, los estearatos pueden servir como un vehículo lipídico para la formulación, como un agente emulsionante o tensioactivo, y como un agente potenciador de administración o potenciador de penetración. Se pueden usar diferentes formas cristalinas o amorfas de los principios activos para ajustar adicionalmente las propiedades de la composición resultante.

5.2.3.4 Composiciones con estabilidad aumentada

La idoneidad de un excipiente particular también puede depender de los principios activos específicos en la forma farmacéutica. Por ejemplo, la descomposición de algunos principios activos se puede acelerar por algunos excipientes tal como lactosa, o cuando se exponen a agua. Los principios activos que comprenden aminas primarias o secundarias son particularmente susceptibles a tal descomposición acelerada. Esta invención abarca composiciones farmacéuticas y formas posológicas que contienen poca, si alguna, lactosa u otros mono- o disacáridos. Como se usa en el presente documento, el término “sin lactosa” significa que la cantidad de lactosa presente, si hay alguna, es insuficiente para aumentar sustancialmente la velocidad de degradación de un principio activo.

Las composiciones sin lactosa de la invención pueden comprender excipientes que se conocen bien en la técnica y se enumeran, por ejemplo, en la *U.S. Pharmacopeia* (USP) 25—NF20 (2002). En general, las composiciones sin lactosa comprenden principios activos, un aglutinante/relleno, y un lubricante en cantidades farmacéuticamente compatibles y farmacéuticamente aceptables. Las formas farmacéuticas sin lactosa preferidas comprenden principios activos, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado y estearato de magnesio.

Esta invención abarca además composiciones farmacéuticas y formas posológicas anhidras que comprenden principios activos, puesto que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, la adición de agua (por ejemplo, al 5%) está ampliamente aceptada en las artes farmacéuticas como medio de simular almacenamiento a largo plazo para determinar características tales como vida útil o la estabilidad de formulaciones a lo largo del tiempo. Véase, por ejemplo, Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2ª ed., Marcel Dekker, Nueva York, NY, pp. 379-80 (1995). En efecto, el agua y el calor aceleran la descomposición de algunos compuestos. Por tanto, el efecto del agua en una formulación puede ser de gran significación puesto que la humedad y/o humedad del aire se encuentran comúnmente durante la fabricación, manejo, embalaje, almacenamiento, transporte y uso de las formulaciones.

Las composiciones farmacéuticas y formas posológicas anhidras de la invención se pueden preparar usando ingredientes anhidros o que contienen poca humedad y condiciones de baja humedad o baja humedad del aire. Las composiciones farmacéuticas y formas posológicas que comprenden lactosa y al menos un principio activo que comprende una amina primaria o secundaria son preferiblemente anhidras si se espera contacto sustancial con humedad y/o humedad del aire durante la fabricación, embalaje y/o almacenamiento.

Una composición farmacéutica anhidra se debe preparar y almacenar de modo que su naturaleza anhidra se mantenga. Según esto, las composiciones anhidras preferiblemente se emban usando materiales que se sabe previenen la exposición al agua de modo que se pueden incluir en kits de formulación adecuados. Los ejemplos de embalaje adecuado incluyen, pero no están limitados a, hojas de aluminio herméticamente selladas, plásticos, envases de dosis unitarias (por ejemplo, viales), blísteres, y embalajes entre dos hojas.

La invención abarca además composiciones farmacéuticas y formas posológicas que comprenden uno o más compuestos que reducen la velocidad por la que un principio activo se descompone. Tales compuestos, que se denominan en el presente documento "estabilizantes" incluyen, pero no están limitados a, antioxidantes tal como ácido ascórbico, reguladores de pH o tampones salinos.

Como las cantidades y tipos de excipientes, las cantidades y tipos específicos de los principios activos en una forma farmacéutica pueden diferenciarse en factores tales como, pero no limitados a, la vía por la que se va a administrar a pacientes.

5.2.3.5 Formas farmacéuticas de liberación retrasada

Los principios activos de la invención se pueden administrar por medio de liberación controlada o por dispositivos de administración que conocen bien los expertos en la materia. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a, los descritos en las patentes en EE UU No.: 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; y 4.008.719, 5.674.533, 5.059.595, 5.591.767, 5.120.548, 5.073.543, 5.639.476, 5.354.556, y 5.733.566. Tales formas farmacéuticas se pueden usar para proporcionar liberación lenta o controlada de uno o más principios activos usando, por ejemplo, hidropropilmetilcelulosa, eudragit L-100, cera carnauba, estearato de magnesio, metocel K4M CR, Surelease, Kollidon SR, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos multicapa, micropartículas, liposomas, microesferas, o una combinación de los mismos para proporcionar el perfil de liberación deseado en proporciones variables. Las formulaciones de liberación controlada adecuadas conocidas para los expertos en la materia, incluyendo las descritas en el presente documento, se pueden seleccionar fácilmente para uso con los compuestos de esta invención. Por tanto, la invención abarca formas posológicas unidosis para la administración oral tal como, pero no limitadas a, comprimidos, cápsulas, cápsulas de gelatina y comprimidos oblongos que se adaptan para liberación controlada.

Todos los productos farmacéuticos de liberación controlada tienen un fin común de mejorar la terapia farmacéutica sobre la alcanzada por sus equivalentes no controlados. Idealmente, el uso de una preparación de liberación controlada óptimamente diseñada en tratamiento médico se caracteriza por emplear un mínimo de sustancia farmacéutica para curar o controlar el estado en una mínima cantidad de tiempo. Las ventajas de las formulaciones de liberación controlada incluyen actividad extendida del fármaco, frecuencia de dosis reducida, y cumplimiento del paciente aumentado. Además, las formulaciones de liberación controlada se pueden usar para afectar el momento del inicio de la acción u otras características, tal como niveles en sangre del fármaco, y por tanto puede afectar la aparición de efectos secundarios (por ejemplo, adversos).

La mayoría de las formulaciones de liberación controlada se diseñan para liberar inicialmente una cantidad de fármaco (principio activo) que rápidamente produce el efecto terapéutico deseado, y liberar gradual y continuamente otras cantidades de fármaco para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico durante un periodo de tiempo extendido. Para mantener este nivel constante de fármaco en el cuerpo, el fármaco se debe liberar de la forma farmacéutica a una velocidad que sustituirá la cantidad del fármaco que se metaboliza y excreta del cuerpo. La liberación controlada de un principio activo se puede estimular por varias condiciones incluyendo, pero no limitado a, pH, temperatura, enzimas, agua u otras condiciones fisiológicas o compuestos. Ciertas formas de realización de la divulgación proporcionan formulaciones de liberación retrasada que comprenden (-)-O-desmetilvenlafaxina, incluyendo sales de la misma. En ciertas formas de realización, la formulación de liberación retrasada que comprende (-)-O-desmetilvenlafaxina, incluyendo sales de la misma, tiene un perfil de disolución ventajoso, por ejemplo, ralentizado de la (-)-O-desmetilvenlafaxina, incluyendo sales y derivados de la misma. En ciertas formas de realización, la formulación comprende los ingredientes descritos en la "formulación de premezcla" y "formulación final" proporcionadas en la sección de ejemplos, posteriormente.

5.2.3.6 Kits

En algunos casos, los principios activos de la invención preferiblemente no se administran a un paciente al mismo tiempo o por la misma vía de administración. Esta divulgación abarca kits que, cuando los usa el médico, pueden simplificar la administración de cantidades apropiadas de principios activos a un paciente.

Un kit típico de la invención comprende una forma posológica unidosis de los compuestos de esta invención, o una sal, profármaco, solvato, clatrato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, y una forma posológica unidosis de otro agente que se puede usar en combinación con los compuestos de esta invención. Los kits de la invención pueden comprender además dispositivos que se usan para administrar los principios activos. Los ejemplos de tales dispositivos incluyen, pero no están limitados a, jeringas, bolsas de goteo, parches, e inhaladores.

Los kits de la divulgación pueden comprender además vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden usar para administrar uno o más principios activos. Por ejemplo, si se proporciona un principio activo en una forma sólida que se debe reconstituir para la administración parenteral, el kit puede comprender un envase sellado de un vehículo adecuado en el que se puede disolver el principio activo para formar una solución estéril sin particulado que sea adecuada para la administración parenteral. Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente adecuados incluyen, pero no están limitados: agua para inyección USP; vehículos acuosos tal como, pero no limitados a, inyección de

cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro de sodio, e inyección de Ringer con lactato; vehículos miscibles con agua tal como, pero no limitados a, alcohol etílico, polietilenglicol, y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tal como, pero no limitados a, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

5.2.4 Uso

En ciertas formas de realización, utilizar (-)-O-desmetilvenlafaxina ópticamente pura o sustancialmente ópticamente pura o sales de la misma en el tratamiento, prevención y/o control de las afecciones descritas en el presente documento produce definiciones relacionadas con dosis más claras de eficacia, efectos adversos disminuidos, y según esto un índice terapéutico mejorado comparado con venlafaxina misma.

La presente invención proporciona el uso de una composición farmacéutica para la fabricación de un medicamento para tratar, prevenir o controlar una o más enfermedades, trastornos o afecciones administrando una dosis terapéutica y/o profiláctica de una forma sólida que comprende (-)-O-desmetilvenlafaxina según la reivindicación 1, es decir, una forma cristalina que comprende una sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina, a un sujeto, por ejemplo, un ser humano, en necesidad de tal tratamiento prevención y/o control, en donde dichas enfermedades, trastornos o afecciones incluyen, pero no están limitadas a, trastornos afectivos tal como depresión, trastornos bipolar y maníaco, trastorno de déficit de atención, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, trastornos de ansiedad, trastorno de angustia, trastorno de ansiedad social, trastorno de estrés postraumático, trastorno disfórico premenstrual, trastorno límite de la personalidad, fibromialgia, agorafobia, trastornos obsesivo compulsivo, anorexia y bulimia nerviosa, obesidad, ganancia de peso, síndrome de Gilles de la Tourette, Síndrome de Shy-Drager, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, epilepsia, narcolepsia, cesación tabáquica, drogadicción, disfunción sexual neuralmente mediada, dolor, incluyendo dolor crónico y neuropático, trastornos de la función cerebral, demencia senil, pérdida de memoria, amnesia/síndrome amnésico; trastornos de la consciencia, coma, trastornos del habla, síndrome de Lennox, autismo, síndrome hiperkinético, esquizofrenia, migrañas, obesidad y ganancia de peso, incontinencia, síndrome de fatiga crónica, apnea del sueño, síntomas vasomotores menopáusicos tal como sofocos, trastornos aliviados por la inhibición de la absorción de monoaminas neurales, trastornos relacionados, y los trastornos mentales descritos en American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4ª edición (DSM-IV).

La magnitud de una dosis profiláctica o terapéutica de (-)-O-desmetilvenlafaxina (en el presente documento también denominada un "principio activo"), en el tratamiento agudo o crónico de una enfermedad, variará con la gravedad de la afección que se va a tratar y la vía de administración. La dosis, y en ciertas formas de realización, la frecuencia de dosis, también variará según la edad, peso corporal, respuesta y los antecedentes médicos pasados del paciente individual. En ciertas formas de realización de la invención, el intervalo de dosis diaria recomendado para las afecciones descritas en el presente documento está en el intervalo desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 1000 mg al día. En ciertas formas de realización, la dosis diaria recomendada se da como una dosis única una vez al día, por ejemplo, por la mañana. En ciertas formas de realización, la dosis diaria recomendada se da como dosis divididas a lo largo del día tomada con comida. En ciertas formas de realización, un intervalo de dosis diaria es desde aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 500 mg al día. En ciertas formas de realización, un intervalo de dosis diaria es entre aproximadamente 75 mg y aproximadamente 300 mg al día. En ciertas formas de realización, un intervalo de dosis diaria es desde aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 200 mg al día. En ciertas formas de realización, un intervalo de dosis diaria es desde aproximadamente 25 mg hasta aproximadamente 250 mg al día. En el tratamiento del paciente, la terapia se debe iniciar a una dosis menor, tal vez de aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 75 mg, y aumentar si es necesario hasta aproximadamente 250 mg hasta aproximadamente 325 mg al día sea como dosis única o dosis divididas, dependiendo de la respuesta global del paciente. Si una dosis se aumenta, es preferible hacerlo en intervalos de aproximadamente 75 mg separados por al menos 4 días.

Debido a que la eliminación de (-)-O-desmetilvenlafaxina del torrente sanguíneo depende de la función renal y hepática, se recomienda que la dosis diaria total se reduzca en al menos el 50% en pacientes con alteración hepática moderada, y que se reduzca en el 25% en pacientes con alteración renal de leve a moderada. Para pacientes sometidos a hemodiálisis, se recomienda que la dosis diaria total se aplase hasta que el tratamiento de diálisis se complete. Porque se han descrito algunas reacciones adversas para pacientes que tomaron venlafaxina al mismo tiempo que, o poco después, un inhibidor de monoamina oxidasa, se recomienda que (-)-O-desmetilvenlafaxina no se administre a pacientes que toman actualmente tales inhibidores. En general, la administración concurrente de los compuestos de esta invención con otros fármacos, particularmente otros inhibidores de la absorción de serotonina, se debe hacer con cuidado. Véase, por ejemplo, von Moltke, *et al. Biol. Psychiat.*, 41:377-380 (1997); y Sinclair, *J. et al. Rev. Contemp. Pharmacother.*, 9:333-344 (1998).

Los varios términos "dicha cantidad es suficiente para aliviar el trastorno afectivo", "dicha cantidad es suficiente para aliviar depresión", "dicha cantidad es suficiente para aliviar un trastorno de déficit de atención", "dicha cantidad es suficiente para aliviar un trastorno obsesivo-compulsivo", dicha cantidad es suficiente para prevenir o aliviar drogadicción, "dicha cantidad es suficiente para prevenir o aliviar el síndrome premenstrual", dicha cantidad es

suficiente para prevenir o aliviar la ansiedad", "dicha cantidad es suficiente para prevenir o aliviar un trastorno alimenticio", "dicha cantidad es suficiente para prevenir o aliviar o prevenir migrañas", "dicha cantidad es suficiente para aliviar enfermedad de Parkinson", "dicha cantidad es suficiente para aliviar epilepsia", "dicha cantidad es suficiente para aliviar la obesidad o ganancia de peso", "dicha cantidad es suficiente para alcanzar pérdida de peso", "dicha cantidad es suficiente para producir reducción de peso en un ser humano", "dicha cantidad es suficiente para aliviar dolor", "dicha cantidad es suficiente para aliviar demencia", "dicha cantidad es suficiente para aliviar dichos trastornos aliviados por inhibición de la recaptación neuronal de monoaminas", "dicha cantidad es suficiente para aliviar trastornos de la función cerebral", "dicha cantidad es suficiente para aliviar un trastorno mental", en donde dichos trastornos se seleccionan del grupo que consiste en demencia senil, demencia tipo Alzheimer, pérdida de memoria, amnesia/síndrome amnésico, alteración de la consciencia, coma, disminución de la atención, trastornos del habla, enfermedad de Parkinson, síndrome de Lennox, autismo, síndrome hiperkinético, esquizofrenia, y enfermedades cerebrovasculares, tal como infarto cerebral, hemorragia cerebral, arterioesclerosis cerebral, trombosis venosa cerebral, lesiones en la cabeza, trastornos mentales incluyendo los descritos en *American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4ª edición (DSM-IV), y similares, "dicha cantidad es suficiente para tratar, prevenir o controlar incontinencia" en donde dicha incontinencia incluye pero no está limitada a incontinencia fecal, de estrés, urinaria, urinaria por ejercicio, imperiosa, refleja, pasiva y por rebosamiento, están abarcadas por las cantidades de dosis y plan de frecuencia de dosis descritas anteriormente. Similarmente, las cantidades suficientes para aliviar cada uno de los trastornos anteriores, pero insuficiente para producir efectos adversos asociados con venlafaxina también están abarcadas por las cantidades de dosis y plan de frecuencia de dosis descritas anteriormente.

La invención se define adicionalmente mediante referencia a los siguientes ejemplos no limitantes. Será aparente para los expertos en la materia que se pueden practicar muchas modificaciones, tanto a materiales como a métodos, sin separarse del fin e interés de esta invención.

6 Ejemplos

6.1 Materiales y procedimientos

Los reactivos y solventes usados posteriormente se pueden obtener de fuentes comerciales tal como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis., EE UU). Los análisis químicos rutinarios se realizaron usando RMN, MS y HPLC. Los picos de RMN significativos se tabulan por desplazamiento químico y se marcan con multiplicidad (s, singlete, d, doblete, t, triplete; q, cuartete; m, multiplete; br s, singlete amplio) y número de protones. Los datos de espectrometría de masas se proporcionan en relación a la masa del ion parental, M. Los datos de HPLC se proporcionan como un porcentaje de pureza.

Los datos de difracción de polvo de rayos X (XRPD) se obtuvieron por uno de los dos métodos siguientes. En ciertos experimentos, los análisis de XRPD se realizaron usando un difractómetro Inel XRG-3000 equipado con un detector CPS (sensible a posición curvada) con un intervalo de 2θ de 120° . Los datos en tiempo real se recogieron usando radiación de Cu-K α empezando a aproximadamente $2,5^\circ 2\theta$ a una resolución de $0,03^\circ 2\theta$. El voltaje y amperaje del tubo se ajustaron a 40 kV y 30 mA, respectivamente. La hendidura se ajustó a 5 mm por 130 o 160 μ m. Las muestras se prepararon para análisis empaquetándolas en capilares de vidrio de paredes finas. Cada capilar se montó en una cabeza de goniómetro que se sigue para permitir la rotación del capilar durante la adquisición de los datos. Las muestras se analizaron durante cinco a diez minutos. La calibración del instrumento se realizó usando un estándar de referencia de silicio.

En otros experimentos, los análisis de XRPD se realizaron usando un difractómetro de polvo de rayos X Shimadzu XRD-6000 usando radiación de Cu-K α . El instrumento está equipado con un tubo de rayos X de foco largo fino. El voltaje y amperaje del tubo se ajustaron a 40 kV y 40 mA, respectivamente. Las hendiduras de divergencia y dispersión se ajustaron a 1° y la hendidura receptora se ajustó a 0,15 mm. La radiación difractada se detectó por un detector de centelleo de NaI. Se usó un barrido continuo θ - 2θ a $3^\circ/\text{min}$ (paso de $0,4^\circ/0,02^\circ$) desde $2,5^\circ$ a $40^\circ 2\theta$. Se analizó un estándar de silicio para comprobar el alineamiento del instrumento. Los datos se recogieron y analizaron usando XRD-6000 v. 4.1. Las muestras se prepararon para análisis colocándolas en un soporte de muestra de silicio.

En formas de realización particulares, el error experimental asociado con una posición de pico de XRPD medido es aproximadamente $\pm 0,1^\circ 2\theta$.

Se realizó DSC usando un calorímetro diferencial de barrido TA Instruments 2920. La muestra se colocó en un plato de DSC de aluminio, y el peso se registró con precisión. El plato se cubrió con una tapa y después se plegó, a menos que se indique de otra manera. La célula de muestra se equilibró a 25°C y se calentó con purga de nitrógeno a una velocidad de $10^\circ\text{C}/\text{min}$, hasta una temperatura final de 350°C . Se usó metal indio como el estándar de calibración.

Los datos de DSC modulada (MDSC) se obtuvieron en un calorímetro diferencial de barrido TA Instruments 2920 equipado con un sistema de enfriamiento refrigerado (RCS). la muestra se colocó en un plato de DSC de aluminio, y

el peso se registró con precisión. El plato se cubrió con una tapa y después se plegó. Los datos de MDSC se obtuvieron usando una amplitud de modulación de $\pm 0,80^{\circ}\text{C}$ y un periodo de 60 segundos con una velocidad de calentamiento subyacente de $2^{\circ}\text{C}/\text{min}$ desde -20 a 120°C . La temperatura y la capacidad de calor se calibraron usando metal indio y zafiro como los estándares de calibración, respectivamente. La temperatura de transición vítrea descrita se obtuvo de semialtura/inflexión del cambio de paso en el flujo de calor reversible frente a curva de temperatura.

Los análisis de TGA se realizaron usando un analizador termogravimétrico TA Instruments 2950. Cada muestra se colocó en un plato de muestra de aluminio y se insertó en el horno de TGA. Las condiciones del análisis termogravimétrico rutinario implicaban equilibrar el horno a 25°C , seguido por calentar con nitrógeno a una velocidad de $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ hasta una temperatura final de 350°C . Se hicieron modificaciones a este procedimiento en casos que implicaban análisis no rutinarios, tal como no equilibrar antes de calentar, calentar a diferentes velocidades y calentar a temperaturas por debajo de 350°C . Se usó níquel y Alumel™ como estándares de calibración.

La microscopía de platina caliente se realizó usando una platina caliente de Linkam (modelo FTIR 600) montada en un microscopio Leica DM LP. Las muestras se observaron usando un objetivo 20x y una placa lambda con polarizadores cruzados. Las muestras se colocaron en un cubreobjetos, y otro cubreobjetos se colocó después sobre la muestra. Cada muestra se observó visualmente según se calentaba la platina. Se capturaron imágenes usando una cámara digital de color SPOT Insight™ con software SPOT v. 3.5.8. La platina caliente se calibró usando estándares de punto de fusión USP.

Los análisis de TG-IR se adquirieron en un analizador de TGA TA Instruments 2050 con interfaz a un espectrofotómetro de FT-IR Magna 560® (Thermo Nicolet) equipado con una fuente de IR medio/lejano Ever-Glo, un divisor de haz de bromuro de potasio (KBr), y un detector de sulfato de triglicina deuterado (DTGS). El instrumento de TGA se operó bajo un flujo de helio a 90 y 10 cc/min para la purga y equilibrio, respectivamente. Cada muestra se colocó en un plato de muestra de platino, se insertó en el horno de TGA, se pesó de forma precisa por el instrumento, y el horno se calentó desde 20°C a 200 o 250°C a una velocidad de $20^{\circ}\text{C}/\text{min}$. El instrumento de TGA se inició primero, inmediatamente seguido por el instrumento de FT-IR. Cada espectro de IR representa 32 barridos co-añadidos recogidos a una resolución espectral de 4 cm^{-1} . Se recogió un barrido de fondo antes de empezar el experimento. La calibración de la longitud de onda se realizó usando poliestireno. Los estándares de calibración de TGA fueron níquel y Alumel™. Se identificaron volátiles de una búsqueda de la biblioteca espectral High Resolution Nicolet TGA Vapor Phase.

Los datos de sorción/desorción de humedad se recogieron en un analizador de sorción de vapor VTI SGA-100. Los datos de sorción y desorción se recogieron en un intervalo de humedad relativa (HR) del 5% al 95% a intervalos de HR del 10% con una purga de nitrógeno. Para algunas muestras, se añadió un paso a HR al 90% al ciclo de sorción. Las muestras no se secaron antes del análisis. Los criterios de equilibrio usados para el análisis eran menos del 0,0100% de cambio en peso en 5 minutos, con un tiempo de equilibrio máximo de 3 horas si el criterio del peso no se cumplía. Los datos no se corrigieron para el contenido inicial de humedad de las muestras. Se usaron NaCl y PVP como estándares de calibración.

Los espectros de IR se adquirieron en un espectrofotómetro de FT-IR Magna 860® (Thermo Nicolet) equipado con una fuente de IR medio/lejano Ever-Glo, un divisor de haz de bromuro de potasio (KBr) de intervalo extendido, y un detector de sulfato de triglicina deuterado (DTGS). Se usó un accesorio de reflectancia total atenuada (ATR) (el Thunderdome™, ThermoSpectra-Tech), con un cristal de germanio (Ge) para la adquisición de datos. Cada espectro representa 256 barridos co-añadidos recogidos a una resolución espectral de 4 cm^{-1} . Se adquirió un conjunto de datos de fondo con aire. Se adquirió un espectro Log 1/R (R = reflectancia) tomando una proporción de estos dos conjuntos de datos uno frente otro. La calibración de la longitud de onda se realizó usando poliestireno.

En ciertos experimentos, los espectros de FT-Raman se adquirieron en un módulo accesorio Raman con interfaz a un espectrofotómetro de FT-IR Magna 860® (Thermo Nicolet). Este módulo usó una longitud de onda de excitación de 1064 nm y un detector de arsenuro de indio galio (InGaAs). Se usó una potencia laser de Nd:YVO₄ de aproximadamente 0,7 W para irradiar la muestra. Las muestras se prepararon para análisis colocando el material en un tubo o capilar de vidrio, que después se colocó en un soporte de tubo o capilar recubierto de oro en el accesorio. Se recogieron un total de 256 barridos de muestra a una resolución espectral de 4 cm^{-1} , usando apodización Happ-Genzel. La calibración de la longitud de onda se realizó usando azufre y ciclohexano.

En otros experimentos, los espectros de FT-Raman se adquirieron en un espectrómetro FT-Raman 960 (Thermo Nicolet). Este módulo usó una longitud de onda de excitación de 1064 nm y un detector de arsenuro de indio galio (InGaAs). Se usó una potencia laser de Nd:YVO₄ de aproximadamente 1 W para irradiar la muestra. Las muestras se prepararon para análisis colocando el material en un tubo o capilar de vidrio, que después se colocó en un soporte de tubo o capilar recubierto de oro en el accesorio. Se recogieron un total de 256 barridos de muestra a una resolución espectral de 4 cm^{-1} , usando apodización Happ-Genzel. La calibración de la longitud de onda se realizó usando azufre y ciclohexano.

El análisis coulombimétrico de Karl Fisher (KF) para la determinación de agua se realizó usando un titulador de Karl Fisher Mettler Toledo DL39. Se colocaron aproximadamente 14-32 mg de muestra en el recipiente de titulación KF que contenía Hydranal-Coulomat AD y se mezcló durante 60 segundos para asegurar disolución. La muestra se tituló después por medio de un electrodo generador que produce yodo por oxidación electroquímica: $2I^- \Rightarrow I_2 + 2e^-$. Se obtuvieron tres replicados para asegurar reproducibilidad.

6.2 Ejemplo 1: Síntesis

Se usaron tres métodos sintéticos diferentes para obtener compuestos de esta invención. Un primer método comprende el aislamiento de (-)-venlafaxina, seguido por la desmetilación selectiva. Un segundo método comprende separar una mezcla racémica de (±)-O-desmetilvenlafaxina en sus componentes ópticamente puros. Un tercer método comprende sintetizar (±)-O-bencil-O-desmetilvenlafaxina, separando los componentes ópticamente puros resultantes, y desbencilando dichos componentes.

6.2.1 Síntesis y resolución de venlafaxina

6.2.1.1 1-[Ciano-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol

Una solución de 4-metoxibencilnitrilo (53,5 g, 0,36 mol) en 400 ml de THF se enfrió a -78°C , seguido por adición lenta de una solución 2,0 M en THF de diisopropilamida de litio (200 ml, 0,40 mol) manteniendo la temperatura de reacción por debajo de -65°C . La reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos. Se añadió ciclohexanona (39,5 g, 0,40 mol) a una velocidad tal que la temperatura de reacción no suba por encima de -65°C . Después de la adición la reacción se agitó a -78°C durante 2 horas, se echó en 1 L de NH_4Cl acuoso saturado que contenía hielo. La mezcla se agitó durante 15 minutos y se extrajo con acetato de etilo (4×200 ml). La fase combinada de acetato de etilo se lavó con agua (3×100 ml), salmuera (1×100 ml) y se secó (Na_2SO_4). El acetato de etilo se evaporó al vacío para dar un sólido incoloro que se trituró con hexano. El precipitado se filtró, se lavó con hexano, y se secó al vacío para dar un sólido incoloro (72,0 g, rendimiento del 80,7%). ^1H (CDCl_3): 7,30 y 6,90 (q, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,75 (s, 1H), 1,55 (m, 10H); ^{13}C (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

Un matraz de 3 L de tres cuellos equipado con un agitador mecánico y un termopar se cargó con 1-[ciano-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol (40,0 g, 0,16 mol) y 1 L de metanol. A la solución agitada resultante se añadió cloruro de cobalto (42,4 g, 0,32 mol) y la reacción se agitó hasta que se obtuvo una solución azul oscuro transparente. Se añadió borohidruro de sodio (62,0 g, 1,63 mol) en lotes pequeños manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 35°C . Se formó un precipitado negro oscuro junto con producción vigorosa de gas tan pronto como se añadió el borohidruro de sodio. Después de terminar la adición, la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El examen por TLC indicó la desaparición completa del material de partida. La reacción se enfrió en hielo/agua y se añadió lentamente 1 L de HCl 3 N. La temperatura de reacción se mantuvo por debajo de 25°C . La reacción se agitó durante 30 minutos después de terminar la adición. Aún se observó una pequeña cantidad de precipitado negro. Se eliminó el metanol al vacío seguido por extracción de la fase acuosa con acetato de etilo (3×300 ml). La fase acuosa se enfrió en hielo/agua y se basificó (papel pH) por la adición lenta de NH_4OH concentrado (aprox. 600 ml). La temperatura de reacción se mantuvo por debajo de 25°C . La reacción se extrajo con acetato de etilo (4×200 ml). La fase combinada de acetato de etilo se lavó con agua (3×100 ml), salmuera (1×100 ml) y se secó (Na_2SO_4). El acetato de etilo se evaporó al vacío para dar goma amarilla (34,0 g, rendimiento del 83,6%). ^1H (CDCl_3): 7,20 y 6,85 (q, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,20 (m, 2H), 2,70 (t, 3H), 2,35 (s a, 3H), 1,40 (m, 10H); ^{13}C (CDCl_3): 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

Se disolvió 1-[2-amino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol (33,0 g, 0,13 mol) en ácido fórmico al 88% (66,0 g, 55 ml, 1,43 mol) y agua (330 ml) seguido por adición de formaldehído acuoso al 37% (44,4 g, 41 ml, 1,48 mol). La solución resultante se sometió a reflujo durante 20 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a 150 ml, se ajustó a pH 2,0 con HCl 3 N, y se extrajo con acetato de etilo (aprox. 6×50 ml) hasta que la impureza rosa se eliminó. La fase acuosa se enfrió en hielo/agua y se basificó mediante la adición lenta de NaOH al 50%. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3×75 ml). La fase combinada de acetato de etilo se lavó con agua (3×25 ml), salmuera (1×25 ml) y se secó (Na_2SO_4). El acetato de etilo se evaporó al vacío para dar goma amarilla que se volvió lentamente un sólido amarillo pálido (34,0 g, rendimiento del 92,6%). ^1H (CDCl_3): 7,05 y 6,80 (q, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,30 (t, 1H), 2,95 (dd, 1H), 2,35 (s, 6 H), 2,30 (dd, 1H), 1,30 (m, 10H); ^{13}C (CDCl_3): 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+).

6.2.1.4 Sales tartrato de venlafaxina

Se preparó clorhidrato de venlafaxina a partir de venlafaxina base libre mediante la adición de ácido clorhídrico en un solvente apropiado según la patente en EE UU # 4535186.

Una mezcla de 2,50 kg de clorhidrato de 1-(2-(dimetilamino)-1-(4-metoxifenil)etil)cilcohexanol, 16,8 kg de acetato de etilo y 14,0 kg de NaOH 1 M (ac) se agitó durante 15 minutos. La agitación se paró y la capa inferior se eliminó. La fase orgánica se lavó dos veces con 3,5 kg de agua. Se añadieron 2,4 kg de metanol y 1,78 kg de ácido di-p-toluoil-D-tartárico en 7,9 kg de acetato de etilo. La mezcla se agitó a reflujo (~65°C) durante 15 minutos y se enfrió a 55°C. La solución se sembró con 43 g de sal del ácido (R)-1-(2-(dimetilamino)-1-(4-metoxifenil)etil)cilcohexanol-hemi-D-di-p-toluoiltartárico en 0,750 kg de acetato de etilo. La suspensión se envejeció a 55°C durante 15 minutos, se enfrió a 30°C durante 110 minutos. La mezcla se enfrió después a 0°C durante 1 hora y se filtró. La torta se lavó dos veces con una mezcla de 0,23 kg de metanol y 2,3 kg de acetato de etilo y se secó al vacío a 40-50°C para dar 1,53 kg de sal del ácido (R)-1-(2-(dimetilamino)-1-(4-metoxifenil)etil)cilcohexanol-hemi-D-di-p-toluoiltartárico (99,1% ee). ¹H RMN (DMSO-D₆): 0,80 - 1,6 (m, 10H), 2,35 (s, 9H), 2,86 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 5,62 (s, 2H), 6,81 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,12 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,31 (d, 4H, J = 8,3 Hz), 7,85 (d, 4H, J = 8,3 Hz).

6.2.1.5 (-)-Venlafaxina

Se añadieron 50 ml de NaOH 2 N fría a la sal di-p-toluoil-D-tartrato de (R)-(-)-venlafaxina (5,3 g, 8,0 mmol) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3×100 ml). La fase combinada de acetato de etilo se lavó con NaOH 2 N fría (1×25 ml) y agua hasta que el lavado acuoso fue neutro. La fase de acetato de etilo se secó (Na₂SO₄), el acetato de etilo se evaporó para dar (-)-venlafaxina como un sólido incoloro (2,2 g, rendimiento cuantitativo), e.e. (HPLC): >99,95. Datos de ¹H, ¹³C y MS como en (±)-venlafaxina.

6.2.2 Síntesis y resolución de (-)-O-desmetilvenlafaxina

6.2.2.1 (±)-O-desmetilvenlafaxina

Una solución de difenilfosfina (3,0 g, 16,1 mmol) en 20 ml de THF se enfrió a -10°C seguido por la adición lenta de una solución 1,6 M en THF de n-BuLi (12,7 ml, 20,2 mmol) a una velocidad tal que la temperatura de reacción no subiera por encima de 0°C. La reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. Una solución de (±)-venlafaxina (1,0 g, 3,6 mmol) en 10 ml de THF se añadió lentamente a 0°C. La reacción se agitó a 0°C durante 15 minutos y se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Después se sometió a reflujo durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se echó lentamente en 30 ml de HCl 3 N frío manteniendo la temperatura por debajo de 15°C. Después de agitar durante 10 minutos, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3×30 ml). La fase acuosa se ajustó a pH 6,8-6,9 mediante la adición lenta de NaHCO₃ sólido. Se saturó después añadiendo NaCl y se extrajo con acetato de etilo (6×30 ml). La fase combinada de acetato de etilo se secó (Na₂SO₄), el acetato de etilo se evaporó al vacío para dar un sólido incoloro. El sólido se trituró con acetato de etilo frío, se filtró, se lavó con acetato de etilo frío para dar un sólido incoloro (0,700 g, rendimiento del 73,8%). ¹H (DMSO, d₆): 9,30 (br s, 1H); 7,10 y 6,80 (q, 4H), 5,60 (s, 1H), 3,15 (dd, 1H), 2,88 (t, 1H), 2,50 (dd, 1H), 2,30 (s, 6H), 1,35 (m, 10H); ¹³C (DMSO, d₆): 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, M+1).

6.2.2.2 (-)-O-desmetilvenlafaxina

Se preparó (-)-O-desmetilvenlafaxina a partir de (-)-venlafaxina siguiendo el procedimiento descrito anteriormente. (-)-O-desmetilvenlafaxina: sólido incoloro; [α]_D = -35,2 (c=0,25, EtOH), % de pureza (HPLC): >99% e.e. (HPLC): >99%. Datos de ¹H, ¹³C y MS como en (±)-O-desmetilvenlafaxina.

6.2.2.3 (-)-O-desmetilvenlafaxina directamente de venlafaxina DTTA

También se puede preparar (-)-O-desmetilvenlafaxina directamente de la sal hemi-DTTA de (-)-venlafaxina siguiendo el procedimiento descrito posteriormente.

6.2.2.4 (-)-Venlafaxina

Una mezcla de 1,95 kg de la sal del ácido (R)-1-(2-(dimetilamino)-1-(4-metoxifenil)etil)cilcohexanol-hemi-D-di-p-toluoiltartárico, 12,03 kg de MTBE y 5,85 kg de NaOH (ac) 1 M se agitó durante 15 min. La agitación se paró y la fase inferior se eliminó. La fase orgánica se lavó dos veces con 5,46 kg de agua. La fase orgánica se concentró a 5 L. Se añadieron 3,90 kg de tetrahidrofurano anhidro y la mezcla se destiló a un volumen de 4,5 L para dar (-)-venlafaxina como una solución en THF.

Se generó una solución de difenilfosfuro de litio añadiendo 6,2 kg de n-butilitio, 1,6 M (15% en peso) a una mezcla de 22,9 kg de tetrahidrofurano y 2,2 kg de difenilfosfina. La solución en THF de (-)-venlafaxina se añadió al difenilfosfuro de litio. La mezcla se agitó a 50°C y se mantuvo hasta que la reacción se completa (aproximadamente 24 h). La mezcla se enfrió a 22°C, se añadieron 11,95 kg de agua DI y 3,94 kg de HCl 6 N. La mezcla se agitó durante 15 minutos, la agitación se paró y la fase superior orgánica se eliminó y desechó. La fase acuosa se lavó dos veces con 7,98 kg de cloruro de metileno. El pH de la fase acuosa se ajustó a 9,5 usando hidróxido de amonio concentrado. Y se añadieron 19,4 kg de 2-metiltetrahidrofurano. La mezcla se calentó a 65°C y la fase acuosa se eliminó. La fase orgánica se lavó a 65°C con 8 kg de agua y el orgánico se concentró a 4,5 L. Se añadieron 14,3 kg

de acetato de etilo y la mezcla se agitó a 45-55°C durante 30 minutos. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. La suspensión se filtró y la torta se lavó dos veces con 2,8 kg de acetato de etilo. El sólido se secó al vacío (>28 in Hg) a 40-50°C para dar 0,903 kg de (R)-O-desmetil-1-(2-(dimetilamino)-1-(4-hidroxifenil)etil)ciclohexanol (99,3% ee).

¹H RMN (DMSO-d₆): 0,80-1,8 (m, 10H), 2,15 (s, 6H), 2,37 (dd, 1H, J = 12,5, 6,5), 2,73 (dd, 1H, J = 8,5, 6,5 Hz), 2,99 (dd, 1H, J = 12,5, 8,5), 5,42 (s a 1H), 6,65 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 6,97 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 9,16 (s a, 1H).

6.2.2.5 Sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina

Se cargaron 80,4 g de (R)-O-desmetil-1-(2-(dimetilamino)-1-(4-hidroxifenil)etil)ciclohexanol en un matraz de 1 L de fondo redondeado equipado con un agitador mecánico superior. Se añadieron 326,0 g de metanol y 80,3 g de una solución acuosa al 15% p/p de ácido clorhídrico. La solución se agitó a 20°C durante 15 minutos y se añadieron a 1.797 g de metil tert-butil éter (MTBE) calentado (40°C). La mezcla se agitó a 40°C durante 20 minutos y se enfrió a 20°C. La mezcla se agitó a 20°C durante 1 hora y se sembró con 1,6 g de semillas de clorhidrato de (R)-O-desmetil-1-(2-(dimetilamino)-1-(4-hidroxifenil)etil)ciclohexanol monohidrato como una suspensión en 21 ml de MTBE. El contenido del matraz de 5 L se mezcló a 20°C durante 2 horas para formar una suspensión. Se añadieron 1,6 L de MTBE al matraz de 5 L y se agitó a 20°C durante 2 horas. La mezcla se filtró en un embudo sinterizado medio para aislar el producto y la torta se lavó dos veces (2 x 241,0 g) con MTBE. La torta del filtro se secó al vacío en un embudo sinterizado medio durante 1 hora para dar 86,3 g de clorhidrato (R)-O-desmetil-1-(2-(dimetilamino)-1-(4-metoxifenil)etil)ciclohexanol monohidrato. ¹H RMN (DMSO-d₆): 0,80 - 1,70 (10H, m), 2,60 (3H, s), 2,64 (3H, s), 3,00 (1H, dd, J = 9,3, 3,7 Hz), 3,46 (1H, t a), 3,63 (1H, d a), 4,52 (1H, s), 6,75 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,11 (2H, d, J = 8,3 Hz), 9,43 (1H, s a), 9,50 (1H, s).

6.2.3 Resolución de (-)-O-desmetilvenlafaxina

Se sintetizó (-)-O-desmetilvenlafaxina mediante resolución de (±)-O-desmetilvenlafaxina.

Se cargaron 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 y 1,05 g de agua en un matraz de 25 ml. La mezcla se agitó a 75°C durante 30 min y se enfrió a temperatura ambiente. El sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con etanol. El sólido se secó para dar 790 mg de sal del ácido (R)-1-fenil-1-ciclohexil-1-hidroxiacético de (R)-1-(2-(dimetilamino)-1-(4-hidroxifenil)etil)ciclohexanol (99,42%, ee). ¹H RMN (CDCl₃): 4.

6.2.3.1 Sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina

Se disolvió la sal del ácido (R)-1-fenil-1-ciclohexil-1-hidroxiacético de (R)-1-(2-(dimetilamino)-1-(4-hidroxifenil)etil)ciclohexanol (2,0 g, 4 mmol) en metanol (5,4 ml) y HCl al 15% (p/p) en agua (1,05 g). La solución metanol/ácido clorhídrico se añadió con agitación a metil tert-butil éter (MTBE) (32 ml) a 35-40°C. Después de la adición de la solución metanol/ácido clorhídrico la mezcla se agitó a 35-40°C durante 60 min y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se sembró con (-)-O-desmetilvenlafaxina monohidrato y se agitó a 20°C durante 3 horas. El sólido se recogió por filtración y se lavó con MTBE (20 ml). El sólido se secó para dar 730 mg de clorhidrato de 1-(2-(dimetilamino)-1-(4-hidroxifenil)etil)ciclohexanol. El sólido se analizó (agua al 5,49%, impurezas <0,05%, DSC 101,38), ¹H RMN (DMSO-d₆): 0,80 - 1,70 (10H, m), 2,60 (3H, s), 2,64 (3H, s), 3,00 (1H, dd, J = 9,3, 3,7 Hz), 3,46 (1H, t a), 3,63 (1H, d a), 4,52 (1H, s), 6,75 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,11 (2H, d, J = 8,3 Hz), 9,43 (1H, s a), 9,50 (1H, s).

Se hace ácido (R)-1-fenil-1-ciclohexil-1-hidroxiacético según el procedimiento esbozado en Tetrahedron: Asymmetry 14 (2003) 3593, que se incorpora la presente documento por referencia.

6.2.4 Síntesis y resolución de O-bencil-O-desmetilvenlafaxina

Se preparó (-)-O-desmetilvenlafaxina sintetizando y resolviendo (±)-O-desmetilvenlafaxina.

6.2.4.1 (±)-O-Bencil-O-desmetilvenlafaxina

En ciertas formas de realización, se empleó el siguiente procedimiento. Se cargaron 150 g de 2-(4-benciloxi)fenil)-N,N-dimetilacetamida, 945 g (1062 ml) de THF en un reactor revestido de 5 L. Se añadieron 550 ml de cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en tetrahidrofurano) y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadieron 115 g de ciclohexanona al reactor y se mezcló durante 1 h. Se añadieron 360 g de RedAl (hidruro de sodio bis(2-metoxietoxi)aluminio al 65% p/p en tolueno) al reactor y se agitó durante 16 h. Cuando la reacción se completó la mezcla se añadió a 2005 g de ácido cítrico acuoso al 22% p/p. Se cargaron 420 g (600 ml) de heptano en el reactor y se agitó durante 15 min. La agitación se paró y la fase superior se eliminó. Se añadieron 250 g de NaOH al 50% para ajustar el pH a 9-10, seguido por agitación. Se añadieron 1114 g (1500 ml) de MTBE al reactor. La mezcla se calentó a 45 ± 5°C para disolver los sólidos. La agitación se paró y la fase inferior se eliminó. La fase orgánica se lavó dos veces con 750 g de agua a 45°C. Se eliminaron 750 ml de MTBE por destilación y se añadieron 750 ml de metanol. Se eliminaron aproximadamente 750 ml de MTBE/metanol por destilación y se añadieron 300 g de metanol y 300 g de agua. La suspensión se enfrió a 0°C y se agitó durante 30 min. La suspensión se filtró y el sólido se lavó

con 375 g de (metanol:agua 4:1). El sólido se secó para dar 161 g de 1-(2-(dimetilamino)-1-(4-benciloxifenil)etil)ciclohexanol.

En ciertas formas de realización, se empleó el siguiente procedimiento. A un reactor de 200 galones se cargaron 22,98 kg de 2-(4-benciloxi)fenil)-N,N-dimetilacetamida, y 145,1 kg de THF. Con agitación, la temperatura se ajustó de 5°C a 10°C. Al reactor se cargaron 82,9 kg de cloruro de isopropilmagnesio, 2,0 M en THF, al tiempo que se mantenía la temperatura entre 5°C a 35°C. Las líneas se enjuagaron con 2,78 kg de THF. El contenido se agitó durante 61 minutos de 10°C a 20°C. Al reactor se añadieron 9,31 kg de ciclohexanona mientras se mantenía la temperatura entre 5°C a 35°C. Las líneas se enjuagaron con 2,77 kg de THF. La temperatura se ajustó de 15°C a 25°C y el contenido se agitó durante 17 minutos a este intervalo de temperatura después de lo cual la reacción se completó. Al reactor se cargaron 55,8 kg de hidruro de sodio bis(2-metoxietoxi)aluminio (al 65% en peso en tolueno) mientras se mantenía la temperatura de 15°C a 35°C. El contenido se agitó durante 10 h (<3% del material de partida permanecía). La mezcla de reacción se añadió a 334,1 kg de solución de ácido cítrico al 22% enfriada de 0°C a 2°C. Se añadieron THF (22,9 kg) y n-heptano (63,3 kg) a la reacción. La mezcla se agitó durante 15 minutos después la agitación se paró y se dejó que se separaran las fases. El reactor se cargó con 169,9 kg de MTBE y la temperatura se ajustó a 40-50°C. El contenido se agitó durante 14 minutos y la agitación se paró para dejar que las fases se separaran durante 15 minutos. La fase acuosa se eliminó y se añadieron 115 L de agua purificada USP. La temperatura se ajustó de 40°C a 50°C. El contenido se agitó durante 15 minutos y la agitación se paró para dejar que las fases se separaran durante 13 minutos. La fase acuosa del fondo se eliminó. El reactor se cargó con 115 L de agua purificada USP y la temperatura se ajustó de 40°C a 50°C. El contenido se agitó durante 15 minutos y la agitación se paró para dejar que las fases se separaran. La fase acuosa del fondo se eliminó. La solución se destiló al vacío a un volumen final de 188 L. Al reactor se cargaron 115,2 kg de metanol y la solución se destiló al vacío a un volumen final de 131 L. Al reactor se cargaron 46,0 kg de metanol y 57 L de agua purificada USP. La temperatura se ajustó a 0°C. La suspensión se agitó durante 41 minutos de -5°C a 5°C y la mezcla se filtró. La torta se lavó con 46,2 kg de metanol y 11,6 kg de agua purificada USP (enfriada de -5°C a 5°C). La torta húmeda (30,66 kg) se secó a 40-50°C para dar 24,47 kg de 1-(2-(dimetilamino)-1-(4-benciloxifenil)etil)ciclohexanol.

6.2.4.2 Sal hemi-D-DTTA de (-)-O-bencil-O-desmetilvenlafaxina

En ciertas formas de realización, se empleó el siguiente procedimiento. Se añadieron 160 g de 1-(2-(dimetilamino)-1-(4-benciloxifenil)etil)ciclohexanol, 100 g de ácido D-di-p-toluoiltartárico, 1,6 L de acetona, 150 g de agua a un reactor de 5 L y se calentó a 50°C. La mezcla se agitó a 50°C durante 15 minutos y se enfrió a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 120 minutos y se filtró. La torta se lavó con 600 ml de acetona y se secó al vacío a 40-50°C para dar 114,3 g de sal del ácido (R)-1-(2-(dimetilamino)-1-(4-benciloxifenil)etil)ciclohexanol-di-p-toluoil-D-tartárico.

En ciertas formas de realización, se empleó el siguiente procedimiento. A un reactor se cargaron 60,64 kg de 1-(2-(dimetilamino)-1-(4-benciloxifenil)etil)ciclohexanol, 42,01 kg de ácido D-di-p-toluoiltartárico, 512,7 kg de acetona, y 61 L de agua purificada USP. La temperatura se ajustó de 50°C a 55°C, y los contenidos se agitaron a este intervalo de temperatura durante 16 minutos. La mezcla se enfrió a 36°C y se agitó a 36°C durante un periodo de 35 minutos. La mezcla se enfrió de -2°C a 2°C durante 105 minutos y se agitó durante 122 minutos. La mezcla se filtró y la torta se lavó dos veces con acetona (122,0 kg y 121,8 kg), se enfrió de -5°C a 5°C. La torta húmeda (47,06 kg) se secó a 40-50°C para dar 41,50 kg de sal del ácido (R)-1-(2-(dimetilamino)-1-(4-benciloxifenil)etil)ciclohexanol-di-p-toluoil-D-tartárico.

6.2.4.3 (-)-O-Bencil-O-desmetilvenlafaxina

En ciertas formas de realización, se empleó el siguiente procedimiento. Se cargó un matraz de 5 L con 190 g de sal del ácido (R)-1-(2-(dimetilamino)-1-(4-benciloxifenil)etil)ciclohexanol-D-di-p-toluoiltartárico, 703 g de MTBE y 870 g de NaOH 1 N. La mezcla se agitó a 45°C, el acuoso se eliminó y la fase orgánica se lavó con agua (475 g x 2). La fase de MTBE se destiló a 450 ml, se añadieron 703 g de metanol y la mezcla se destiló a 450 ml. La suspensión se diluyó con 435 ml de metanol/agua para dar después de secar 112 g de (R)-1-(2-(dimetilamino)-1-(4-benciloxifenil)etil)ciclohexanol. ¹H RMN (DMSO-d₆): 0,8 - 1,6 (10H, m), 2,12 (6H, s), 2,41 (1H, dd, J = 6,9, 12,3 Hz), 2,77 (1H, t, J = 6,9 Hz), 2,94 (1H, dd, J = 7,9, 12,3 Hz), 5,05 (2H, s), 5,23 (1H, s), 6,89 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,11 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,3-7,5 (5H, m).

En ciertas formas de realización, se empleó el siguiente procedimiento. Se cargó un reactor con 69,49 kg de sal del ácido (R)-1-(2-(dimetilamino)-1-(4-benciloxifenil)etil)ciclohexanol-di-p-toluoil-D-tartárico, 265,7 kg de MTBE, y 328,9 kg de NaOH 1 N. La temperatura se ajustó a 48-52°C y los contenidos se agitaron durante 17 minutos. La agitación se paró y se dejó que se separaran las fases durante un periodo de 8 minutos. La fase acuosa del fondo se eliminó, se añadieron 180,1 kg de agua purificada USP y la temperatura se ajustó de 48°C a 52°C. La mezcla se agitó a 48°C a 52°C durante 25 minutos, la agitación se paró y se dejó que se separaran las fases durante un periodo de 7 minutos. La fase acuosa del fondo se eliminó y se añadieron 179,8 kg de agua purificada USP. La mezcla se agitó de 48°C a 52°C durante 17 minutos, la agitación se paró y se dejó que se separaran las fases durante un periodo de 7 minutos. La fase acuosa del fondo se eliminó y la solución se destiló a un volumen final de 170 L. Se añadieron 265,7 kg de metanol y la solución se destiló a un volumen final de 170 L. La reacción se enfrió de 23°C a 27°C durante 1 hora y 9 minutos. Al reactor se cargaron 170 L de agua purificada USP mientras se mantenía la

temperatura de 23°C a 33°C durante la agitación. La suspensión se enfrió a -5°C a 5°C durante 34 minutos. La mezcla se filtró y la torta se lavó con 64,7 kg de metanol y 82 L de agua purificada USP (enfriada a -5°C a 5°C). La torta húmeda (46,61 kg) se secó a 40-50°C para dar 42,47 kg de (R)-1-(2-(dimetilamino)-1-(4-benciloxifenil)etil)ciclohexanol.

6.2.4.4 Sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina

En ciertas formas de realización, se empleó el siguiente procedimiento. Se cargaron 19,5 g de (R)-1-(2-(dimetilamino)-1-(4-benciloxifenil)etil)ciclohexanol, 400 mg de paladio sobre carbono al 10%, 58 ml de metanol, 4,5 ml de ácido clorhídrico acuoso al 37% en peso y 6,8 g de agua en un recipiente de hidrogenación. La mezcla se hizo reaccionar con 50 psi de hidrógeno durante 3 días. La mezcla resultante se filtró y el catalizador se lavó con 14 ml de metanol. El filtrado combinado y el licor madre se añadieron a 434 ml de MTBE a 40°C. La mezcla se enfrió a 20°C y se sembró con clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina monohidrato. La mezcla se agitó durante 1 h a 20°C y se añadieron 290 ml de MTBE. La mezcla se agitó durante 2 h, se filtró y lavó con MTBE (2 x 70 ml) para dar después de secar 14,4 g de clorhidrato de 1-(2-(dimetilamino)-1-(4-hidroxifenil)etil)ciclohexanol monohidrato. ¹H RMN (DMSO-d₆): 0,80 - 1,70 (10H, m), 2,60 (3H, s), 2,64 (3H, s), 3,00 (1H, dd, J = 9,3, 3,7 Hz), 3,46 (1H, t a), 3,63 (1H, d a), 4,52 (1H, s), 6,75 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,11 (2H, d, J = 8,3 Hz), 9,43 (1H, s a), 9,50 (1H, s). El análisis de estado sólido confirmó que este material era la forma cristalina forma A.

En ciertas formas de realización, se empleó el siguiente procedimiento. Se cargaron 1,0 kg de (R)-1-(2-(dimetilamino)-1-(4-benciloxifenil)etil)ciclohexanol, 20 g de paladio sobre carbono al 10%, 1,76 kg de etanol y 550 g de ácido clorhídrico al 20% en peso en un recipiente de hidrogenación. La mezcla se hizo reaccionar con hidrógeno hasta que todo el material de partida se había consumido. La mezcla resultante se filtró y el catalizador se lavó con 380 g de etanol. El filtrado combinado y el licor madre se añadieron a 4,96 kg de MTBE a 40°C. La mezcla se enfrió a 20°C y se sembró con 20 g de clorhidrato de 1-(2-(dimetilamino)-1-(4-hidroxifenil)etil)ciclohexanol monohidrato. La mezcla se agitó durante 2 horas a 40°C y se añadieron 6,06 kg de MTBE durante 8 horas. La mezcla se agitó durante 2 h y se enfrió a 0°C. La suspensión se filtró, se lavó con 1,67 kg de MTBE:etanol (5,4:1) y 1,66 kg de MTBE para dar después de secar 1,1 kg de clorhidrato de 1-(2-(dimetilamino)-1-(4-hidroxifenil)etil)ciclohexanol monohidrato. Se confirmó que el producto resultante era la forma A.

En ciertas formas de realización, se empleó el siguiente procedimiento. El reactor se cargó con 31,80 kg de (R)-1-(2-(dimetilamino)-1-(4-benciloxifenil)etil)ciclohexanol. Una suspensión de 0,636 kg de paladio sobre carbono en 3,96 kg de etanol (desnaturalizado al 5% con metanol). La atmósfera del reactor se evacuó y sustituyó con nitrógeno tres veces para excluir aire. El reactor se cargó con 56,1 kg de etanol seguido por 17,4 kg de solución de HCl al 20% en peso. La temperatura se ajustó a 20-25°C. Los sólidos se disolvieron por completo después de 35 minutos mientras se burbujeaba nitrógeno a través de la solución para desgasificar. La reacción se presurizó una vez con 45 a 55 psig de hidrógeno, se descargó y después se represurizó a 45 a 55 psig con hidrógeno. La mezcla se agitó de 20 a 30°C hasta que la reacción se completó. El hidrógeno se descargó y el reactor se presurizó con nitrógeno a 50 a 60 psig tres veces. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de 3 µm y el reactor/filtro se enjuagó con 12,0 kg de etanol. El filtrado/lavados combinados se añadieron a 157,0 kg de MTBE a 40°C a 45°C. Se añadieron semillas de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina (635 g) y la mezcla se mezcló durante 2 horas y 4 minutos a 35°C a 45°C. Se añadieron 191,9 kg de MTBE durante un periodo de 8 horas mientras se mantenía una temperatura de 35°C a 45°C. La mezcla se agitó a 35°C a 45°C durante 2 horas y 3 minutos y después la mezcla se enfrió de -5°C a +5°C durante 37 minutos y se filtró. La torta se lavó con una mezcla de MTBE (43,6 kg) y etanol (8,2 kg), seguido por MTBE al 100% (52,3 kg). La torta húmeda (26,25 kg) se secó a no más de 25°C para dar 25,42 kg de clorhidrato de 1-(2-(dimetilamino)-1-(4-hidroxifenil)etil)ciclohexanol monohidrato.

Estos ejemplos proporcionan varios métodos ejemplares de síntesis de (-)-O-desmetilvenlafaxina. Métodos alternativos de sintetizar (-)-O-desmetilvenlafaxina serán aparentes a los expertos en la materia.

6.3 Ejemplo 2: Determinación de potencia y especificidad

Se divulgan varios métodos útiles para la determinación de la potencia y especificidad de los compuestos de esta invención en la bibliografía. Véase, por ejemplo, Haskins, J. T. *et al. Euro. J. Pharmacol.* 115:139-146 (1985). En algunas formas de realización, los métodos que se han encontrado particularmente útiles se divulgan por Muth, E. A. *et al. Biochem. Pharmacol.* 35:4493-4497 (1986) y Muth, E. A. *et al. Drug Develop. Res* 23:191-199 (1991).

6.3.1 Unión al receptor

La determinación de unión al receptor de los compuestos de esta invención preferiblemente se realiza por los métodos divulgados por Muth *et al.*, y usando los protocolos resumidos en las patentes en EE UU No. 6.342.533 B1, 6.441.048 B1 y 6.911.479 B2.

Los homogenizados de tejido usados son preferiblemente cerebro entero excepto cerebelo (unión a histamina-1 y opiato), corteza (unión al receptor α₁ adrenérgico, absorción de monoaminas); y cuerpo estriado (unión de dopamina-2 y receptor muscarínico colinérgico).

6.3.2 Estudios de absorción sinaptosómica

Estos estudios se pueden realizar usando la metodología modificada de Wood, M. D., y Wyllie, M. G. *J. Neurochem.* 37:795-797 (1981) como se describe en Muth et al. *Biochem. Pharmacol.* 35:4493-4497 (1986). Brevemente, se prepara un precipitado P2 de tejido cerebral reciente de rata por centrifugación en gradiente de densidad en sacarosa usando un rotor vertical. Para los estudios de absorción, todos los componentes se disuelven en el siguiente tampón: NaCl 135 mM, KCl 5 mM, MgCl₂ 1,2 mM, CaCl₂ 2,5 mM, glucosa 10 mM, ácido ascórbico 1 mM, Tris 20 mM, pH 7,4, gasificado con O₂ durante 30 min antes del uso. Se preincuban varias concentraciones de fármaco de prueba con [³H]dopamina 0,1 μM o [³H]norpinefrina 0,1 μM (130.000 dpm/tubo) y [¹⁴C]serotonina 0,1 μM (7.500 dpm/tubo) en 0,9 ml de tampón durante 5 min a 37°C. Se añade un décimo de mililitro de preparación sinaptosómica a cada tubo y se incuba durante 4 min adicionales a 37°C. La reacción se termina después por la adición de 2,5 ml de tampón, después de lo cual la mezcla se filtra al vacío usando filtros de acetato de celulosa (tamaño de poro de 0,45 μm). Los filtros se cuentan después en un contador de centelleo, y los resultados se expresan como pmoles de absorción/mg de proteína/min. Se calculan los valores CI50 para la inhibición de la absorción por regresión lineal de log [porcentaje de absorción dependiente de Na⁺] frente a log [concentración de fármaco de prueba].

6.3.3 Reversión de la hipotermia inducida por reserpina

La reversión de la hipotermia inducida por reserpina en ratones CF-1 macho (20-25 g, Charles River) se puede realizar según una adaptación del método de Askew, B. *Life Sci.* 1:725-730 (1963). Los compuestos de prueba, suspendidos o solubilizados en Tween80® al 0,25% en agua, se administran entonces i.p. en varios niveles de dosis a ratones macho (8/nivel de dosis) que se habían tratado 18 h previamente con 45,0 mg/kg de reserpina s.c. Un grupo control de vehículo se corre simultáneamente con los grupos de fármacos. Los compuestos de prueba, vehículo, y reserpina se administran en un volumen de 0,01 ml/g. La reserpina se solubiliza por la adición de una pequeña cantidad (aproximadamente 4 gotas) de ácido acético concentrado y después se lleva al volumen apropiado mediante la adición de agua destilada. Las temperaturas rectales se registran mediante una sonda termistor de Yellow Springs Instruments a una profundidad de 2 cm. Las medidas se toman 18 h después del pretratamiento con reserpina y a intervalos de una hora durante 3 h después de la administración de cualquiera de los compuestos de prueba o vehículo.

Las temperaturas rectales para todos los periodos de tiempo se someten a análisis bidireccional con posterior comparación de Dunnett para valores control para determinar la dosis eficaz mínima (DEM) para antagonizar la hipotermia inducida por reserpina.

6.3.4 Inducción de subsensibilidad noradrenérgica pineal en rata

Las ratas adecuadas con ratas Sprague-Dawley macho (250-300 g, Charles River) que se deben mantener en luz continua a lo largo de todos los experimentos para atenuar la fluctuación diurna en densidad de receptores beta-adrenérgicos en la glándula pineal y para mantener una respuesta supersensible consistente a agonistas noradrenérgicos (Moyer, J. A. et al. *Soc. Neurosci. Abstract* 10:261 (1984)). Después de 2 días de exposición continua a la luz, las ratas se inyectan dos veces al día con solución salina o compuesto de prueba (10 mg/kg i.p.) durante 5 días (total de 9 inyecciones). Otro grupo de ratas debe recibir inyecciones salinas dos veces al día durante 4 días seguido por una única inyección de compuesto de prueba (10 mg/kg i.p.) el 5° día. Una hora después de la inyección final de compuesto de prueba o solución salina, a los animales se les administra o bien ácido ascórbico al 0,1% (controles) o isoproterenol (2 μmol/kg i.p. en ácido ascórbico al 0,1%). Las ratas se decapitan 2,5 minutos después, tiempo en el que experimentos preliminares han mostrado que los aumentos inducidos por isoproterenol en los niveles de AMP cíclico en la glándula pineal son máximos (Moyer, J. A. et al. *Mol. Pharmacol.* 19:187-193 (1991)). Las glándulas pineales se retiran y congelan en nieve carbónica a los 30 segundos para minimizar cualquier aumento tras la decapitación en la concentración de AMPc.

Antes del radioinmunoensayo para AMPc, las glándulas pineales se colocan en 1 ml de ácido perclórico al 2,5% helado y se sonicán durante aproximadamente 15 segundos. El sonicado se centrifuga después a 49.000 g durante 15 min a 4°C y después el líquido sobrenadante resultante se retira, se neutraliza con exceso de CaCO₃, y se centrifuga a 12.000 g durante 10 min a 4°C. El contenido en AMPc del extracto neutralizado se puede medir por un radioinmunoensayo estándar usando antígeno marcado con 125-I y antisuero (New England Nuclear Corp., Boston, Mass.; Steiner, A. L. et al. *J. Biol. Chem.* 247:1106-1113 (1972)). Se deben ensayar todas las muestras desconocidas por duplicado y compararlas con soluciones estándar de AMPc preparadas en una solución de ácido perclórico al 2,5% que se ha neutralizado con CaCO₃. Los resultados se expresan como pmol de AMPc/pineal, y se realizan análisis estadísticos mediante análisis de varianza con pruebas de Student-Newman-Keuls posteriores.

6.3.5 Electrofisiología de unidad individual

Se miden las tasas de descarga de neuronas individuales en el locus cerúleo (LC) o núcleo dorsal del rafe (DR) en rata anestesiada con cloral-hidrato usando microelectrodos de vidrio de un solo cañón como se ha descrito

previamente en LC. Haskins, J. T. *et al. Eur. J. Pharmacol.* 115:139146 (1985). Usando la orientación estereotáctica de König, J. F. R., y Klippel, R. A. *The rat brain: A stereotaxic atlas of the forebrain and lower parts of the brain stem* Baltimore: Williams and Wilkins (1963), las puntas del electrodo se deben bajar a través de un micromotriz hidráulico desde un punto 1,00 mm por encima del locus cerúleo (AP 2,00 mm caudal respecto a la línea interaural y 1,03 mm lateral respecto a la línea media). Los fármacos se administran i.v. a través de una cánula en la vena de la cola lateral. Se debe estudiar solo una célula en cada rata para evitar efectos de fármaco residual.

6.4 Ejemplo 3: Formulación oral

Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar en una variedad de formas, incluyendo por vía oral.

6.4.1 Formas farmacéuticas de cápsula de gelatina dura

Los ingredientes de formas de cápsula adecuadas de las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden encontrar en las patentes en EE UU No. 6.342.533 B1, 6.441.048 B1 y 6.911.479 B2.

El principio activo ((-)-O-desmetilvenlafaxina ópticamente pura, o sales farmacéuticamente aceptables de la misma) se tamiza y mezcla con los excipientes enumerados. La mezcla se carga en cápsulas de gelatina duras de dos piezas de tamaño adecuado usando maquinaria adecuada y métodos bien conocidos en la técnica. Véase, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 16ª o 18ª Ediciones, cada una incorporada al presente documento en su totalidad mediante referencia a las mismas. Se pueden preparar otras dosis alterando el peso del relleno y, si es necesario, cambiando el tamaño de la cápsula para adaptarse. Se puede formar cualquiera de las formulaciones de cápsula de gelatina dura estables anteriores.

6.4.2 Formas farmacéuticas de comprimidos

Los ingredientes de formas de comprimidos de las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden encontrar en las patentes en EE UU No. 6.342.533 B1, 6.441.048 B1 y 6.911.479 B2.

El principio activo se tamiza a través de un tamiz adecuado y se mezcla con los excipientes hasta que se forma una mezcla uniforme. La mezcla seca se criba y mezcla con estearato de magnesio. La mezcla en polvo resultante se comprime después a comprimidos de forma y tamaño deseados. Se pueden preparar comprimidos de otras potencias alterando la proporción del principio activo respecto al/a los excipiente(s) o modificando el peso del comprimido.

6.4.3 Ejemplo de una formulación de cápsula

	50 mg	100 mg
	(mg/cápsula)	(mg/cápsula)
Clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina monohidrato	60,34	120,68
Celulosa microcristalina (Avicel PH102)	60,00	19,02
Lactosa, anhidra	160,16	103,40
Glicolato sódico de almidón (Primojel)	18,00	15,60
Estearato de magnesio	1,50	1,30
Masa total	300,0	260,0

6.4.4 Una formulación de liberación retrasada

Se han examinado varias formulaciones de liberación retrasada. Se encontró que la adición de más Methocel K4M CR disminuía la velocidad de disolución. Se han fabricado comprimidos usando las formulaciones esbozadas a continuación.

Granulación premezcla

Ingredientes	Fórmula premezcla
SEP-227 162-01	605
Avicel pH 102	60,5
Surelease (15% p/p)	21,42

Formulaciones finales

Ingredientes	Formulación A (mg)	Formulación B (mg)	Formulación C (mg)
Premezcla	687,00	687,00	687,00
Methocel K4M CR	30,25	60,5	121,00

Estearato de mag.	7,00	7,00	8,00
Peso del comprimido	724,25	754,50	816,00

6.5 Ejemplo 4: Cristalización y caracterización de la forma A de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina

6.5.1 Cristalización

(-)-O-desmetilvenlafaxina se cristalizó como la forma A de la sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina. La base libre de (-)-O-desmetilvenlafaxina se preparó según el ejemplo 1. La forma A de la sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina se preparó a partir de la forma B de la sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina, descrita posteriormente, según el siguiente procedimiento: una muestra de 3,09 gramos de sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina (forma B) se colocó en un disco de cristalización de 70 x 50 mm y se almacenó a 40°C/HR del 75% durante 3 días. La muestra se secó después al vacío a temperatura ambiente durante 2 días.

La forma cristalina forma A de la sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina preparada según el procedimiento anterior se caracterizó por técnicas analíticas incluyendo análisis termogravimétrico, calorimetría diferencial de barrido, difracción de polvo de rayos X, sorción de humedad, espectroscopía infrarroja y espectroscopía Raman, según los parámetros analíticos descritos anteriormente.

6.5.1.1 Datos de difracción de rayos X de monocristal de la forma A

Se prepararon cristales de la forma A de la sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina adecuados para difracción de rayos X de monocristal por técnicas de solvente/antisolvente de un sistema de solventes agua/2-metil-tetrahidrofurano. El análisis de difracción de rayos X de monocristal se realizó usando un difractómetro Nonius Kappa CCD con radiación de Mo K α ($\lambda = 0,71073$ Å). Se obtuvo mosaicismo refinado usando DENZO/SCALEPACK (Otwinowski y Minor, *Methods Enzymol.* 276:307 (1997)). El grupo espacial se determinó usando el programa XPREP (Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, EE UU, (2002)). La integración de los datos se realizó con DENZO-SMN (Otwinowski y Minor, *Methods Enzymol.* 276:307 (1997)). Se aplicó una corrección de absorción empírica, obtenida usando SCALEPACK (Otwinowski y Minor, *Methods Enzymol.* 276: 307 (1997)). La estructura se resolvió por métodos directos usando SIR2004 (Burla *et al.*, *J. Appl. Cryst.*, 36:1103 (2003)), y se realizaron refinamientos en un LINUX PC usando SHELX97 (Sheldrick, Universidad de Gotinga, Alemania, (1997)). La configuración absoluta de la molécula de (-)-O-desmetilvenlafaxina se dedujo usando información de la solución de estructura de otra forma cristalina (forma F, descrita posteriormente) obtenida usando el mismo material de partida de (-)-O-desmetilvenlafaxina. Los detalles de la recogida de datos y parámetros estructurales se muestran en la tabla I.

Se muestra un dibujo ORTEP de la unidad asimétrica de la solución de la estructura del monocristal de la forma cristalina forma A de la sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina en la figura 7 (ORTEP-3 para Windows, v. 1.05. Farrugia, *J. Appl. Cryst.* 30:565 (1997)). La unidad asimétrica mostrada contiene un catión (-)-O-desmetilvenlafaxina, un anión cloruro y una molécula de agua.

Tabla I. Datos de cristal y parámetros de recogida de datos de la forma A de la sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina

fórmula	C ₁₆ H ₂₈ ClNO ₃	
peso de la fórmula	317,85	
grupo espacial	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (No. 19)	
dimensiones de la célula unidad	a = 6,7797(2) Å; b = 9,2896(4) Å; c = 27,6496(15) Å;	$\alpha = 90^\circ$; $\beta = 90^\circ$; $\gamma = 90^\circ$
Volumen	1741,39(13) Å ³	
Z	4	
d _{calc} , g cm ⁻³	1,212	
dimensiones del cristal, mm	0,46 x 0,13 x 0,04	
temperatura, K	150	
radiación (longitud de onda, Å)	Mo K α (0,71073)	
monocromador	grafito	
coef. abs lineal, mm ⁻¹	0,226	
corrección de absorción aplicada	empírica ^a	
factores de transmisión: min, max	0,916, 0,992	
difractómetro	Nonius Kappa CCD	
intervalo h, k, l	de -8 a 7 de -11 a 11 de -33 a 34	
intervalo 2 θ , grad	4,38-52,21	
mosaicismo, grad	0,38	
programas usados	SHELXTL	
F ₀₀₀	688,0	
ponderando		
1/[$\sigma^2(F_o^2) + (0,0000P)^2 + 1,9052P$] donde $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$		

datos recogidos	11326
datos únicos	2273
R_{int}	0,155
datos usados en refinamiento	2273
límite usado en cálculos del factor R	$F_0^2 > 2.0 \sigma(F_0^2)$
datos con $I > 2.0 \sigma(I)$	2018
número de variables	208
desplazamiento mayor/esd en ciclo final	0,00
$R(F_0)$	0,071
$R_w(F_0^2)$	0,105
bondad del ajuste	1,225
determinación de estructura absoluta	parámetro Flack (0,1(2))

Se generó un patrón de difracción de polvo de rayos X simulado para radiación de Cu usando PowderCell 2.3 (Kraus y Nolze, Federal Institute for Materials Research and Testing, Berlín, Alemania, (1999)) con las coordenadas atómicas, grupo espacial, y parámetros de célula unidad de los datos de monocristal de la forma A; véase la figura 8.

- 5 El patrón de difracción de polvo de rayos X experimental de la forma A coincidía con el patrón simulado de los datos de difracción de rayos X del monocristal. Ligeros desplazamientos en la localización de los picos de XRPD resultaron de pequeños cambios en los parámetros de la célula unidad debido a diferencias de temperatura: el patrón de difracción de polvo de rayos X calculado se generó de los datos de monocristal que se recogieron a 150 K, mientras que el patrón de polvo experimental se recogió a temperatura ambiente. Recoger datos a baja temperatura se usa típicamente en análisis de monocristal para mejorar la calidad de los datos.

6.6 Ejemplo de referencia 5: Cristalización y caracterización de la forma B de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina

15 6.6.1 Cristalización

- 20 (-)-O-desmetilvenlafaxina se cristalizó como la forma B de la sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina. Se preparó (-)-O-desmetilvenlafaxina según el ejemplo 1. Se disolvieron 5,07 g de la sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina en 400 ml de tetrahidrofurano a 40°C. La solución se enfrió a 25°C y se añadieron 10,6 ml HCl 2,0 M en éter dietílico. La mezcla se enfrió a 0°C y se filtró. La torta se lavó con 20 ml de THF y se secó al vacío a temperatura ambiente para dar 6,09 g de la forma B de clorhidrato de 1-(2-(dimetilamino)-1-(4-hidroxifenil)etil)ciclohexanol.

6.6.2 Caracterización

- 25 La forma cristalina de forma B de la sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina preparada según el procedimiento anterior se caracterizó por técnicas tales como difracción de polvo de rayos X, calorimetría diferencial de barrido, análisis termogravimétrico, sorción de humedad, espectroscopia infrarroja y espectroscopia Raman, según los parámetros analíticos descritos anteriormente.

30 6.7 Ejemplo de referencia 6: Cristalización y caracterización de la forma C de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina

6.7.1 Cristalización

- 35 (-)-O-desmetilvenlafaxina se cristalizó como la forma C de la sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina. Se preparó (-)-O-desmetilvenlafaxina según el ejemplo 1. Se mezclaron 0,18 g de (-)-O-desmetilvenlafaxina y 0,35 ml de ácido clorhídrico acuoso al 37% en peso a 60°C durante 1 h. La mezcla se enfrió a 0°C, se filtró y se lavó con acetato de etilo. El sólido se secó al vacío a temperatura ambiente para dar 0,22 g de clorhidrato de 1-(2-(dimetilamino)-1-(4-hidroxifenil)etil)ciclohexanol.

40

6.7.2 Caracterización

- 45 La forma cristalina de forma C de la sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina preparada según el procedimiento anterior se caracterizó por técnicas tales como difracción de polvo de rayos X, calorimetría diferencial de barrido, análisis termogravimétrico, sorción de humedad, espectroscopia infrarroja y espectroscopia Raman, según los parámetros analíticos descritos anteriormente.

6.8 Ejemplo de referencia 7: Cristalización y caracterización de la forma D de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina

50

6.8.1 Cristalización

- (-)-O-desmetilvenlafaxina se cristalizó como la forma D de la sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina. Se preparó (-)-O-desmetilvenlafaxina según el ejemplo 1. Se pesó forma A (42,8 mg) de la sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina,

obtenida como se describe en el ejemplo 4, en un vial, y se añadieron 0,5 ml de IPA. La muestra se sonicó, y se volvió muy espesa. Los sólidos se aislaron por filtración al vacío, y la muestra se secó al aire en una campana. Después de un día de secado, la muestra se almacenó en condiciones ambientales durante cuatro días, punto en el que se realizó el análisis por XRPD.

6.8.2 Caracterización

La forma cristalina de forma D de la sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina preparada según el procedimiento anterior se caracterizó por técnicas tales como difracción de polvo de rayos X, calorimetría diferencial de barrido, y análisis termogravimétrico, según los parámetros analíticos descritos anteriormente.

6.9 Ejemplo de referencia 8: Cristalización y caracterización de la forma E de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina

6.9.1 Cristalización

(-)-O-desmetilvenlafaxina se cristalizó como la forma E de la sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina. Se preparó (-)-O-desmetilvenlafaxina según el ejemplo 1. Se añadieron 0,35 ml de ácido clorhídrico acuoso al 37% en peso a 5,0 g de (-)-O-desmetilvenlafaxina en 25 ml de metanol. La solución resultante se agitó a 25°C durante 20 minutos. La solución de metanol/ácido clorhídrico se añadió con agitación a 300 ml de metil tert-butil éter a 25°C. Después de la adición de la solución de metanol/ácido clorhídrico la mezcla se agitó a 25°C durante 2 horas y después el sólido se recogió por filtración y se lavó con 20 ml de MTBE. El sólido se secó a temperatura ambiente para dar 5,4 g de la forma E de clorhidrato de 1-(2-(dimetilamino)-1-(4-hidroxifenil)etil)ciclohexanol.

6.9.2 Caracterización

La forma cristalina de forma E de la sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina preparada según el procedimiento anterior se caracterizó por técnicas tales como difracción de polvo de rayos X, calorimetría diferencial de barrido, análisis termogravimétrico, sorción de humedad, espectroscopia infrarroja y espectroscopia Raman, según los parámetros analíticos descritos anteriormente.

6.10 Ejemplo de referencia 9: Cristalización y caracterización de la forma F de la sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina

6.10.1 Cristalización

Se pesó forma A de la sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina (19,47 mg) en un vial, y se añadieron 3 ml de acetato de etilo. Después de la sonicación permanecieron sólidos. La muestra se colocó en una placa calefactora ajustada a 75°C, y se agitó usando un agitador magnético ajustado a 350 rpm. Después de aproximadamente 2,5 horas de agitación a 75°C, la muestra se filtró con una jeringa en un vial de 1 dracma, templado. (Antes de la filtración, el filtro, jeringa y vial se calentaron en la placa calefactora con la muestra). La muestra se tapó, se dejó en la encimera y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La muestra se filtró al vacío y se analizó como forma F.

6.10.2 Caracterización

La forma cristalina de forma F de la sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina preparada según el procedimiento anterior se caracterizó por técnicas tales como difracción de polvo de rayos X, calorimetría diferencial de barrido, análisis termogravimétrico, sorción de humedad, espectroscopia infrarroja y espectroscopia Raman, según los parámetros analíticos descritos anteriormente.

6.10.2.1 Datos de difracción de rayos X de monocristal de la forma F

Se prepararon cristales de la forma F de la sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina adecuados para difracción de rayos X de monocristal por una técnica de difusión de vapor. Se añadieron tres mililitros de 2-butanona a 7,71 mg de forma A, obtenida como se ha descrito anteriormente. No todos los sólidos se disolvieron. La muestra se filtró a un vial de 1 dracma. El vial se colocó en un vial de centelleo de 20 ml que contenía tolueno. El vial más grande se tapó después, y la muestra se dejó equilibrar. Se aislaron monocristales de la forma F, y se resolvió la estructura.

El análisis de difracción de rayos X de monocristal se realizó usando un difractómetro de tubo sellado Bruker D8 APEX II CCD con radiación de Cu K α (λ = 1,54178 Å). La recogida de datos, indexación, y refinamientos celulares iniciales se llevaron todos a cabo usando el software APEX II (Bruker AXS, Inc., Madison, WI; EE UU (2005)). La integración de estructuras y refinamientos celulares finales se hicieron usando el software SAINT (v. 6.45A, Bruker AXS, Inc., Madison, WI; EE UU (2003)). El grupo espacial se determinó por el programa XPREP (SHELXTL v. 6.12 Bruker AXS, Inc., Madison, WI; EE UU). Se aplicó una corrección de la absorción empírica usando SADABS (Blessing, *Acta Cryst.*, A51:33 (1995)). La estructura se resolvió por métodos directos usando SHELXS-97 (Sheldrick, Universidad de Gotinga, Alemania, (1997)). Los refinamientos se realizaron en un PC usando SHELXTL

(v. 6.12, Bruker AXS, Inc., Madison, WI, EE UU). La configuración absoluta de la molécula de (-)-O-desmetilvenlafaxina se dedujo evaluando el factor Flack (Flack y Bernardinelli, *Acta Cryst.*, A55: 908 (1999), y *J. Appl. Cryst.*, 33:1143 (2000)). Los detalles de la recogida de datos y parámetros de estructura se muestran en la tabla 2.

Se muestra un dibujo ORTEP de la unidad asimétrica de la solución de la estructura del monocristal de la forma cristalina forma F de la sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina en la figura 37 (*ORTEP-3 para Windows*, v. 1.05. Farrugia, *J. Appl. Cryst.*, 30:565 (1997)). La unidad asimétrica mostrada contiene un catión (-)-O-desmetilvenlafaxina, un anión cloruro y una molécula de agua.

Tabla 2. Datos de cristal y parámetros de recogida de datos de la forma F de la sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina

Fórmula empírica	C ₁₆ H ₂₈ ClNO ₃	
Peso de la fórmula	317,85	
Temperatura, K	173(2) K	
Longitud de onda	1,54178 Å	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	P2 (1)	
Dimensiones de la célula unidad	a = 9,2881(2) Å; b = 6,8185(2) Å; c = 13,9085(3) Å;	α = 90°; β = 92,580(1)°; γ = 90°
Volumen	879,95(4) Å ³	
Z	2	
Densidad (calculada)	1,200 Mg/m ³	
Coeficiente de absorción	1,996 mm ⁻¹	
F(000)	344	
Tamaño del cristal	0,43 x 0,25 x 0,18 mm ³	
Intervalo theta para recogida de datos	de 8,07 a 65,77°	
Intervalos de índices	-10 ≤ h ≤ 10, -6 ≤ k ≤ 6, -16 ≤ l ≤ 15	
Reflexiones recogidas	3464	
Reflexiones independientes	1722 [R(int) = 0,0131]	
Finalización a theta = 65,77°	76,1°	
Corrección de absorción	Semiempírica a partir de equivalentes	
Max. y min de transmisión	0,7152 y 0,4807	
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz entera en F ²	
Datos/restricciones/parámetros	1722/1/194	
Bondad de ajuste en F ²	1,034	
Índices R finales [I > 2.0 sigma(I)]	R1 = 0,0265, wR2 = 0,0714	
Índices R (todos los datos)	R1 = 0,0268, wR2 = 0,0716	
Parámetro de estructura absoluta	0,034(13)	
Mayor diferencia de pico y agujero	0,129 y -0,185 e.Å ³	

Se generó un patrón de difracción de polvo de rayos X simulado para radiación de Cu usando PowderCell 2.3 (Kraus y Nolze, Federal Institute for Materials Research and Testing, Berlín, Alemania, (1999)) y las coordenadas atómicas, grupo espacial, y parámetros de célula unidad de los datos de monocristal de la forma F; véase la figura 33. El patrón de difracción de polvo de rayos X experimental de la forma F coincidía con el patrón simulado de los datos de difracción de rayos X del monocristal. Las diferencias en intensidades pueden haber resultado de orientación preferida. La orientación preferida es la tendencia de los cristales, habitualmente placas o agujas, para alinearse de una manera no aleatoria. La orientación preferida afecta intensidades de pico en patrones de difracción de polvo de rayos X. Pueden haber resultado ligeros desplazamientos en la localización de los picos de diferencias en la temperatura experimental: el patrón de polvo experimental se recogió a temperatura ambiente mientras que los datos de monocristal se recogieron a 173 K. Ciertas muestras de la forma F que se aislaron como mezclas físicas con la forma A mostraron picos característicos de la forma A en el patrón de XRPD, que no estaban presentes en el patrón de XRPD de la forma F simulado.

6.11 Ejemplo de referencia 10: Cristalización y caracterización de la forma G de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina

6.11.1 Cristalización

(-)-O-desmetilvenlafaxina se cristalizó como la forma G de la sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina. Se preparó (-)-O-desmetilvenlafaxina según el ejemplo 1. La forma cristalina forma A de (-)-O-desmetilvenlafaxina (31,50 mg), preparada según el ejemplo 4, se colocó en un vial de centelleo de 20 ml, que se colocó, sin tapar, en una cámara de P₂O₅ a temperatura ambiente. Después de tres días, la cámara que contenía la muestra se colocó en un horno a 70°C. El análisis realizado diez después de que la muestra se colocara en el horno indicó que la muestra era la forma G.

6.11.2 Caracterización

La forma cristalina de forma G de la sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina preparada según el procedimiento anterior se caracterizó por técnicas tales como difracción de polvo de rayos X, calorimetría diferencial de barrido, análisis termogravimétrico y sorción de humedad, según los parámetros analíticos descritos anteriormente.

6.12 Ejemplo de referencia 11: Cristalización y caracterización de la forma H de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina

6.12.1 Cristalización

(-)-O-desmetilvenlafaxina se cristalizó como la forma H de la sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina. Se preparó (-)-O-desmetilvenlafaxina según el ejemplo 1. La forma H se preparó por suspensión de la forma A de la sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina en acetona en una placa calefactora ajustada a 55°C. Las muestras se agitaron en viales de medio dracma en la placa calefactora usando un agitador magnético ajustado a 300 rpm. En cada caso, se usaron 0,5 ml de acetona. Una muestra contenía 42,13 mg de la sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina, y se hizo una suspensión durante tres días antes del aislamiento de la forma H. Una segunda muestra se filtró después de un día, y contenía 48,13 mg de la sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina. Una tercera muestra, en suspensión durante un tiempo no especificado, contenía 41,91 mg de la sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina. Los sólidos así obtenidos se caracterizaron como la forma cristalina forma H de la sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina.

6.12.2 Caracterización

La forma cristalina de forma H de la sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina preparada según el procedimiento anterior se caracterizó por técnicas tales como difracción de polvo de rayos X, calorimetría diferencial de barrido, y análisis termogravimétrico, según los parámetros analíticos descritos anteriormente.

6.13 Ejemplo de referencia 12: Cristalización y caracterización de la forma I de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina

6.13.1 Cristalización

(-)-O-desmetilvenlafaxina se cristalizó como la forma I de la sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina. Se preparó (-)-O-desmetilvenlafaxina según el ejemplo 1. La forma I se precipitó de isopropanol. Una muestra se preparó disolviendo 46,01 mg de forma A de la sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina en 0,5 ml de isopropanol usando sonicación. La muestra se preparó en un vial de 1 dracma. Se observó precipitación después de aproximadamente 10-15 minutos. Los sólidos se aislaron por filtración al vacío. La segunda muestra se preparó usando el procedimiento descrito para la primera muestra, excepto que se disolvieron 25,86 mg de forma A de la sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina. Se observó precipitación para esta segunda muestra después de aproximadamente diez minutos. Después de la síntesis, los sólidos se aislaron y caracterizaron como la forma cristalina forma I de la sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina.

6.13.2 Caracterización

La forma cristalina de forma I de la sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina preparada según el procedimiento anterior se caracterizó por técnicas tales como difracción de polvo de rayos X, calorimetría diferencial de barrido, y análisis termogravimétrico, según los parámetros analíticos descritos anteriormente.

6.14 Ejemplo de referencia 13: Cristalización y caracterización de la forma J de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina

6.14.1 Cristalización

(-)-O-desmetilvenlafaxina se cristalizó como la forma J de la sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina. Se preparó (-)-O-desmetilvenlafaxina según el ejemplo 1. La forma J de la sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina se preparó por suspensión de la forma A en acetonitrilo durante aproximadamente un día en una placa calefactora ajustada a 55°C. Se pesó forma A de la sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina (43,66 mg) en un vial de 1 dracma, y se añadieron 0,5 ml de acetonitrilo. Permanecieron sólidos después de la sonicación. La muestra se agitó en la placa calefactora usando un agitador magnético ajustado a 300 rpm. Después de un día, el solvente se decantó. Los sólidos así obtenidos se caracterizaron como la forma cristalina forma J de la sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina.

6.14.2 Caracterización

La forma cristalina de forma J de la sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina preparada según el procedimiento anterior se caracterizó por técnicas tales como difracción de polvo de rayos X, y espectroscopía de RMN, según los

parámetros analíticos descritos anteriormente. Aproximadamente 0,2 moles de acetonitrilo por mol de sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina estaban presentes en una muestra de la forma J, observado usando espectroscopía de RMN.

6.15 Ejemplo de referencia 14: Cristalización y caracterización de la forma K de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina

6.15.1 Cristalización

(-)-O-desmetilvenlafaxina se cristalizó como la forma K de la sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina. Se preparó (-)-O-desmetilvenlafaxina según el ejemplo 1. La forma K de la sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina se preparó de un experimento de difusión de vapor usando etanol como el solvente y acetona como el antisolvente. La muestra se preparó añadiendo 0,3 ml de etanol a 22,20 mg de forma A de la sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina. La muestra se disolvió y se filtró en un vial de 1 dracma. El vial se colocó en un vial de centelleo de 20 ml que contenía acetona. El vial mayor se tapó después, y la muestra se dejó equilibrar. Se aislaron monocristales de este experimento. Los cristales así obtenidos se caracterizaron como la forma cristalina forma K de la sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina.

6.15.2 Caracterización

La forma cristalina de forma K de la sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina preparada según el procedimiento anterior se caracterizó por técnicas tales como difracción de polvo de rayos X, y difracción de rayos X de monocristal, según los parámetros analíticos descritos anteriormente.

6.15.2.1 Datos de difracción de rayos X de monocristal de la forma K

Se prepararon cristales de la forma K de la sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina adecuados para difracción de rayos X de monocristal por la técnica descrita anteriormente. El análisis de difracción de rayos X de monocristal se realizó usando un difractómetro de tubo sellado Bruker D8 APEX II CCD con radiación de Cu K α (λ = 1,54178 Å). La recogida de datos, indexación, y refinamientos celulares iniciales se llevaron todos a cabo usando el software APEX II (Bruker AXS, Inc., Madison, WI; EE UU (2005)). La integración de estructuras y refinamientos celulares finales se hicieron usando el software SAINT (v. 6.45A, Bruker AXS, Inc., Madison, WI; EE UU (2003)). El grupo espacial se determinó por el programa XPREP (SHELXTL v. 6.12 Bruker AXS, Inc., Madison, WI; EE UU). Se aplicó una corrección de la absorción empírica usando SADABS (Blessing, *Acta Cryst.*, A51:33 (1995)). La estructura se resolvió por métodos directos usando SHELXS-97 (Sheldrick, Universidad de Gotinga, Alemania, (1997)). Los refinamientos se realizaron en un PC usando SHELXTL (v. 6.12, Bruker AXS, Inc., Madison, WI, EE UU). La configuración absoluta de la molécula de (-)-O-desmetilvenlafaxina se dedujo evaluando el factor Flack (Flack y Bernardinelli, *Acta Cryst.*, A55: 908 (1999), y *J. Appl. Cryst.*, 33:1143 (2000)). Los detalles de la recogida de datos y parámetros de estructura se muestran en la tabla 3.

El contenido completo de la unidad asimétrica de la estructura cristalina de la forma K incluye dos cationes (-)-O-desmetilvenlafaxina, dos cationes cloruro y una molécula de etanol, parcialmente ocupado muy desordenada. Puesto que la molécula de etanol no está completamente ocupada, la forma K se denomina un solvato parcial de etanol

Tabla 3. Datos de cristal y parámetros de recogida de datos de la forma K de la sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina

Fórmula empírica	$C_{16}H_{26}ClNO_2 \cdot 0,14(C_2H_6O)$	
Peso de la fórmula	306,33	
Temperatura, K	173(2) K	
Longitud de onda	1,54178 Å	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	C2	
Dimensiones de la célula unidad	$a = 30,056(3) \text{ Å};$ $b = 7,7375(8) \text{ Å};$ $c = 21,208(4) \text{ Å};$	
	$\alpha = 90^\circ;$ $\beta = 134,502(4)^\circ;$ $\gamma = 90^\circ$	
Volumen	$3517,7(8) \text{ Å}^3$	
Z	8	
Densidad (calculada)	$1,157 \text{ Mg/m}^3$	
Coeficiente de absorción	$1,994 \text{ mm}^{-1}$	
F(000)	1322	
Tamaño del cristal	$0,53 \times 0,08 \times 0,06 \text{ mm}^3$	
Intervalo theta para recogida de datos	de $7,37$ a $44,67^\circ$	
Intervalos de índices	$-27 \leq h \leq 25, -7 \leq k \leq 7, -19 \leq l \leq 19$	
Reflexiones recogidas	2985	
Reflexiones independientes	2063 [R(int) = 0,0413]	
Finalización a theta = $44,67^\circ$	$92,1^\circ$	
corrección de absorción	Semiempírica a partir de equivalentes	

Max. y min de transmisión	0,8923 y 0,4256
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz entera en F ²
Datos/restricciones/parámetros	2063/2/378
Bondad de ajuste en F ²	1,060
Índices R finales [$I > 2.0 \sigma(I)$]	R1 = 0,0518, wR2 = 0,1391
Índices R (todos los datos)	R1 = 0,0800, wR2 = 0,1571
Parámetro de estructura absoluta	0,01(4)
Mayor diferencia de pico y agujero	0,464 y -0,545 e.Å ³

Se generó un patrón de difracción de polvo de rayos X simulado para radiación de Cu usando PowderCell 2.3 (Kraus y Nolze, Federal Institute for Materials Research and Testing, Berlín, Alemania, (1999)) y las coordenadas atómicas, grupo espacial, y parámetros de célula unidad de los datos de monocristal de la forma K; véase la figura 50. El patrón de difracción de polvo de rayos X experimental de la forma K coincidía con el patrón simulado de los datos de difracción de rayos X del monocristal. Las diferencias en intensidades pueden haber resultado de orientación preferida. Ligeros desplazamientos en la localización de los picos pueden haber resultado de diferencias en la temperatura experimental: el patrón de polvo experimental se recogió a temperatura ambiente mientras que los datos de monocristal se recogieron a 173 K.

6.16 Ejemplo de referencia 15: Cristalización y caracterización de la forma L de la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina

6.16.1 Cristalización

(-)-O-desmetilvenlafaxina se cristalizó como la forma L de la sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina. Se preparó (-)-O-desmetilvenlafaxina según el ejemplo 1. La forma L se preparó a partir de una suspensión a temperatura ambiente prolongada en 2-metil-tetrahidrofurano. La muestra se preparó añadiendo 20 ml de 2-metil-tetrahidrofurano a 38,75 mg de forma A de la sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina. Se usó un vial de centelleo de 20 ml para el experimento, y el 2-metil-tetrahidrofurano se añadió lentamente. Estaban presentes sólidos después de la adición del solvente, y la muestra se tapó y se colocó en una rueda giratoria a temperatura ambiente. Después de 97 días en la rueda, la muestra de forma L se retiró, se filtró al vacío y se sometió a análisis. Los sólidos así obtenidos se caracterizaron como la forma cristalina forma L de la sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina.

6.16.2 Caracterización

La forma cristalina de forma L de la sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina preparada según el procedimiento anterior se caracterizó por técnicas tales como difracción de polvo de rayos X, calorimetría diferencial de barrido, análisis termogravimétrico y espectroscopía de RMN, según los parámetros analíticos descritos anteriormente. Entre aproximadamente 0,13 y 0,14 moles de 2-metil-tetrahidrofurano por mol de sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina estaban presentes en una muestra de la forma L, observado usando espectroscopía de RMN.

6.17 Ejemplo de referencia 16: Preparación y caracterización de una forma de solvato desolvatada de una sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina

6.17.1 Preparación

La forma C de la sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina se preparó como se ha descrito anteriormente. La forma C se calentó a 100°C en un horno de TGA, según el procedimiento descrito anteriormente, y se observó una pérdida de peso del 5,4%. El material se retiró del horno; el análisis confirmó que el material era un solvato desolvatado.

6.17.2 Caracterización

El solvato desolvatado se analizó por difracción de polvo de rayos X. Las localizaciones de los picos en el patrón de difracción de polvo de rayos X del solvato desolvatado eran similares a las localizaciones de los picos de XRPD en el material de partida de forma C. Estos datos, junto con los datos de pérdida de peso por TGA, indicaban que el solvente se eliminó de la red cristalina de la forma C mientras que se mantenían las características estructurales de la forma C en forma de un solvato desolvatado.

6.18 Ejemplo de referencia 17: Preparación y caracterización de una forma amorfa de una sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina

6.18.1 Preparación

Se preparó (-)-O-desmetilvenlafaxina como una forma amorfa de la sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina. Se preparó una solución acuosa de la sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina, se filtró y congeló. La muestra se colocó después al vacío en un liofilizador y se liofilizó hasta que se eliminó el solvente.

6.18.2 Caracterización

El producto resultante se caracterizó por difracción de polvo de rayos X y calorimetría diferencial de barrido modulada. Los datos de XRPD confirmaron que el material era amorfo. Basado en los datos de calorimetría diferencial de barrido modulada, la temperatura de transición vítrea de la forma amorfa de la sal HCl de (-)-O-desmetilvenlafaxina era aproximadamente 24°C.

6.19 Ejemplo 18: Composición de una formulación de liberación retrasada que comprende una sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina

Se mezclaron (-)-O-desmetilvenlafaxina HCl y Avicel dentro del granulador vertical. Se añadió Pharmacoat 606 lentamente a la mezcla. La masa húmeda se secó después en bandeja a 45°C durante 2 horas y la mezcla semiseca se pasó entonces a través de un Fitzmill usando un tamaño de malla de 0109 a 2000 rpm. Las partículas se pusieron de vuelta otra vez en el secador. Los gránulos secos se cribaron a través de una malla # 14 y lo que se retuvo en la malla # 14 se pasó a través del Fitzmill. Las partículas molidas se mezclaron con partículas cribadas más finas. La formulación premezcla se resume en la tabla 4. Usando esta premezcla, se desarrolló la formulación final, resumida en la tabla 5.

Tabla 4. Formulación de la premezcla

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad (mg)</u>
API: (-)-O-desmetilvenlafaxina HCl forma A	605
Avicel 105	60,5
Pharmacoat 606 (solución al 8%)	11,5

Tabla 5. Formulación final

<u>Ingrediente</u>	<u>Fórmula</u>
Premezcla	677 mg
Estearato de magnesio	8 mg
Methocel K4M CR	60,5 mg

En otra forma de realización, se añadieron el API y Avicel a un granulador de alta cizalla y se mezclaron brevemente. Se añadió una suspensión de Surelease gota a gota con el proceso de alta cizalla operando. La granulación húmeda se retiró del granulador de alta cizalla, se secó en un secador de lecho fluido, se mezcló con Methocel y estearato de magnesio, y se comprimió en una máquina de comprimidos adecuada.

Tabla 6. Formulación de la premezcla

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad (mg)</u>
API: (-)-O-desmetilvenlafaxina HCl forma A	484
Avicel pH 102	320
Suspensión de Surelease al 20% p/p (peso seco/susp seca)	80/400
Total	884

Tabla 7. Comprimidos matriz

Comprimido de 50 mg

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad (mg)</u>
Premezcla	110,5
Estearato de magnesio	1,5
Methocel K15M CR	213,0
Total	325,0

Comprimido de 100 mg

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad (mg)</u>
Premezcla	221,0
Estearato de magnesio	3,0
Methocel K15M CR	276,0
Total	500,0

Comprimido de 150 mg

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad (mg)</u>
--------------------	----------------------

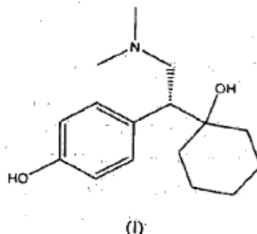
ES 2 609 264 T3

Premezcla	331,5
Estearato de magnesio	4,5
Methocel K15M CR	<u>164,0</u>
Total	500,0

5

REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina de una sal clorhidrato del compuesto estereoméricamente puro de fórmula (I):



que contiene agua y que es la forma A, en donde la proporción molar de agua respecto a la sal clorhidrato de (-)-O-desmetilvenlafaxina de fórmula (I) es aproximadamente uno a uno, y la forma A que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos a aproximadamente 12,7, 14,5, 19,1, 21,4, 23,0, 25,5 y 27,3 ° 2 θ usando radiación de CuK α .

2. La forma cristalina de la reivindicación 1, en donde el agua está presente en una cantidad de aproximadamente el 6% en peso.
3. La forma cristalina de la reivindicación 1, que tiene un termograma de análisis termogravimétrico que comprende una pérdida de peso de aproximadamente el 5,6% cuando se calienta desde 25°C a 110°C.
4. La forma cristalina de la reivindicación 1, que tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endoterma con una temperatura de inicio de entre 50°C y 125°C.
5. La forma cristalina de la reivindicación 4, en donde la temperatura de inicio es aproximadamente 93°C.
6. La forma cristalina de la reivindicación 1, que tiene los siguientes parámetros de célula unidad aproximados cuando se mide a aproximadamente 150 K; a = 6,78 Å; b = 9,29 Å; c = 27,65 Å; α = 90°; β = 90°; γ = 90°.
7. Una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, y un diluyente, excipiente o soporte farmacéuticamente aceptable.
8. La composición farmacéutica de la reivindicación 7 para su uso en tratar, prevenir o controlar una afección seleccionada de depresión, dolor, ansiedad e incontinencia.

FIG. 1

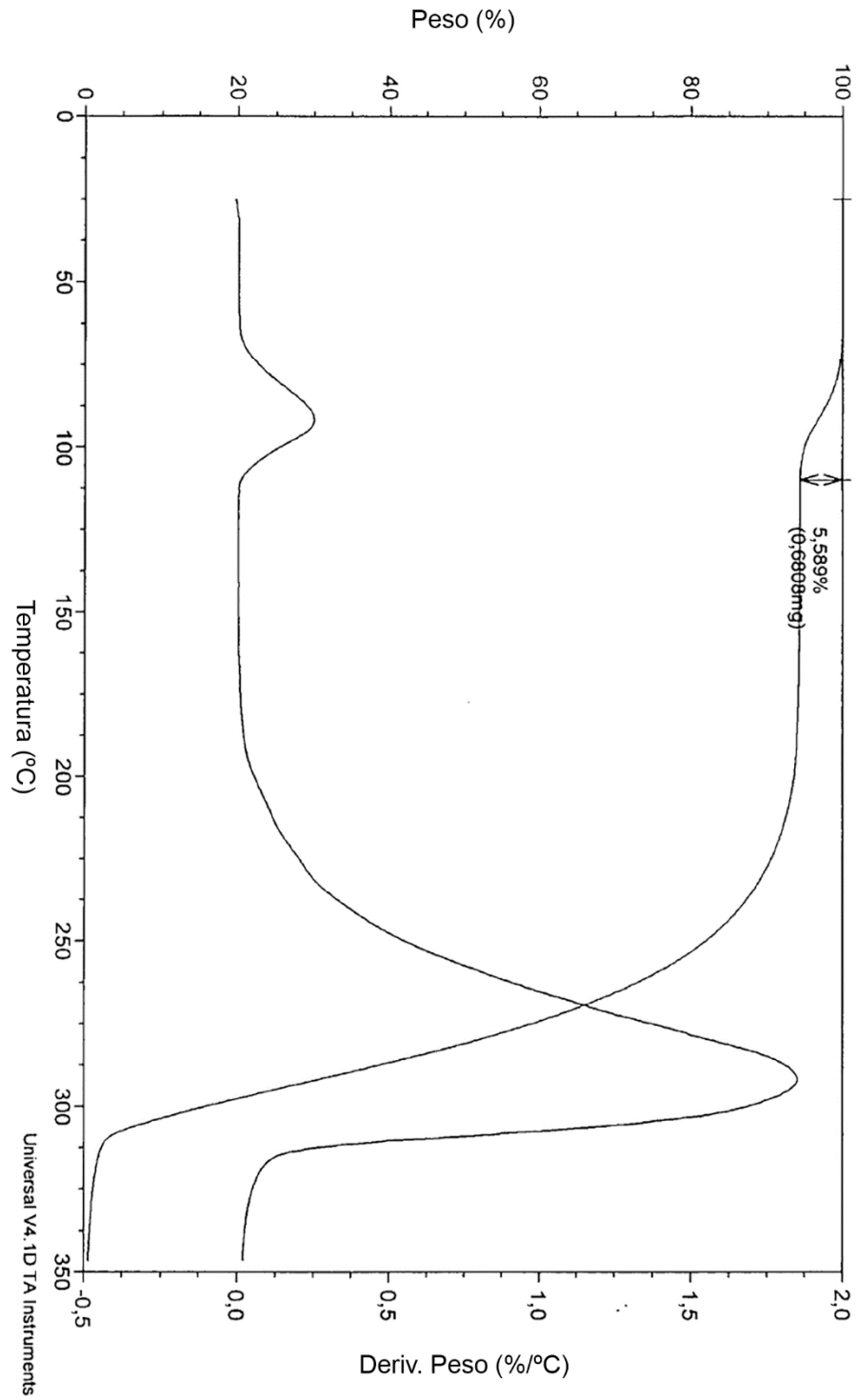


FIG. 2

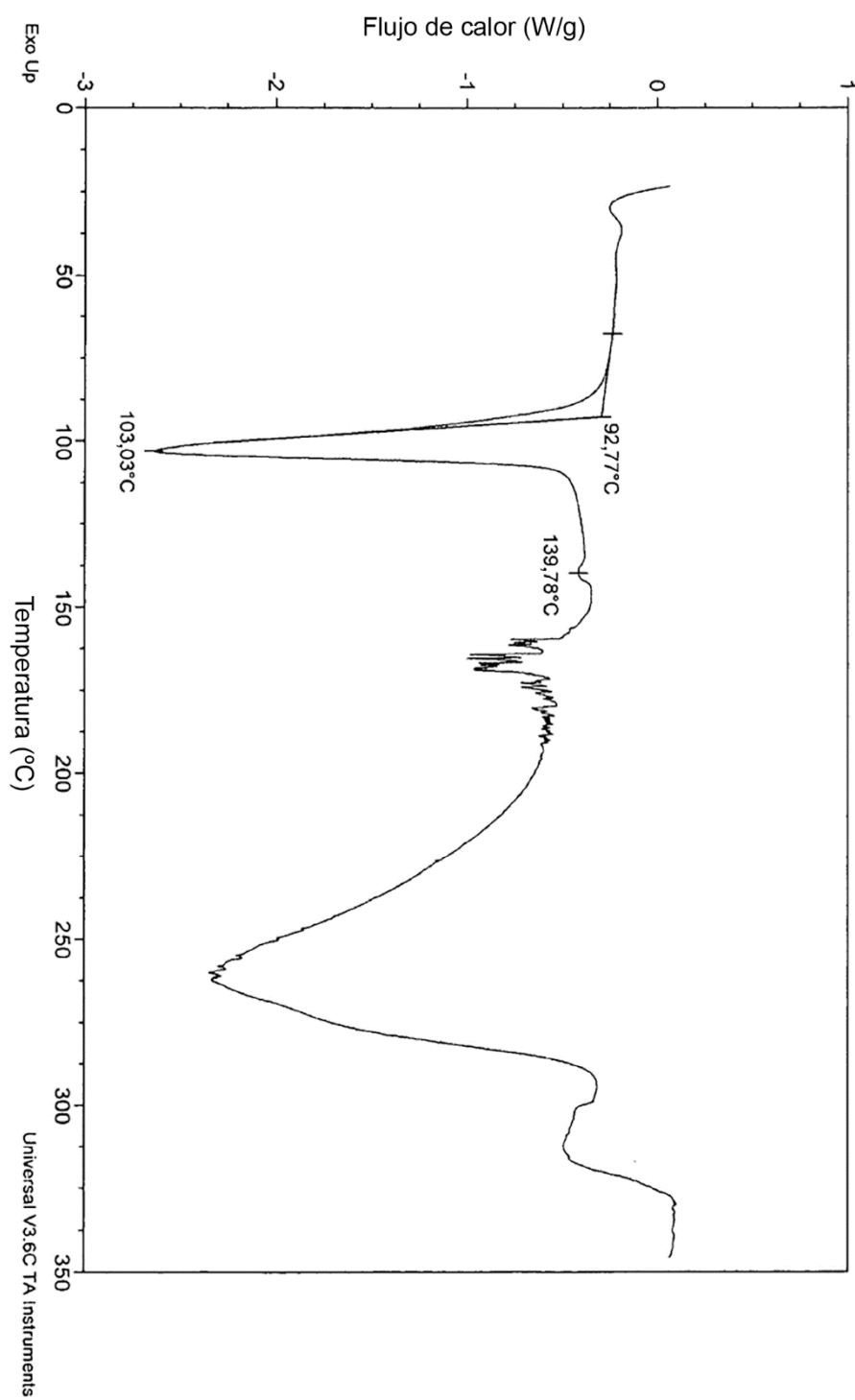


FIG. 3

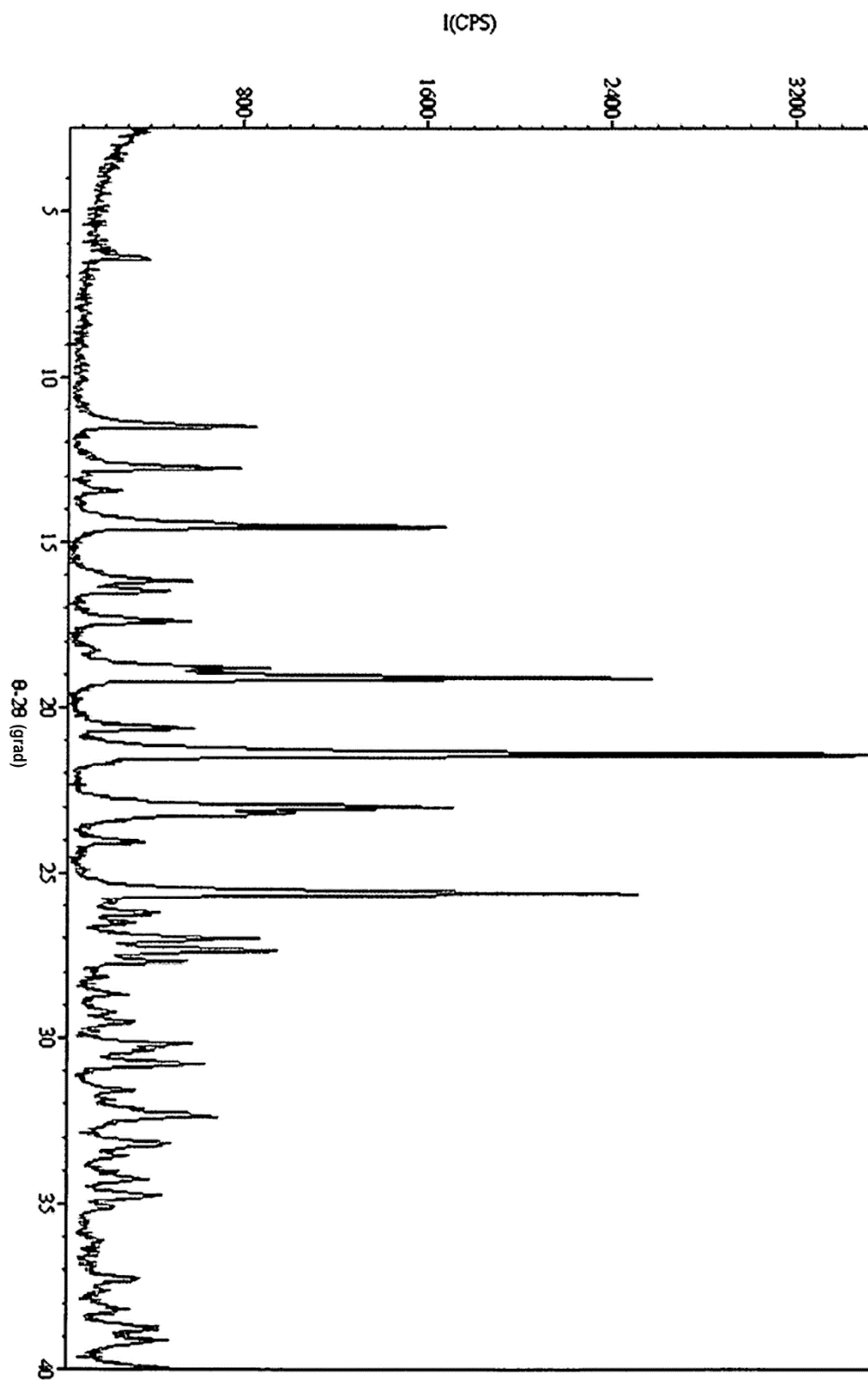


FIG. 4

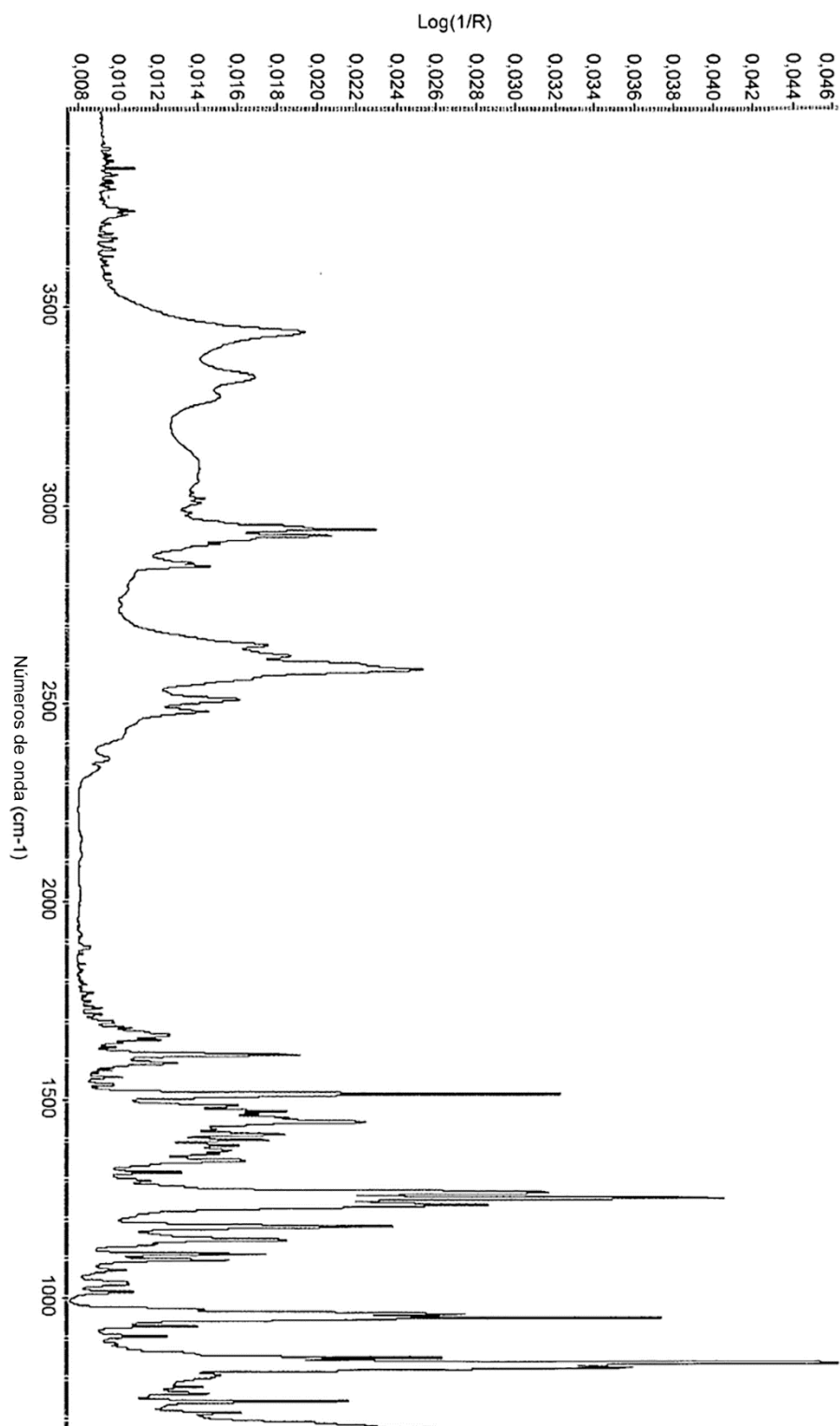


FIG. 5

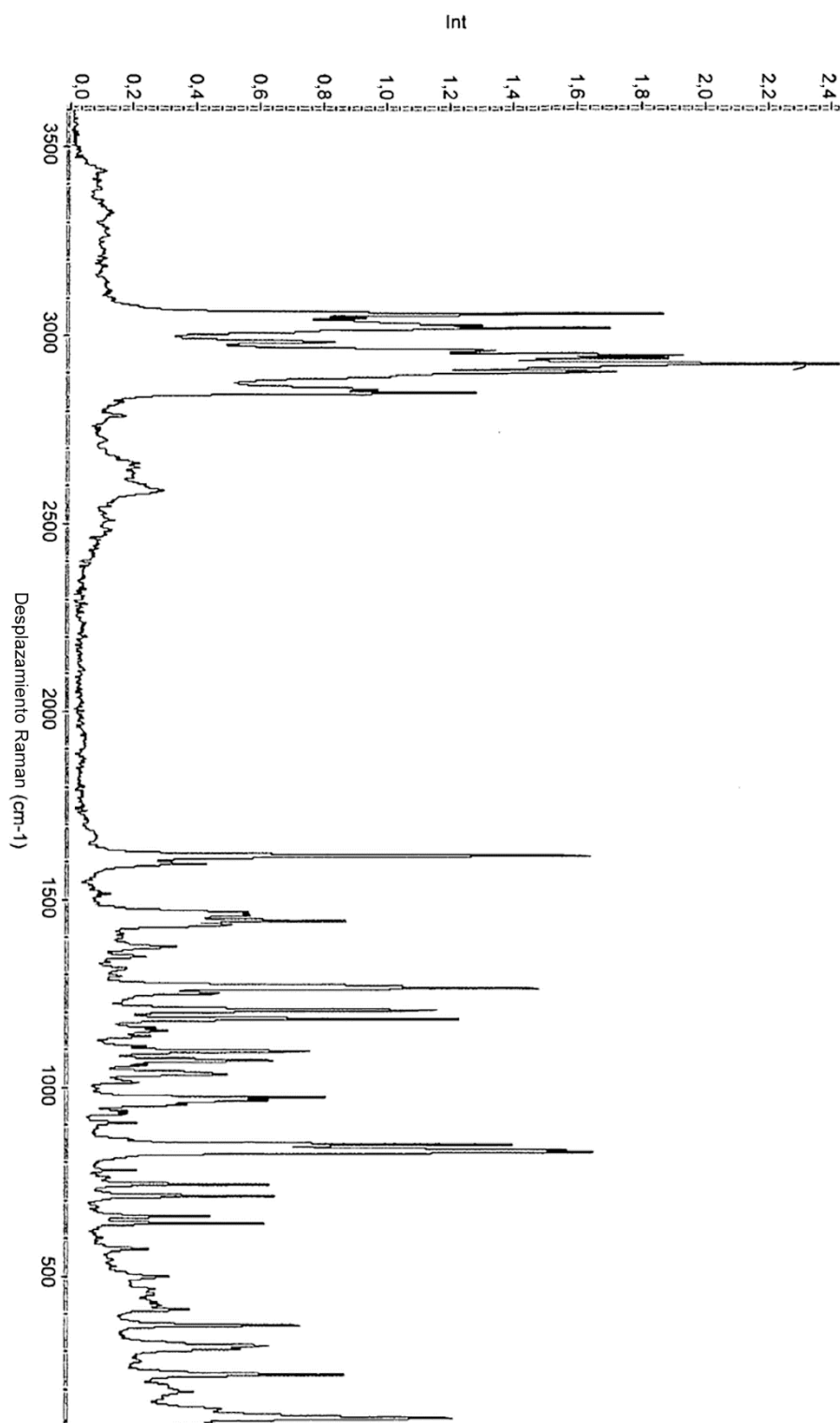


FIG. 6

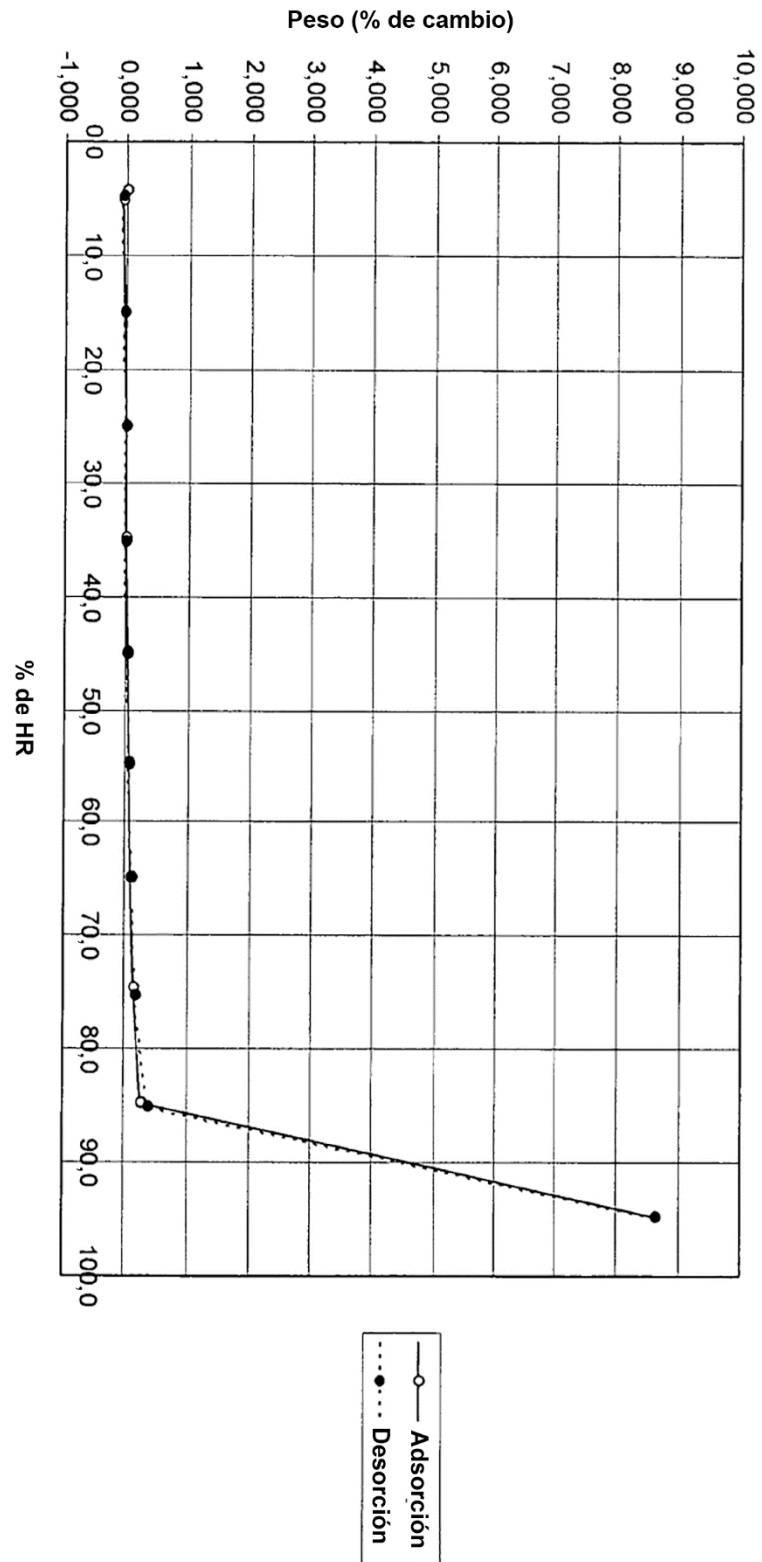


FIG. 7

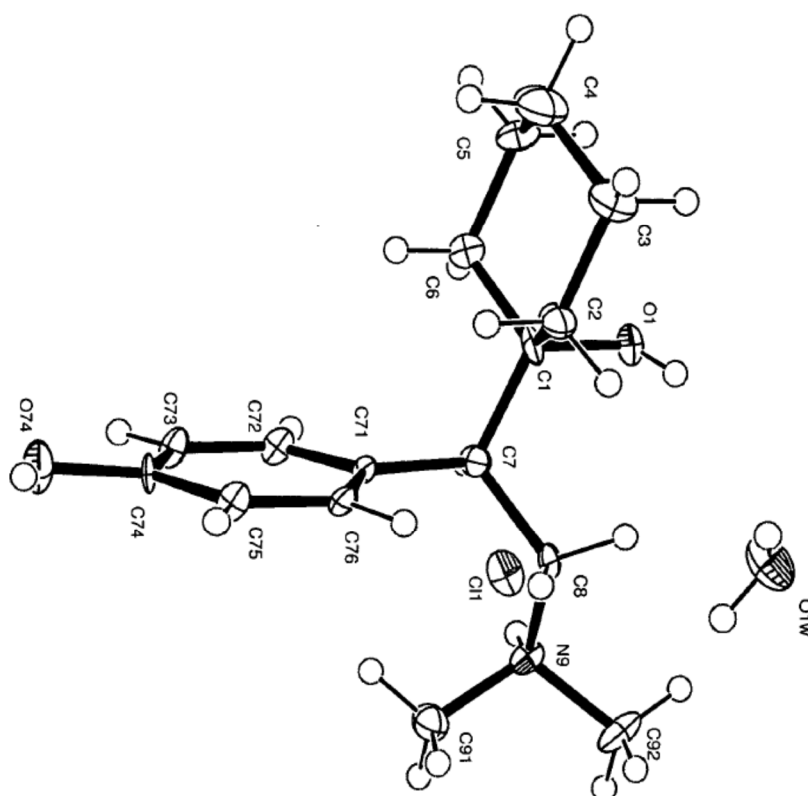


FIG. 8

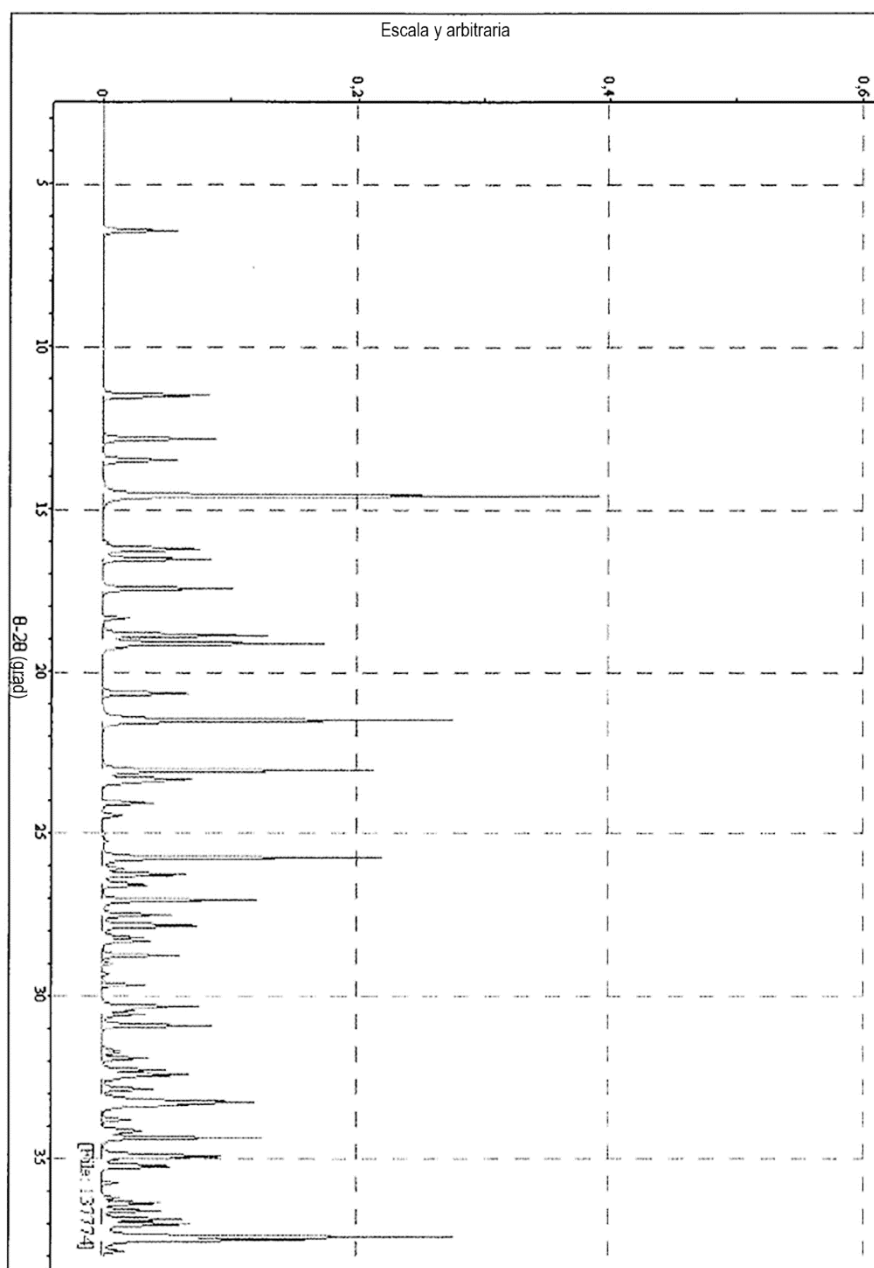


FIG. 9

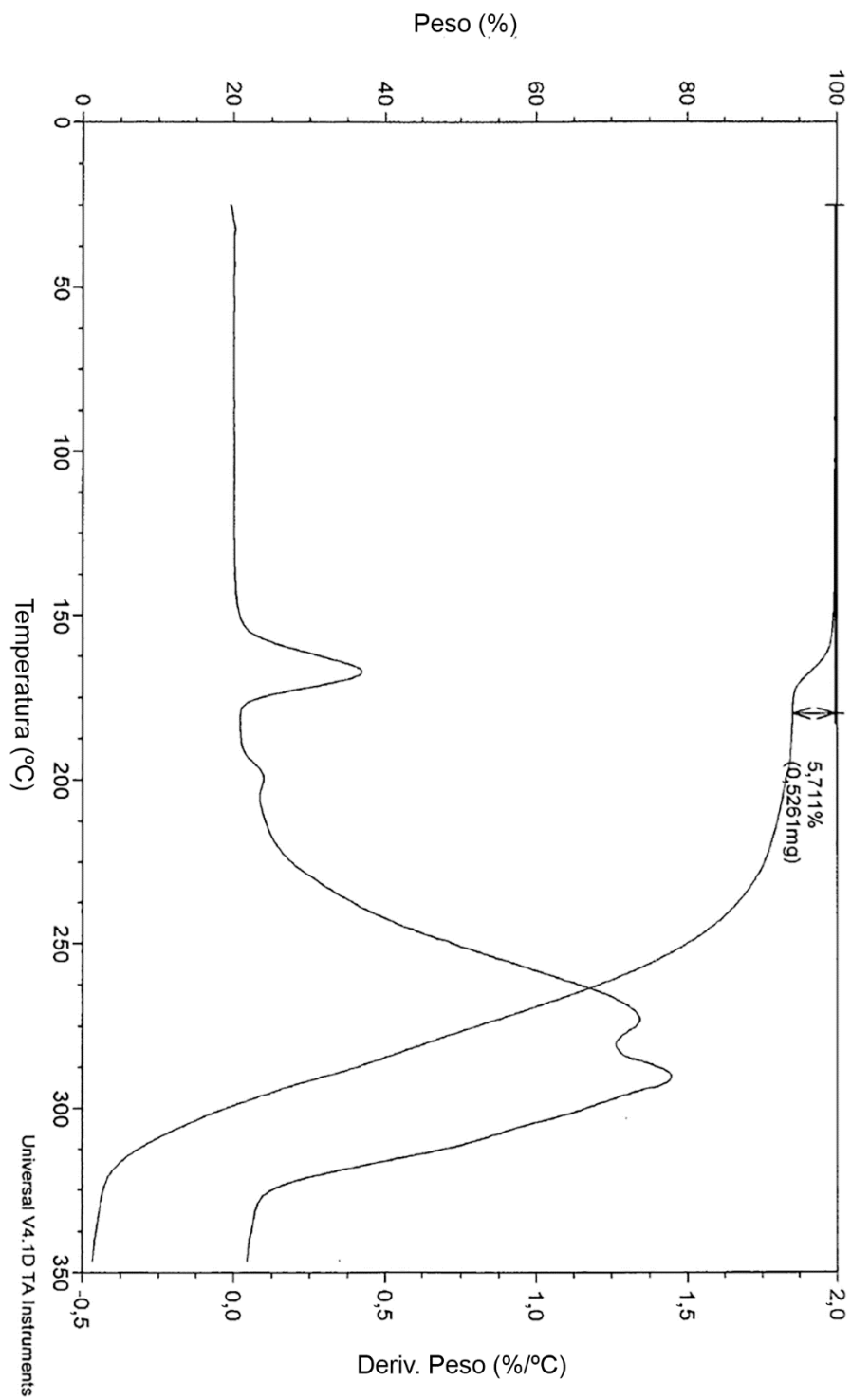


FIG. 10

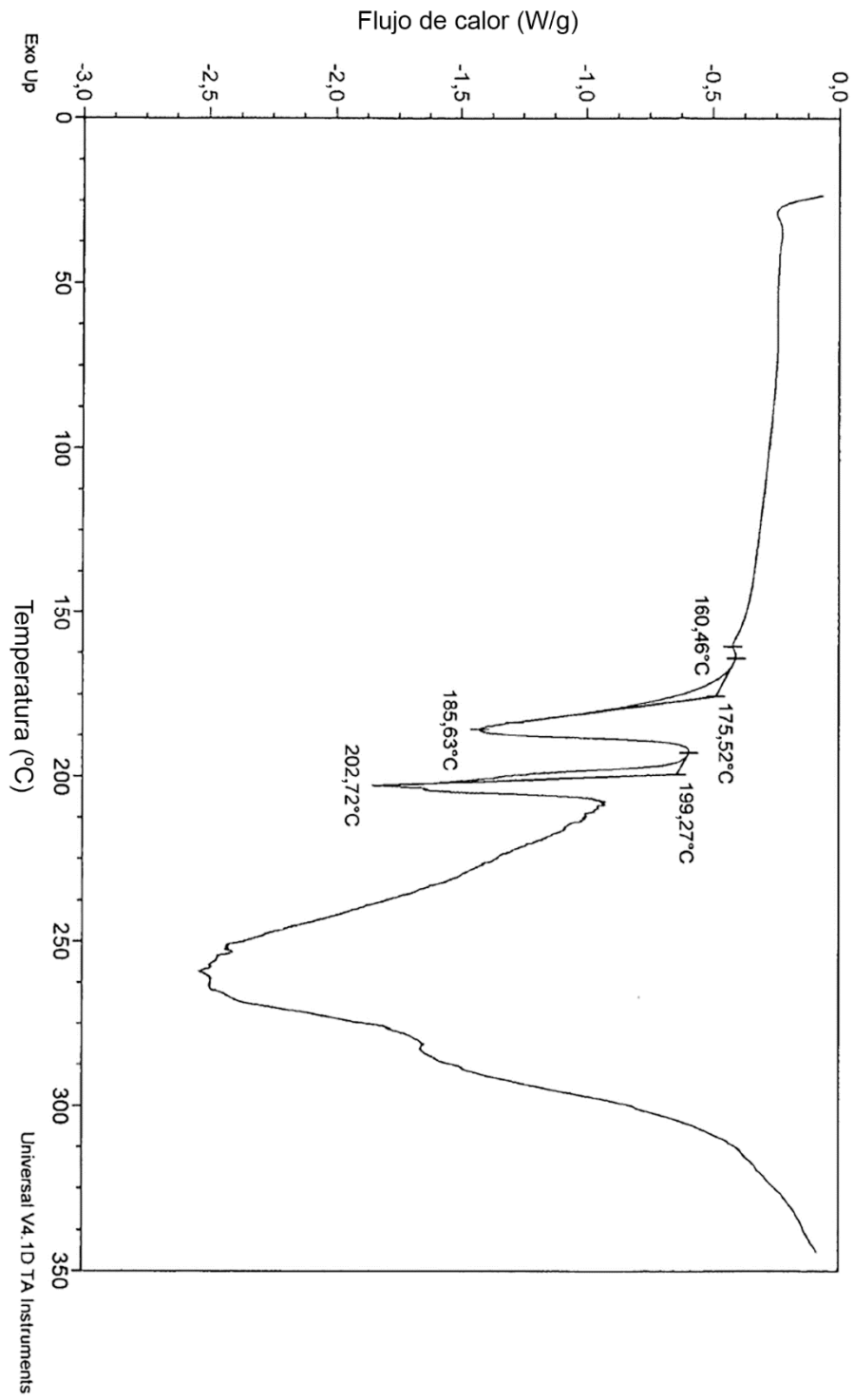


FIG. 11

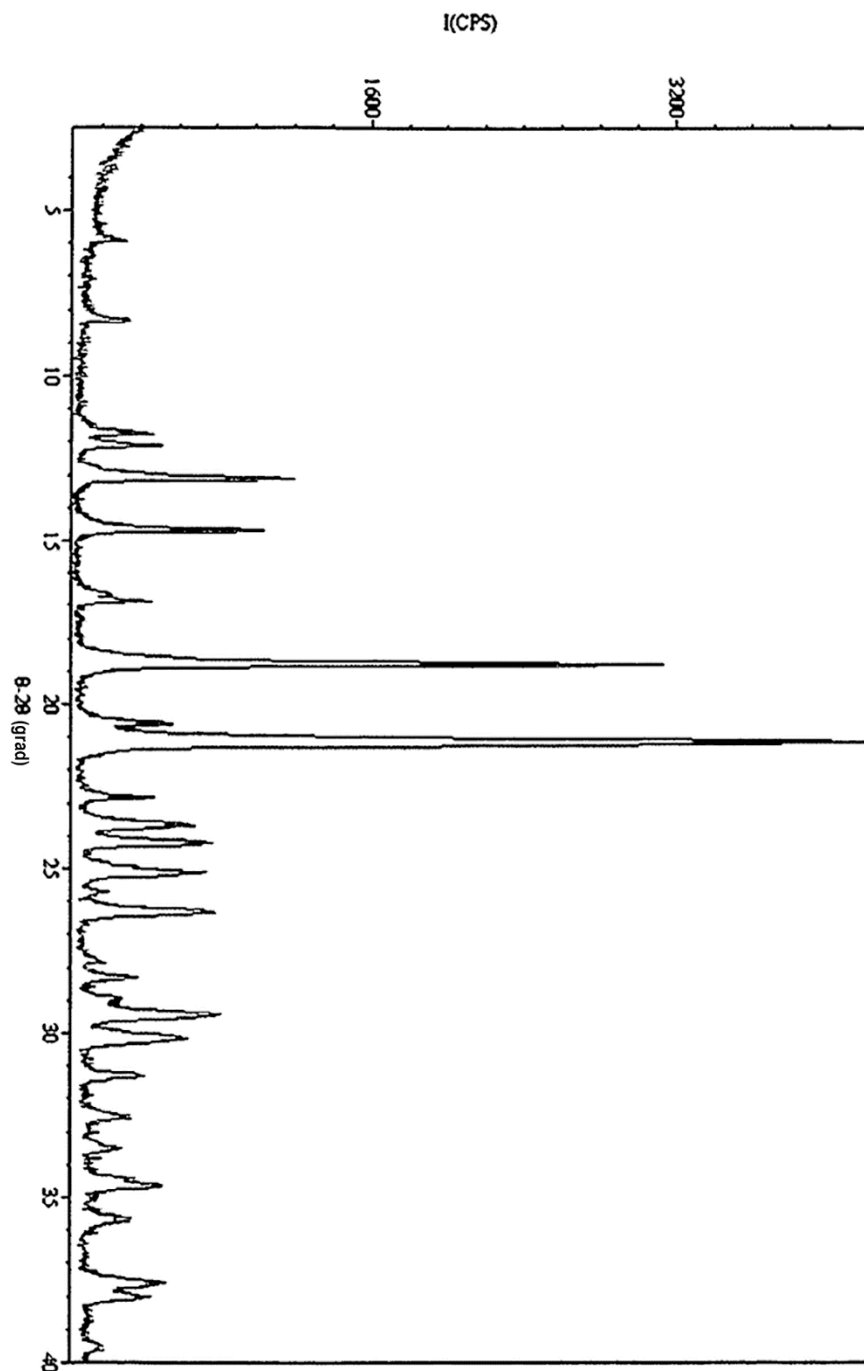


FIG. 12

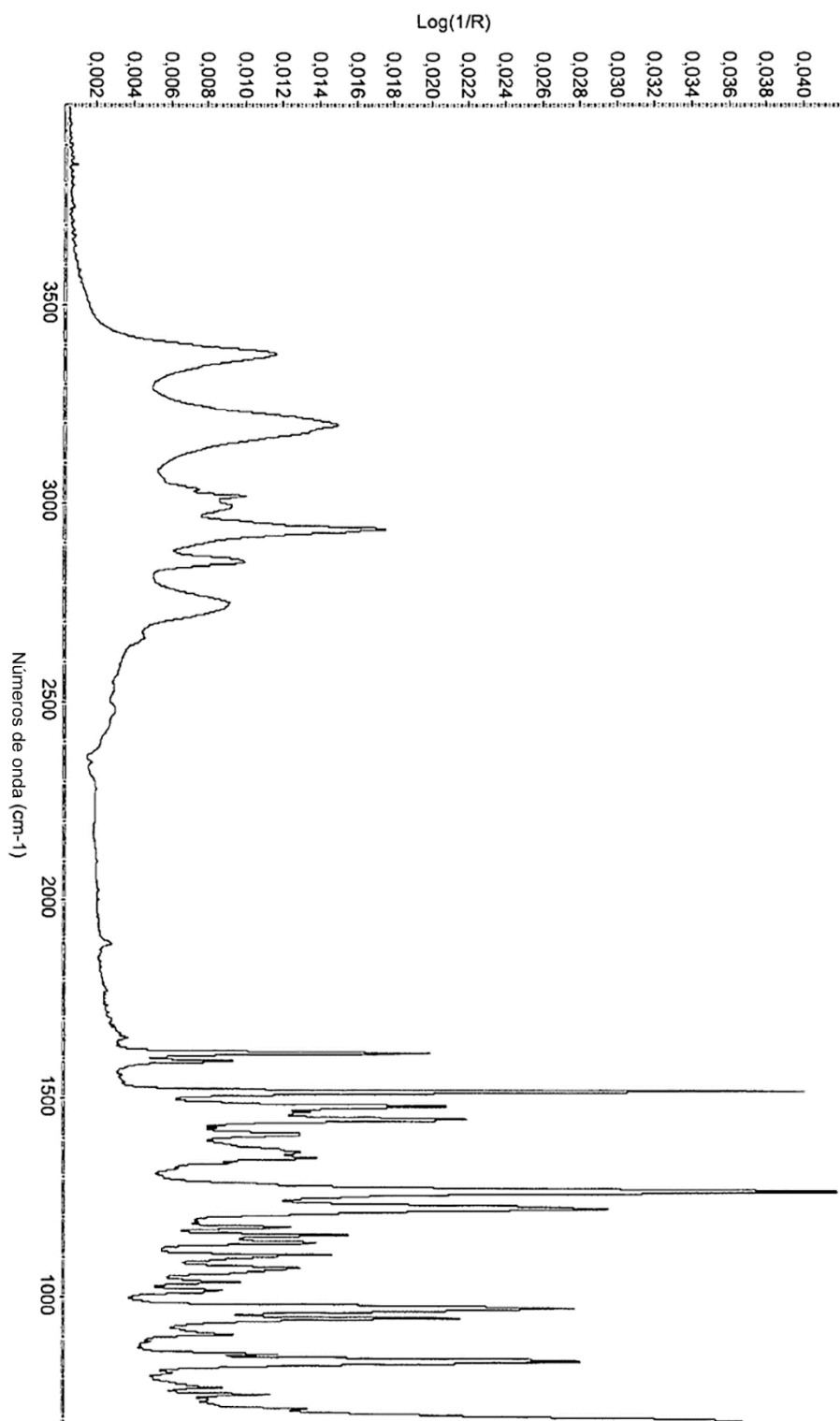


FIG. 13

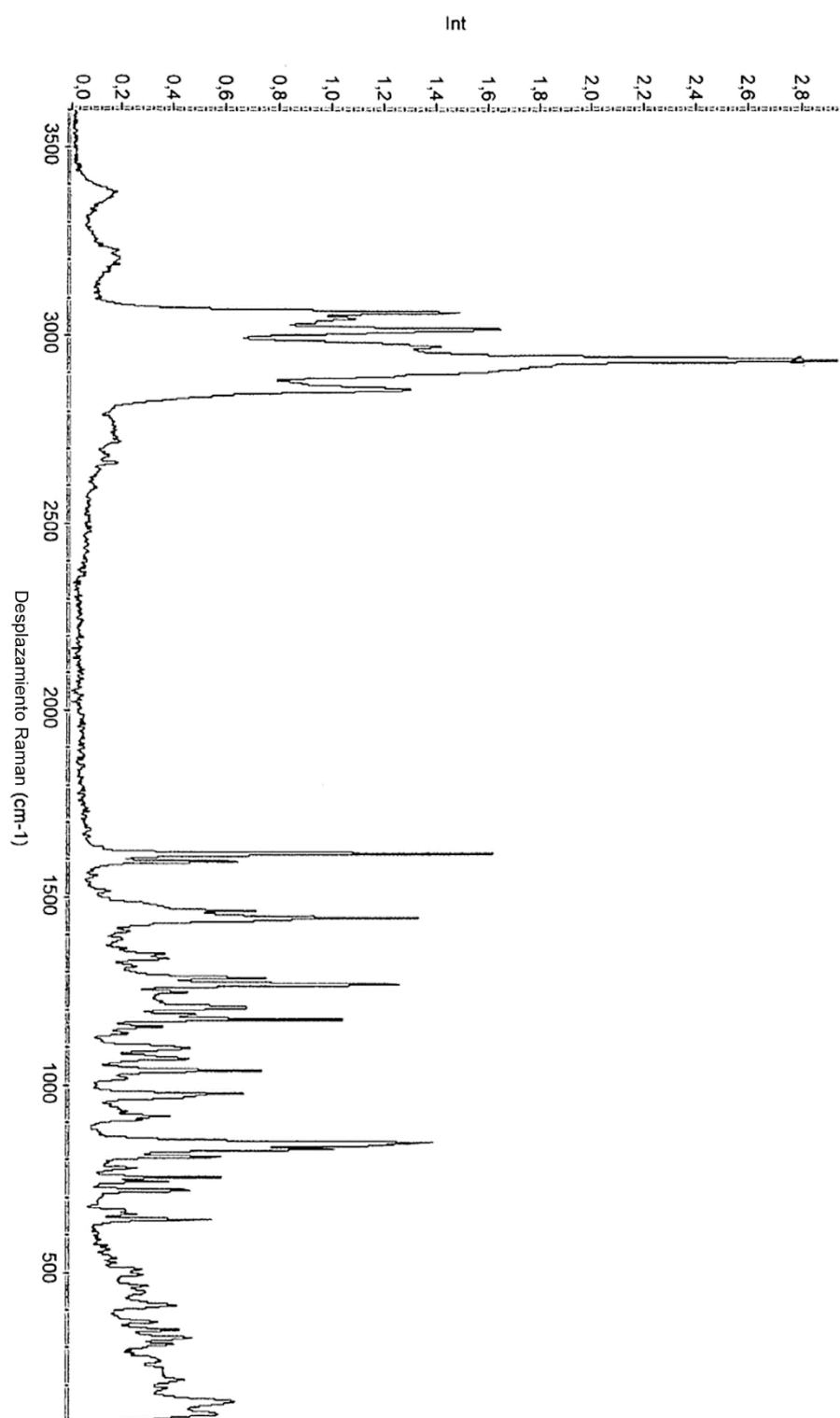


FIG. 14

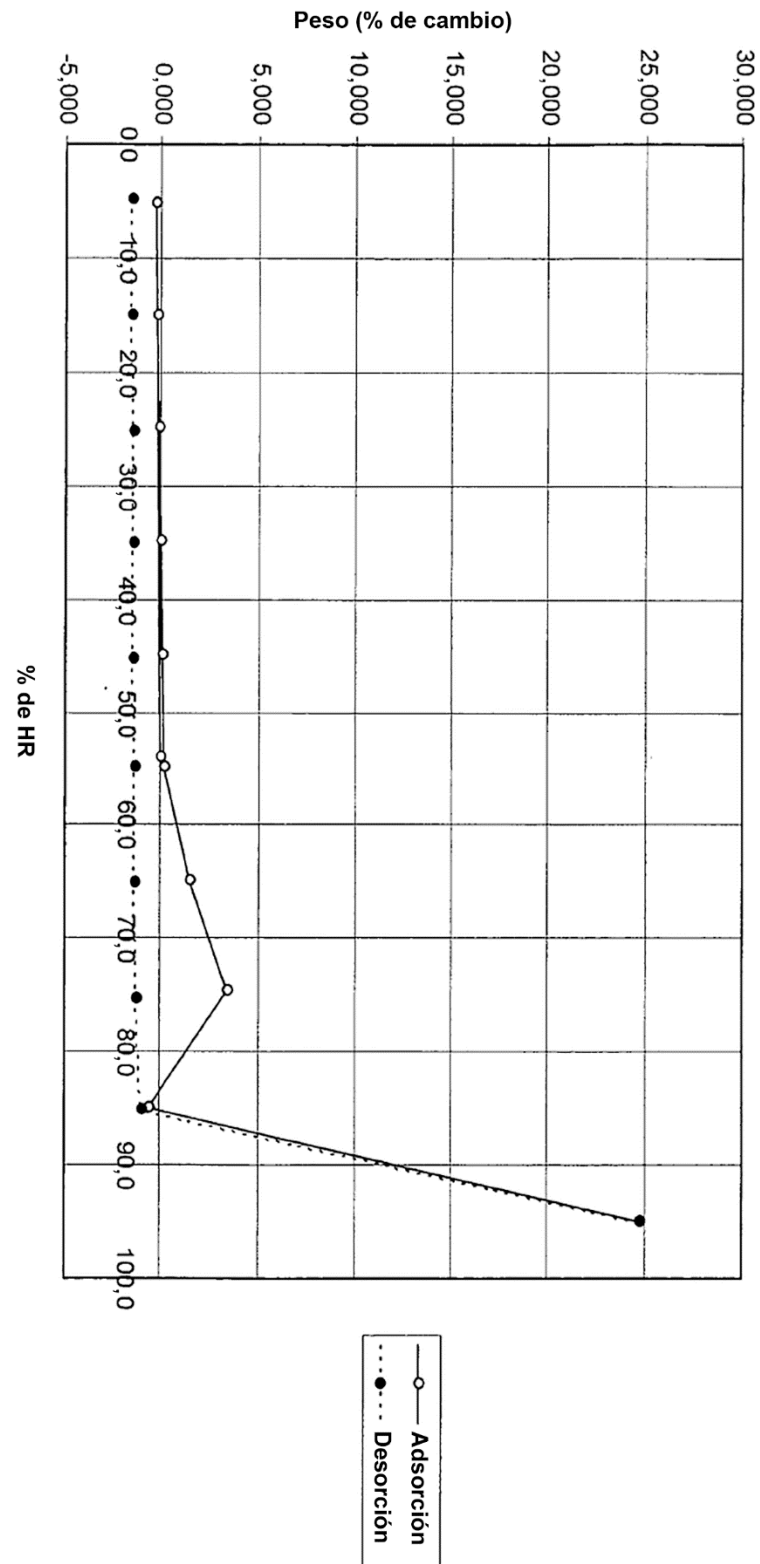


FIG. 15

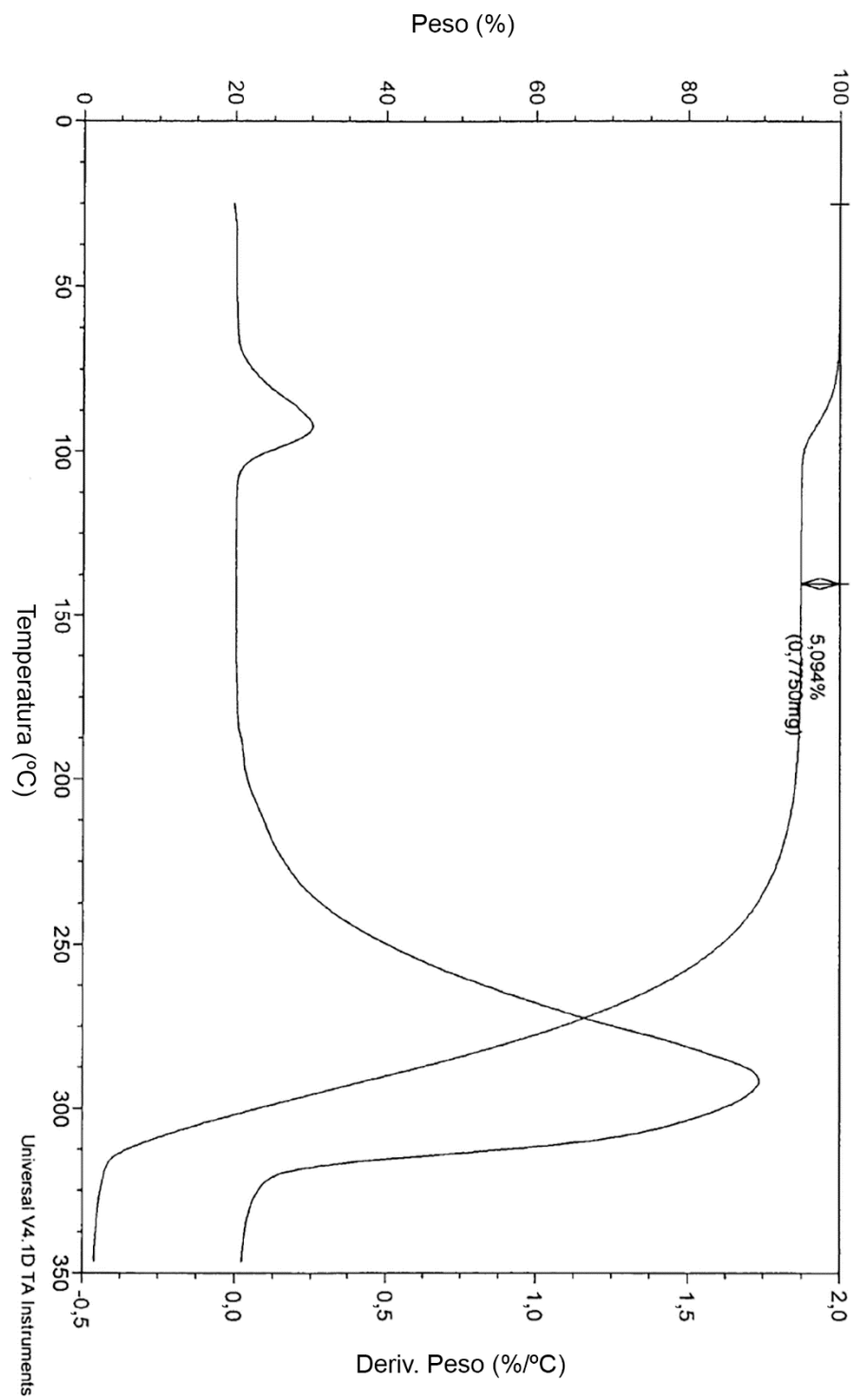


FIG. 16

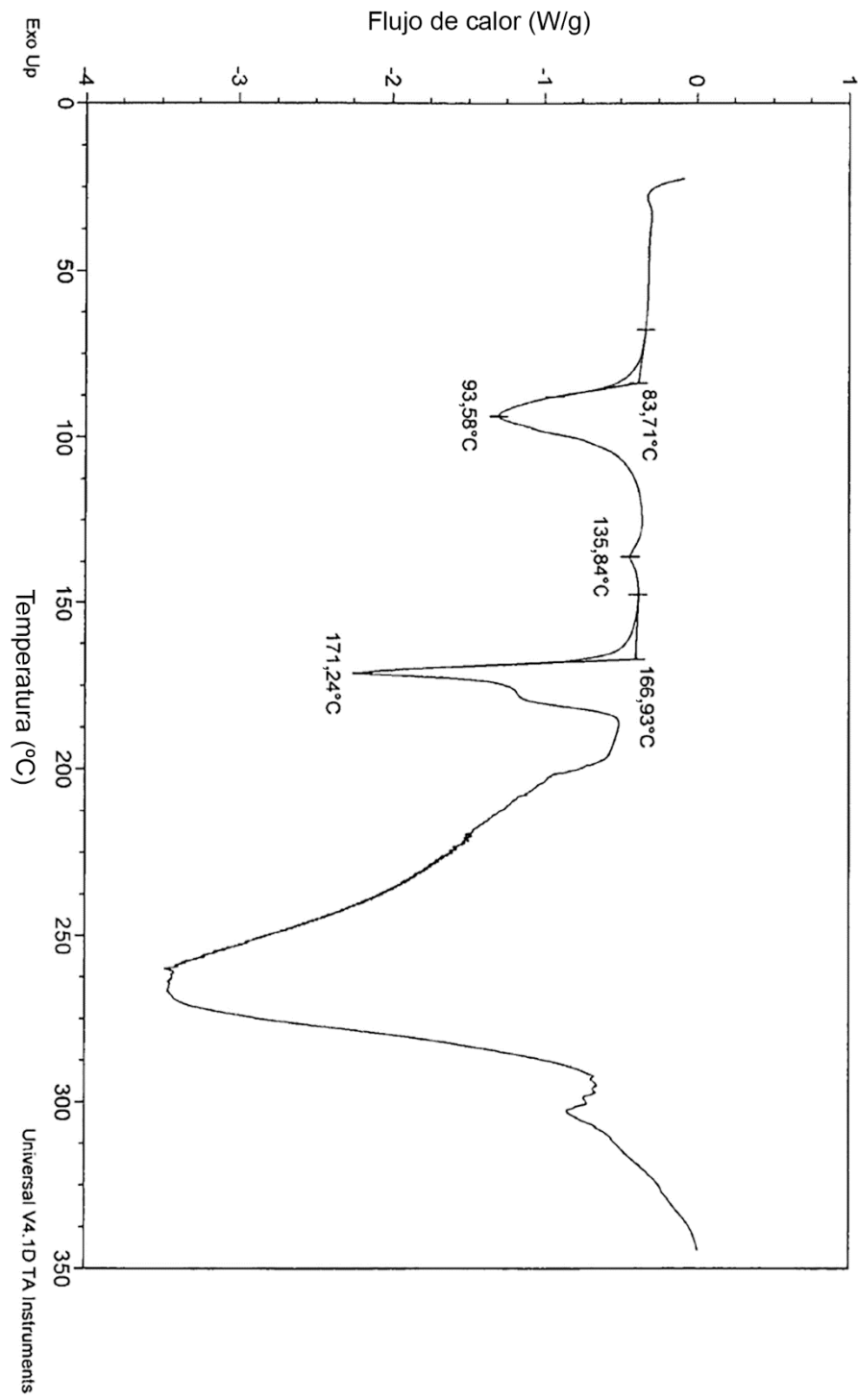


FIG. 17

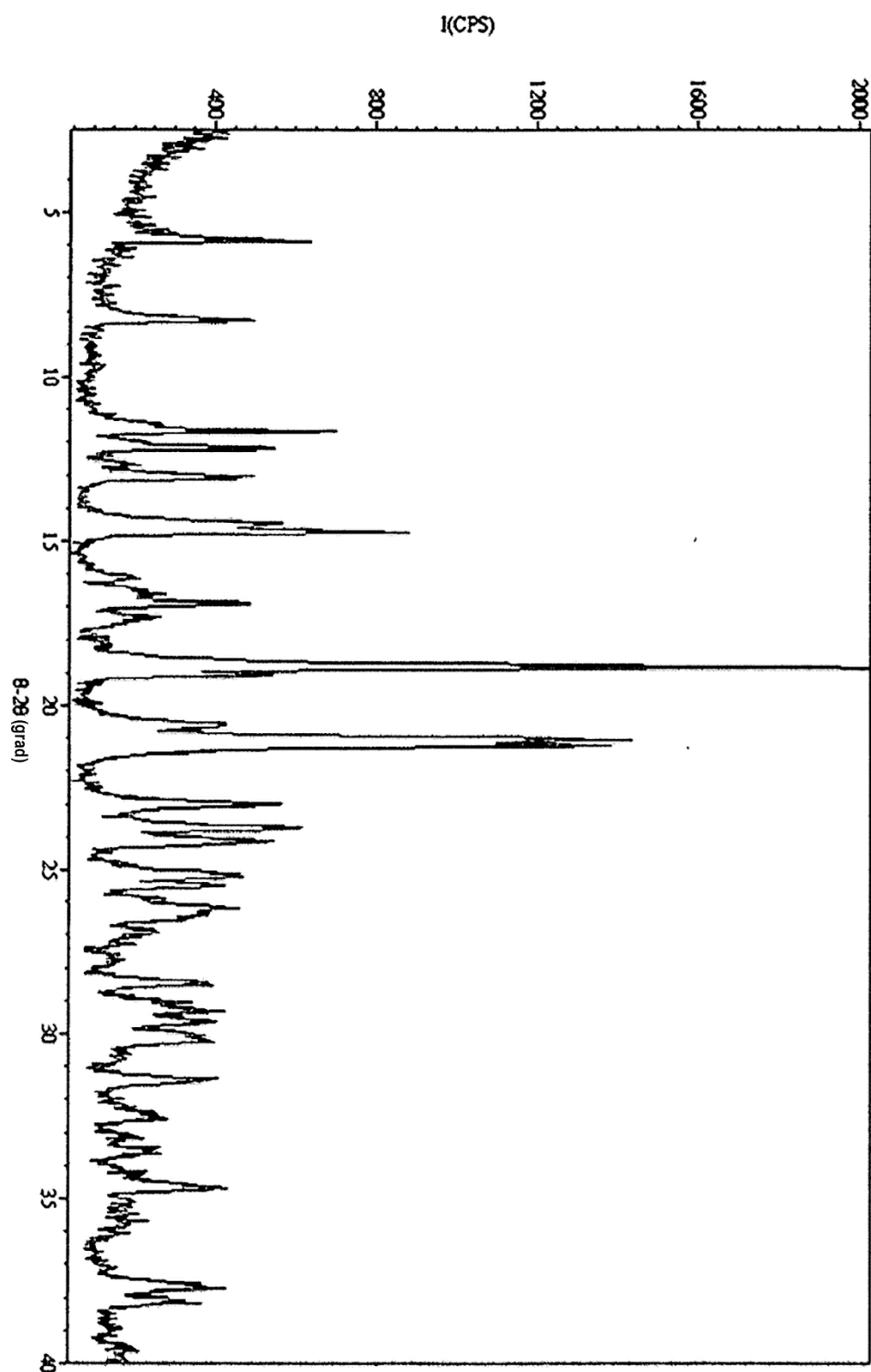


FIG. 18

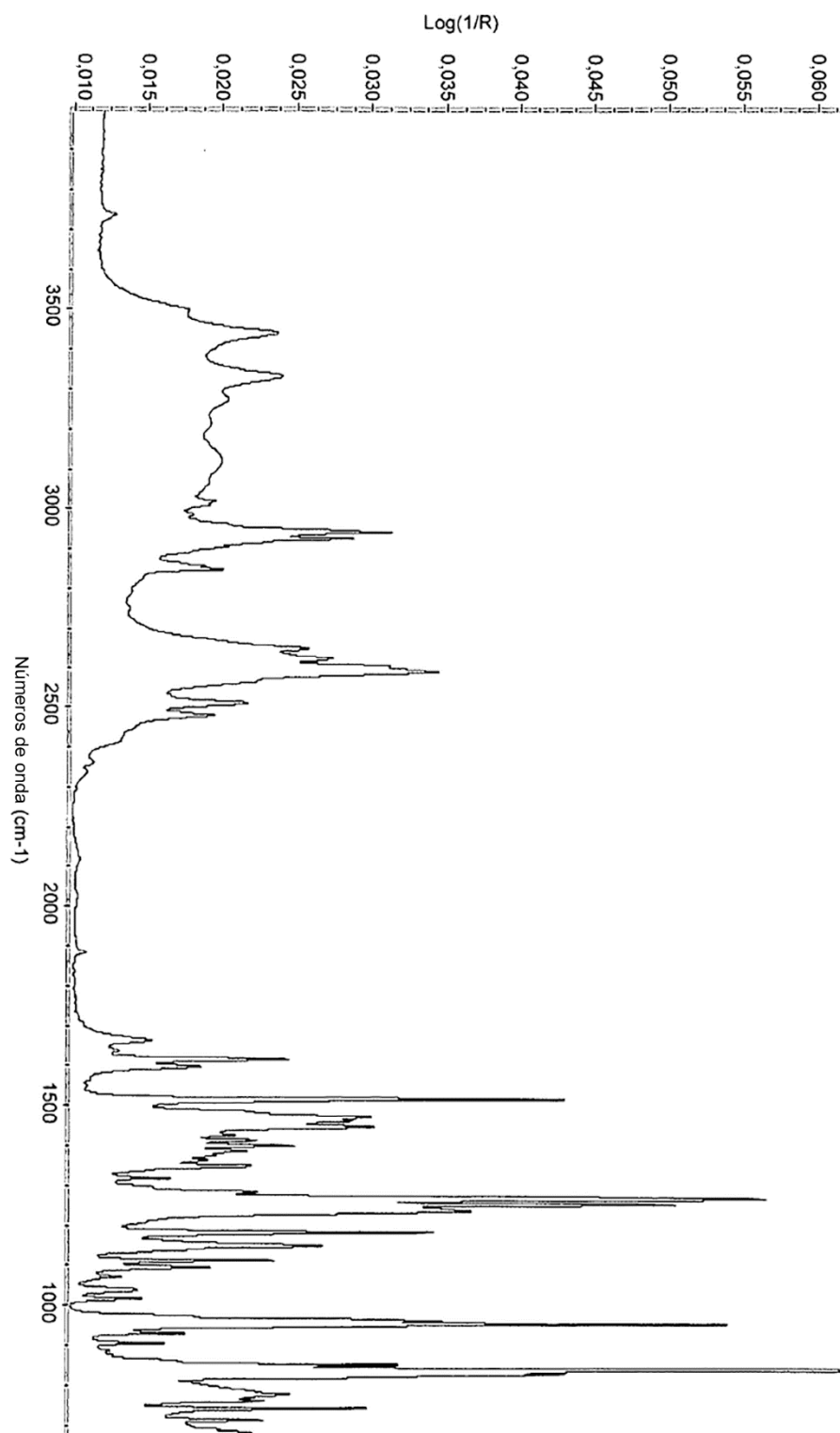


FIG. 19

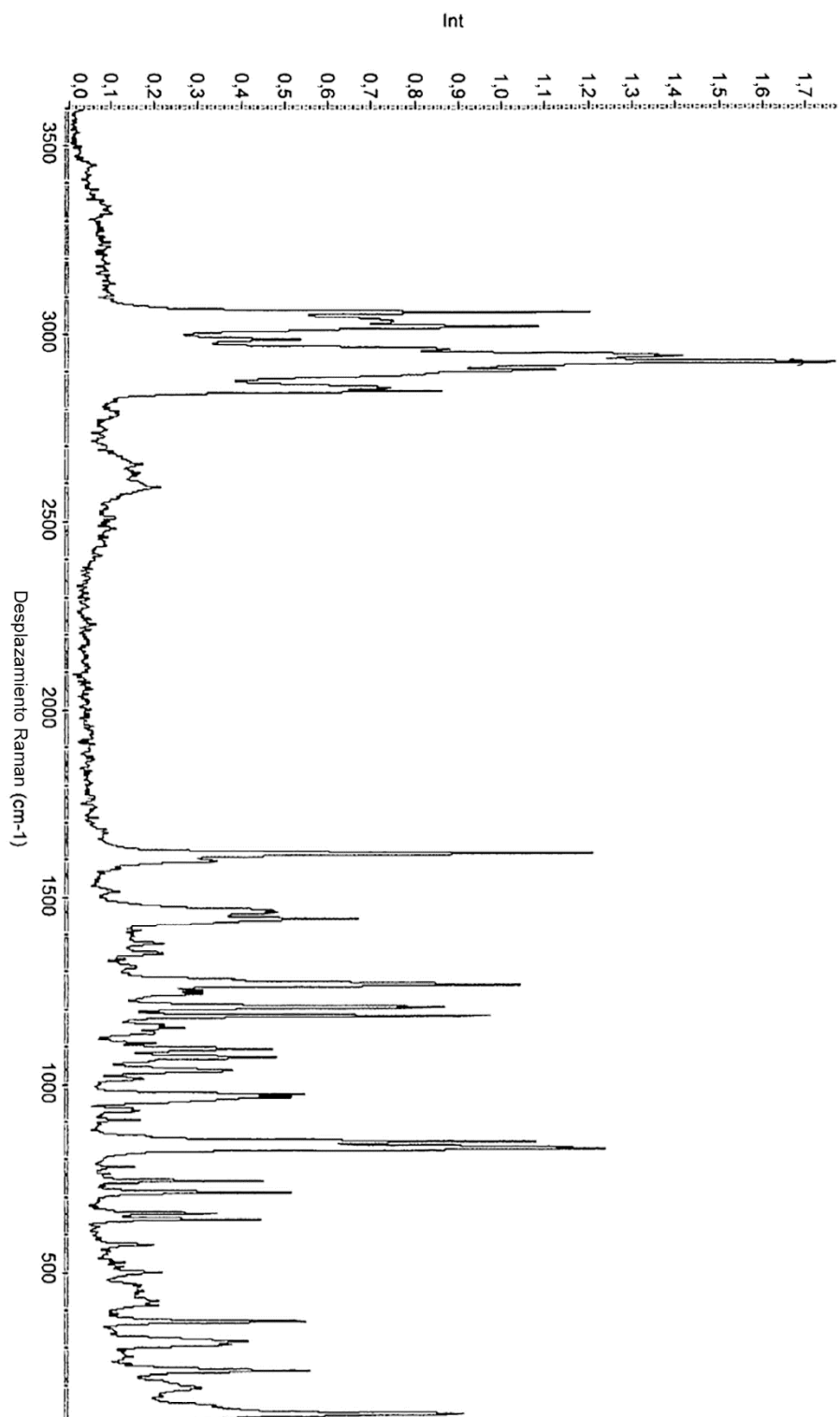


FIG. 20

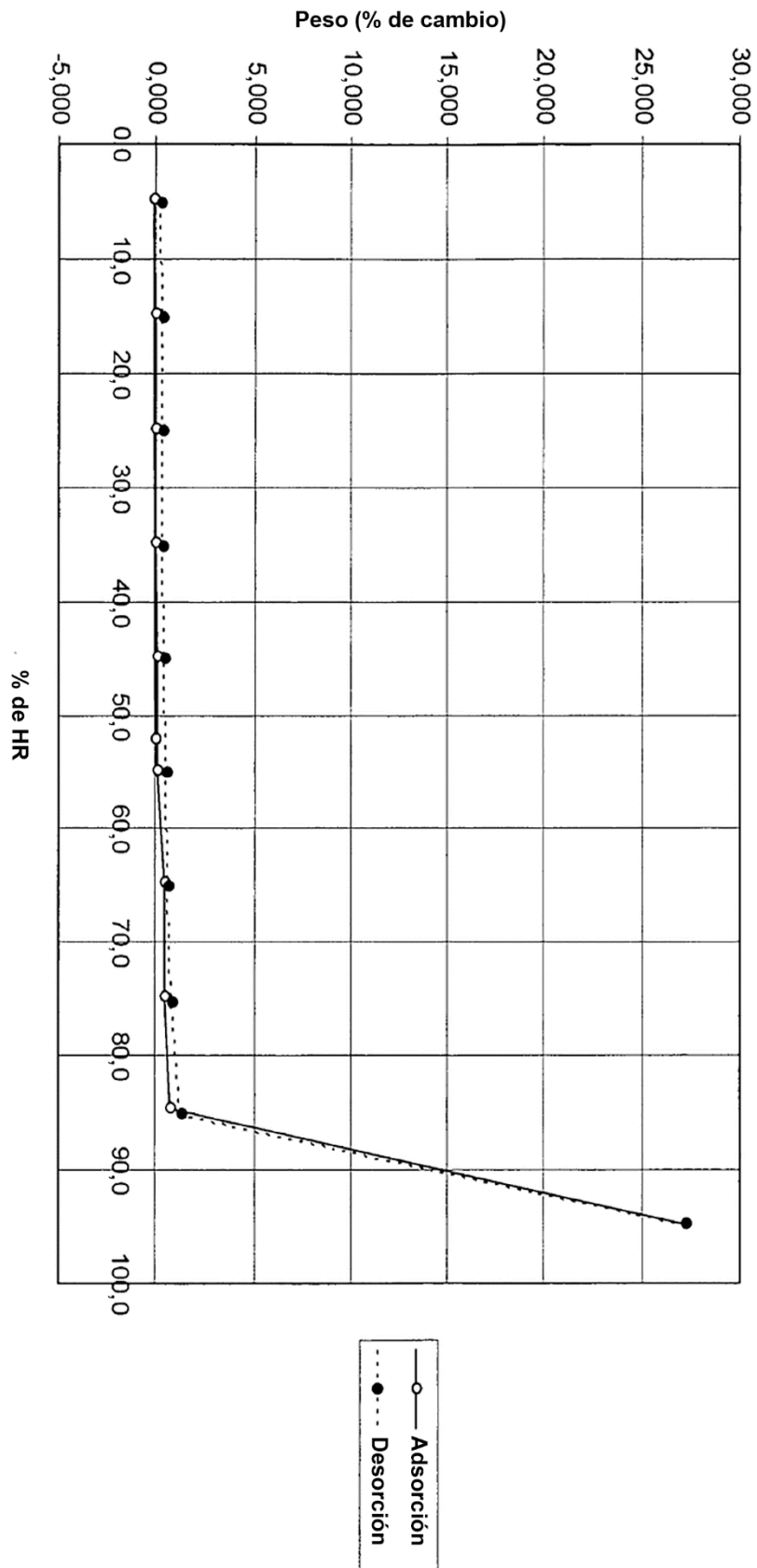


FIG. 21

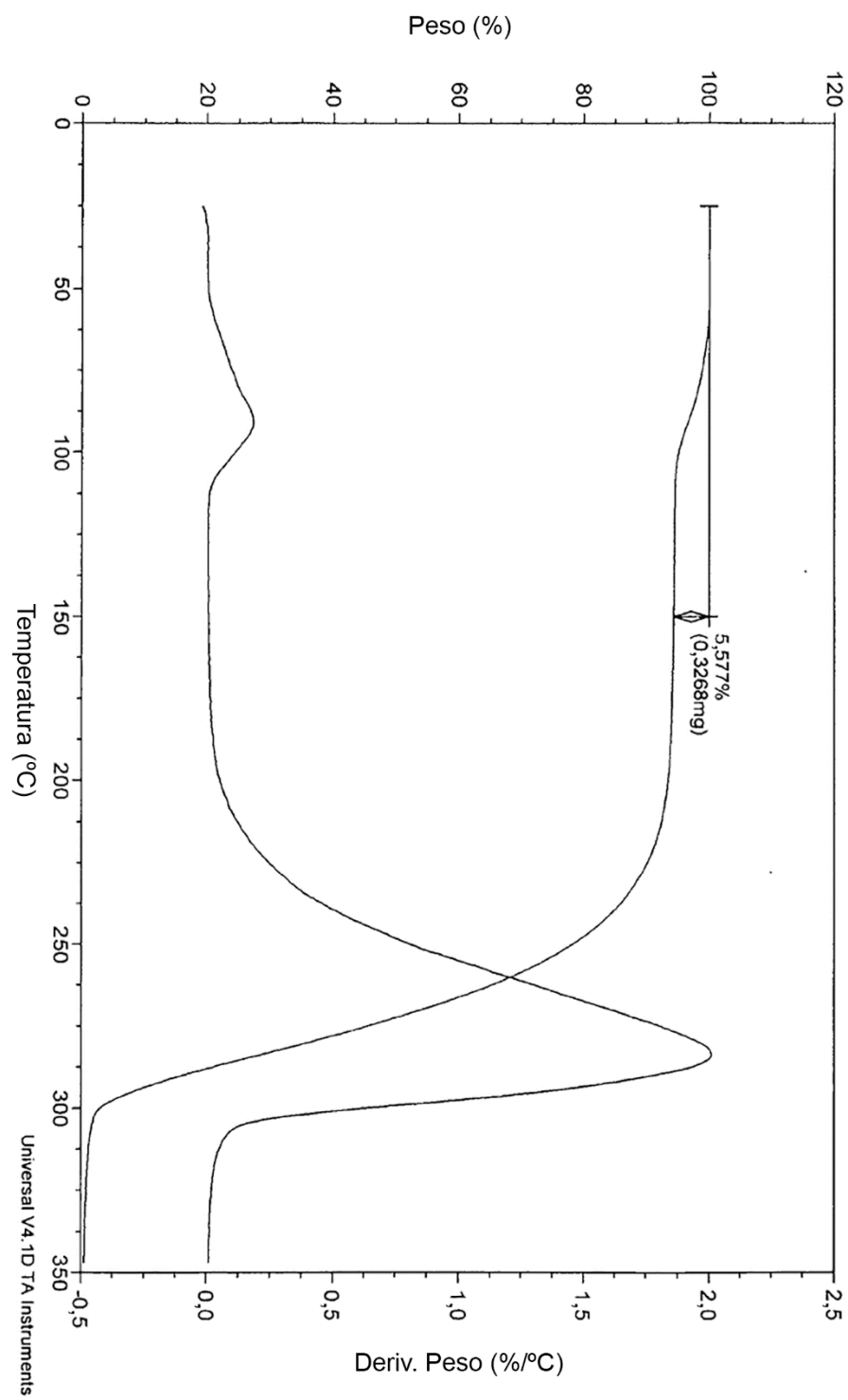


FIG. 22

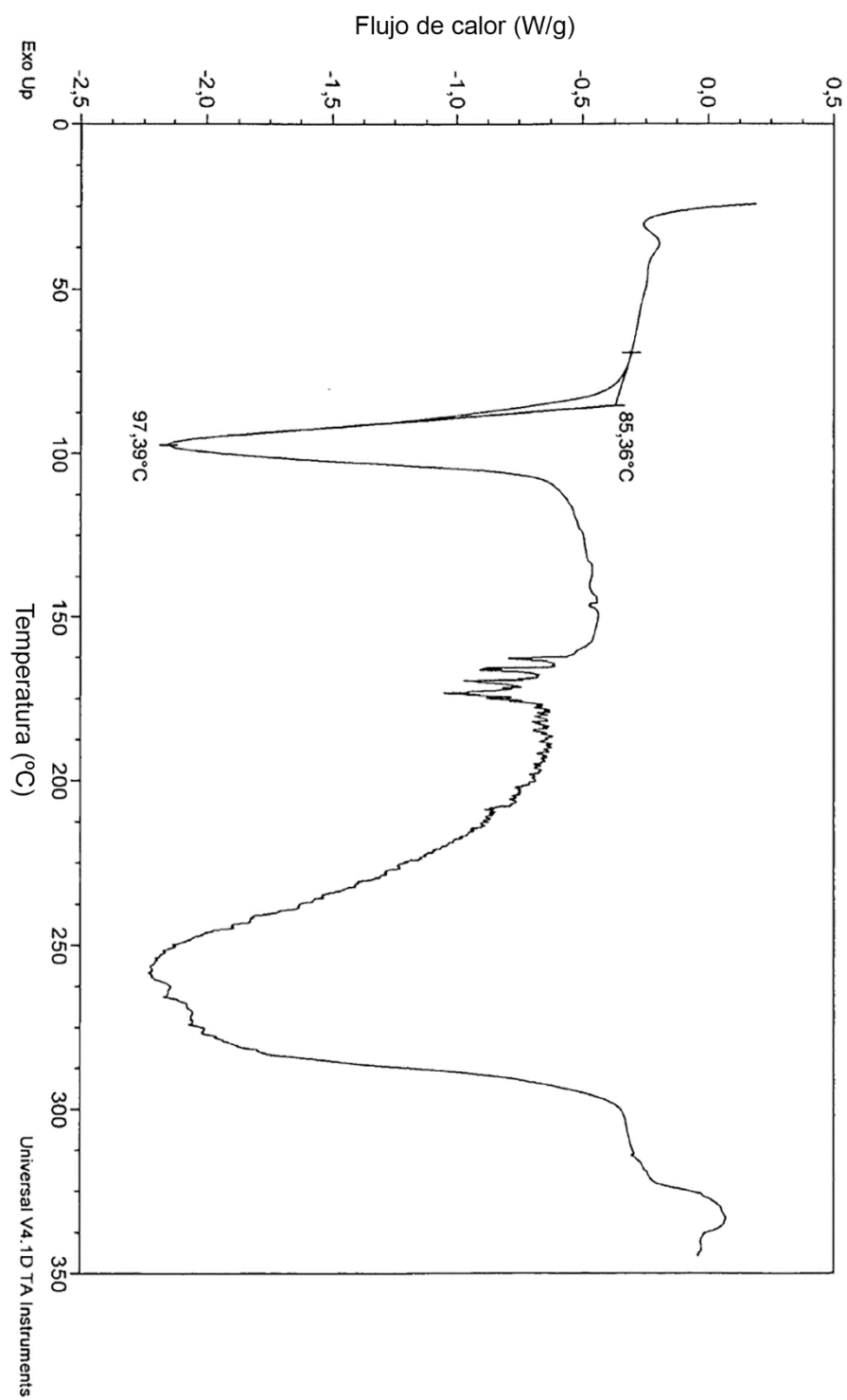


FIG. 23

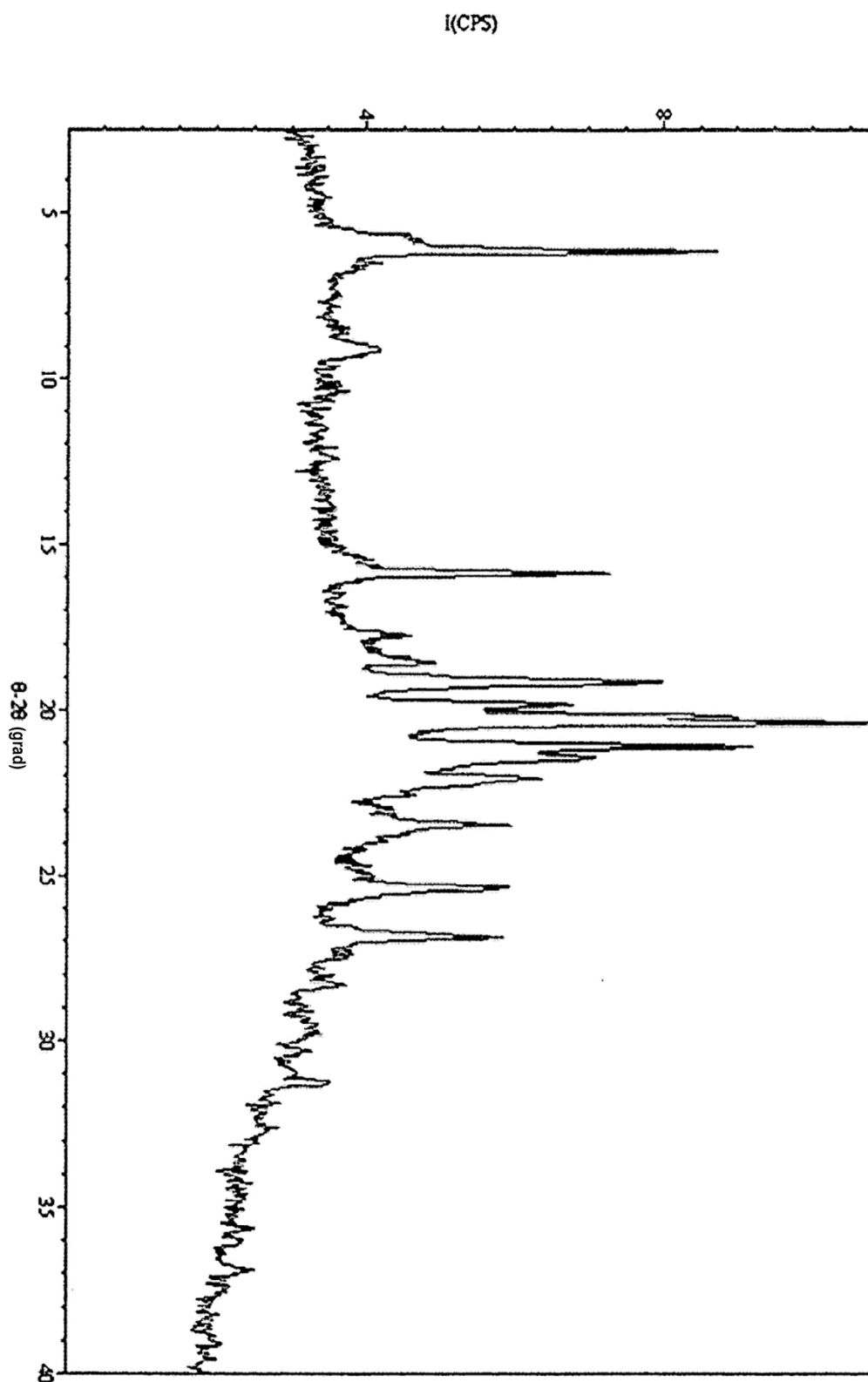


FIG. 24

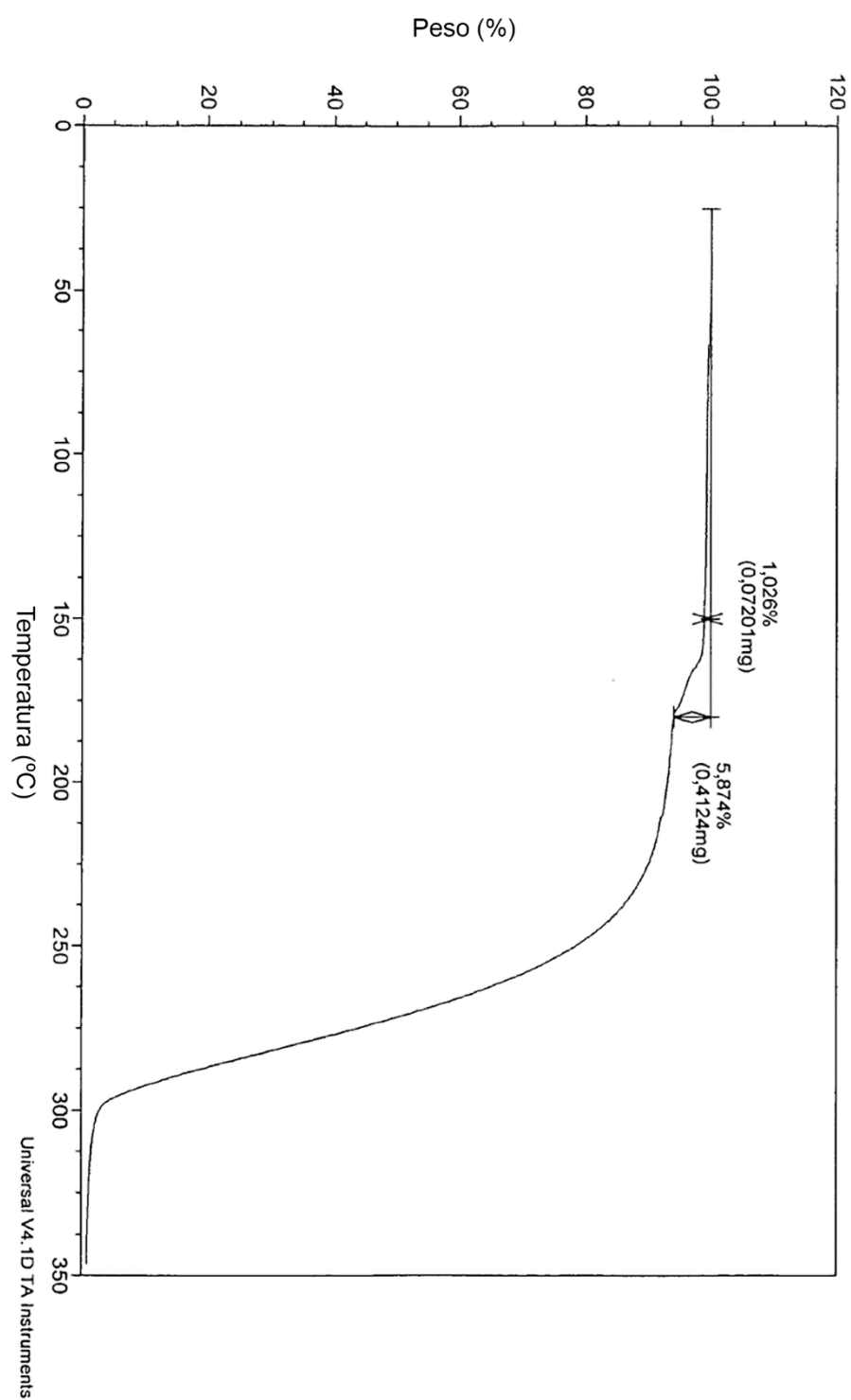


FIG. 25

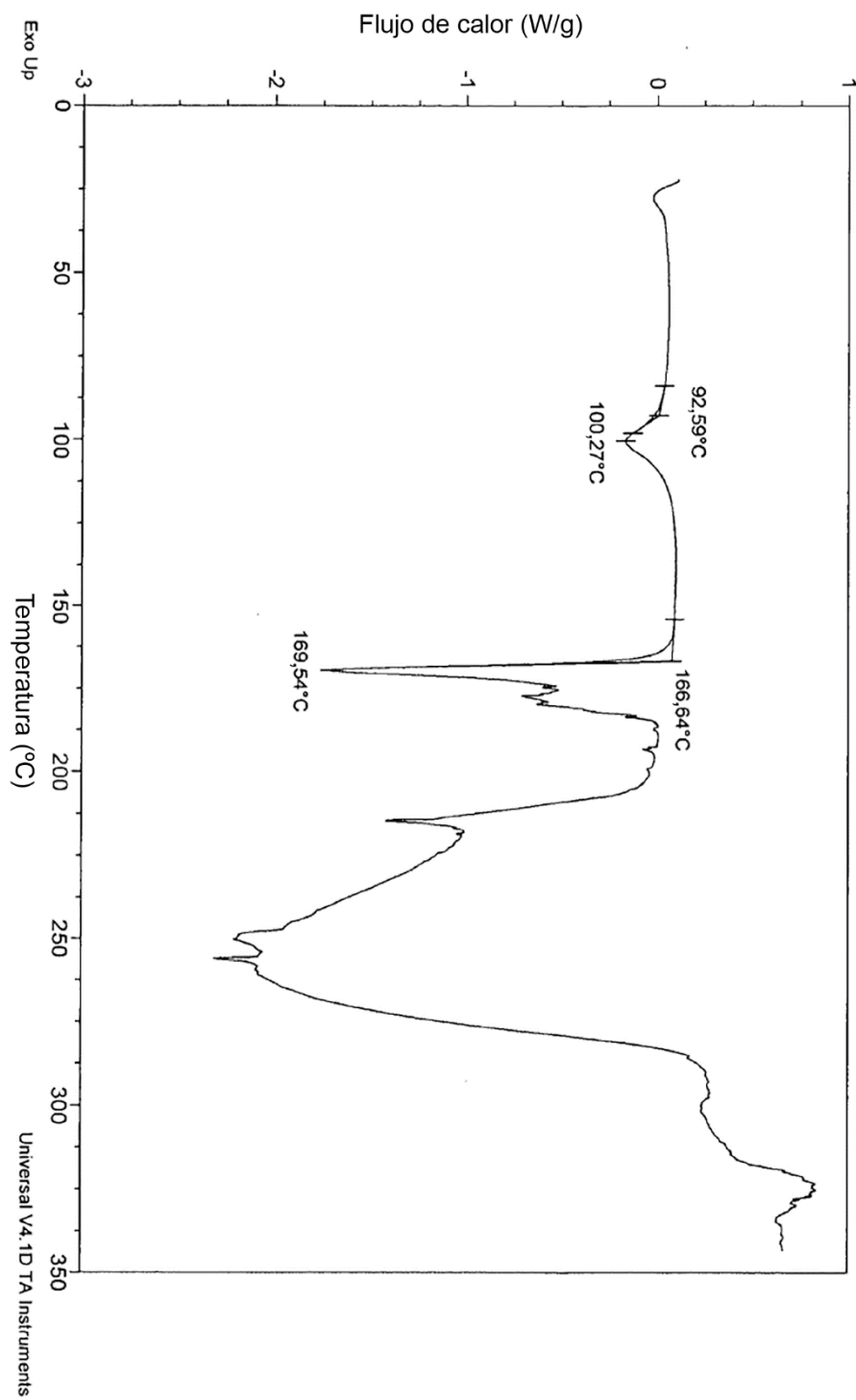


FIG. 26

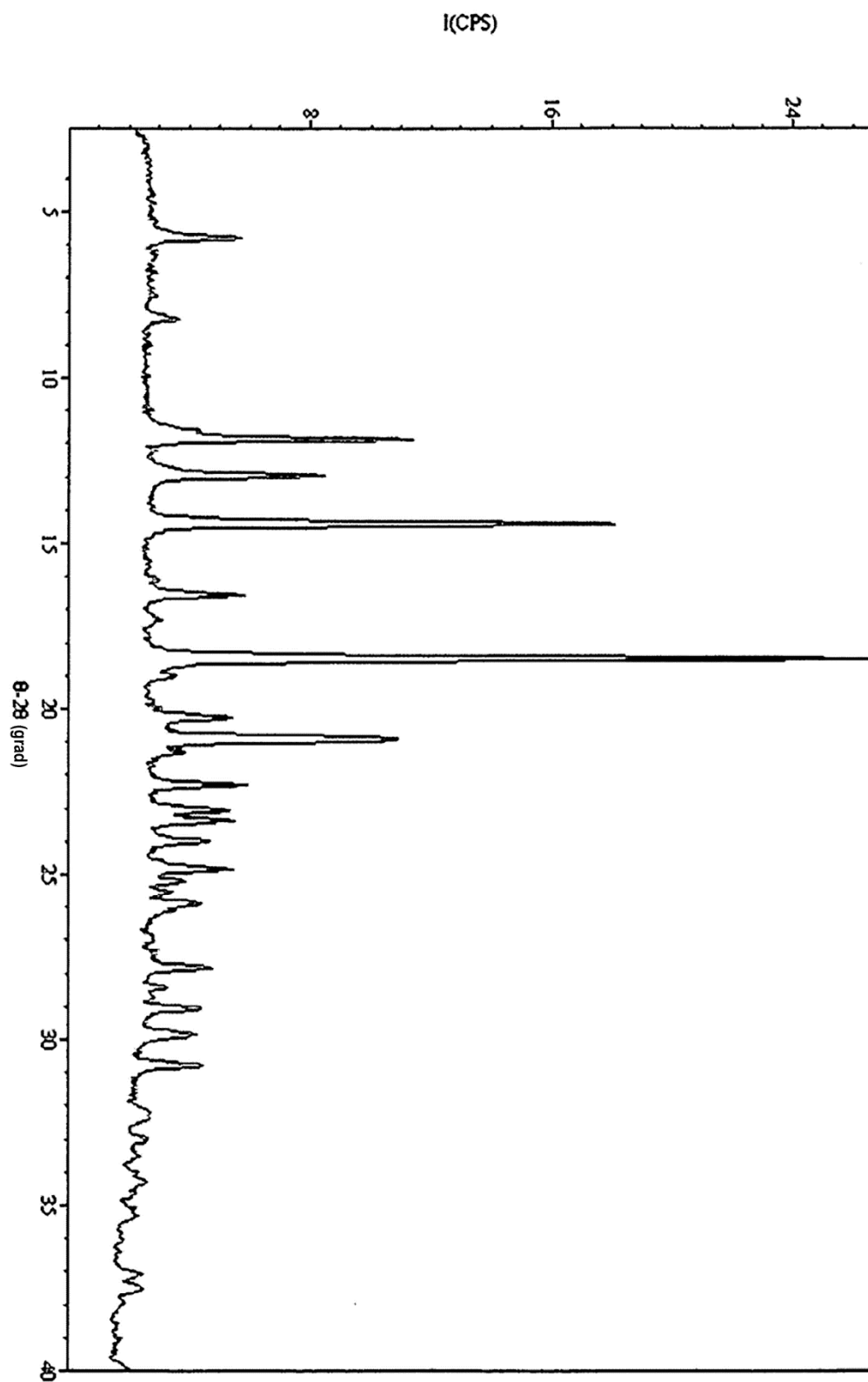


FIG. 27

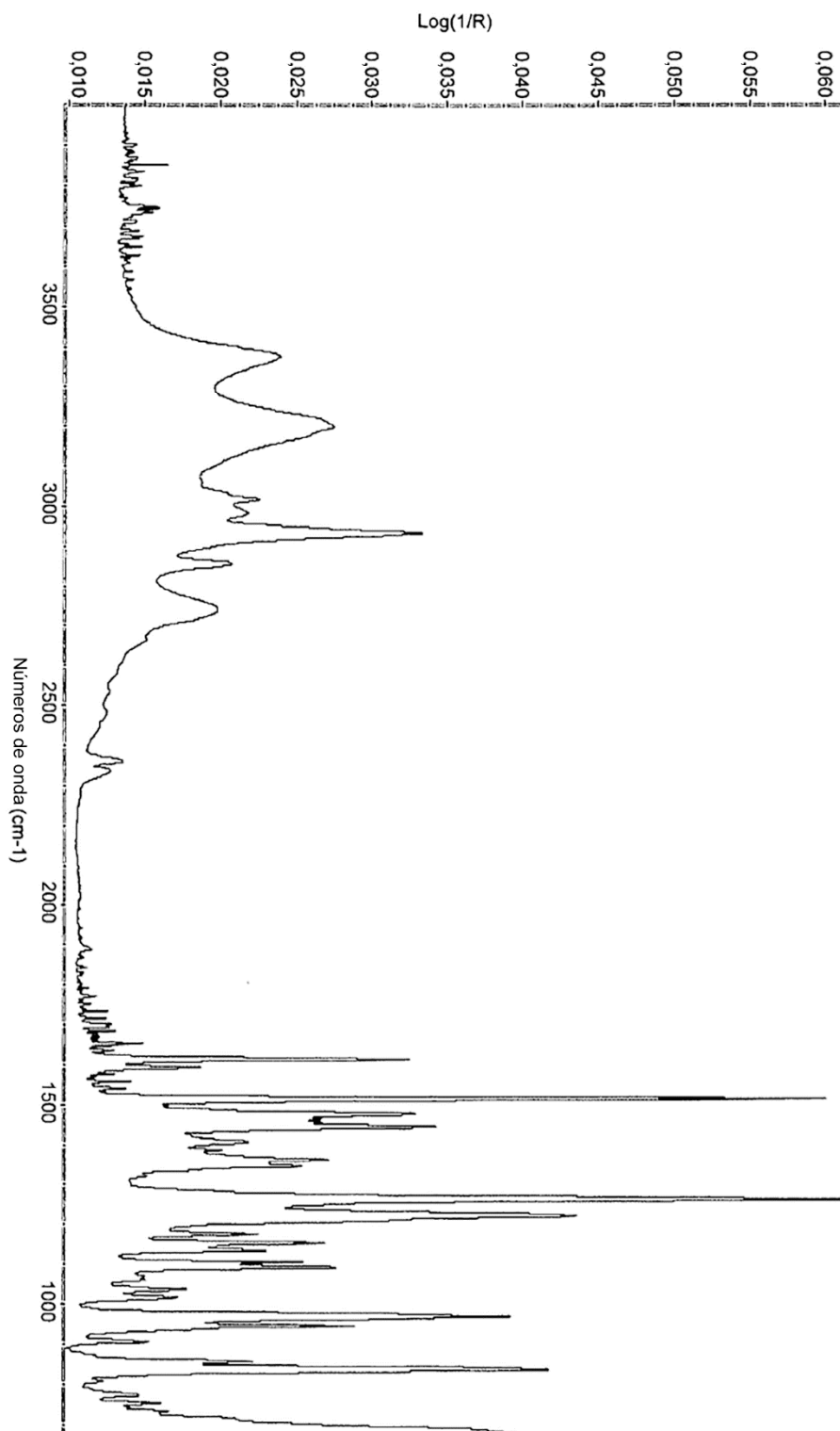


FIG. 28

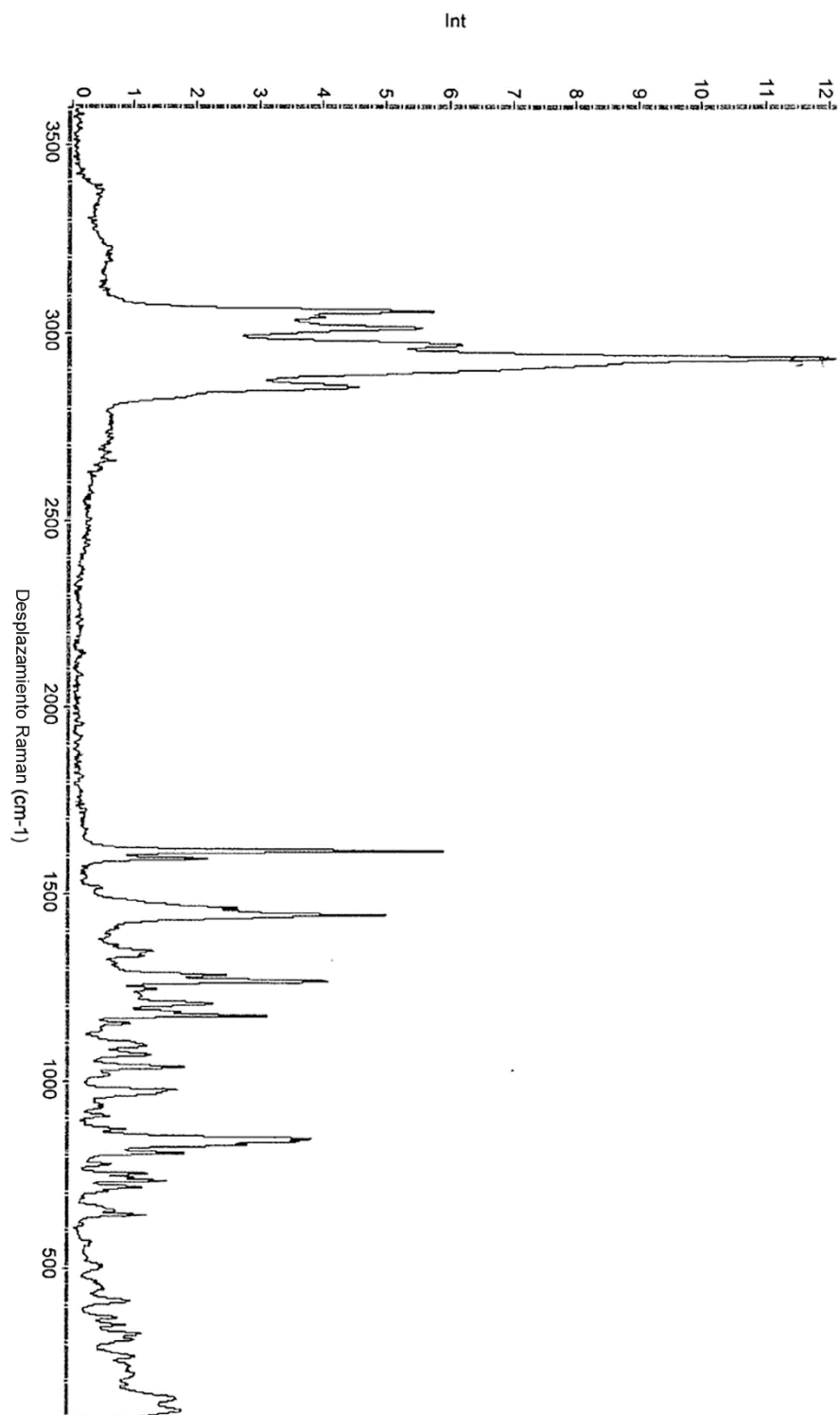


FIG. 29

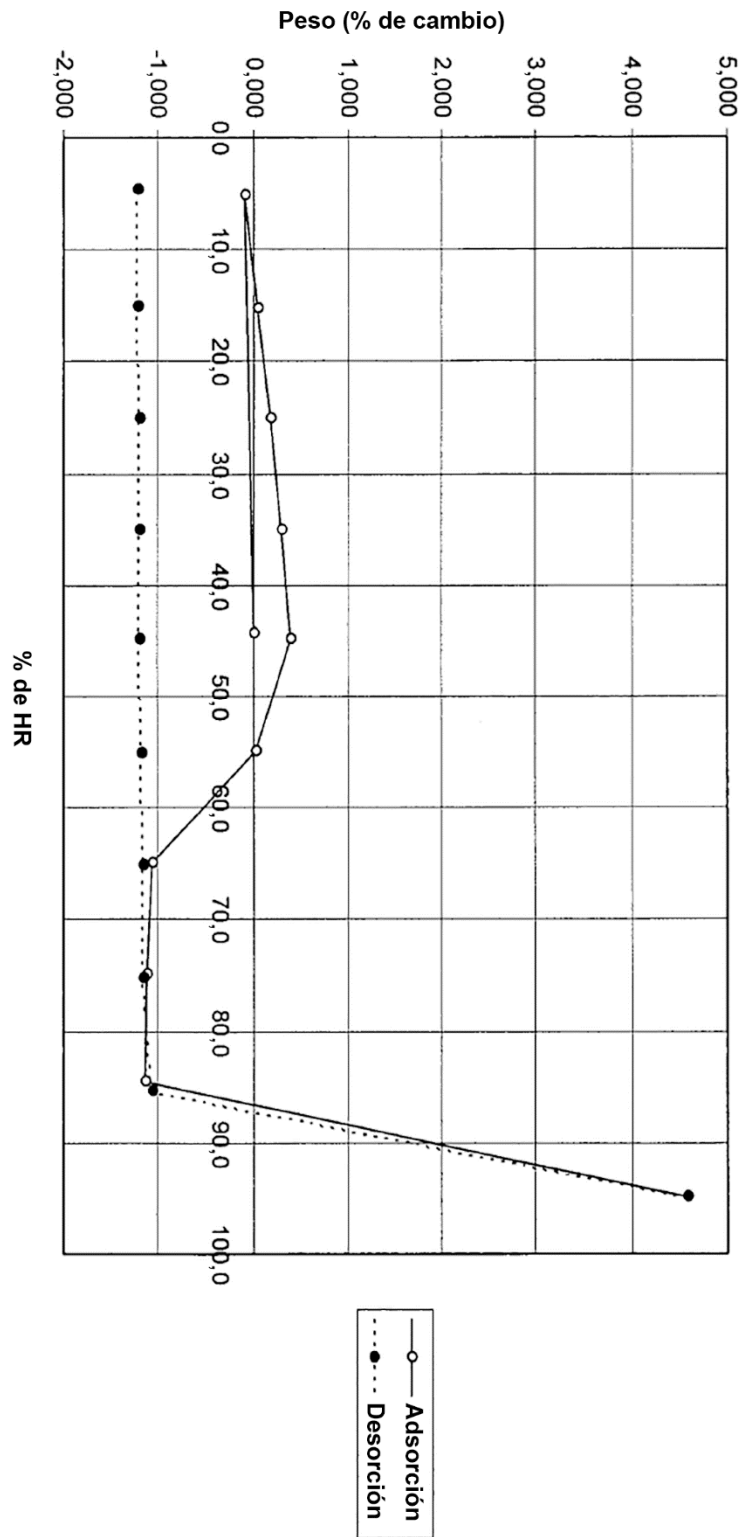


FIG. 30

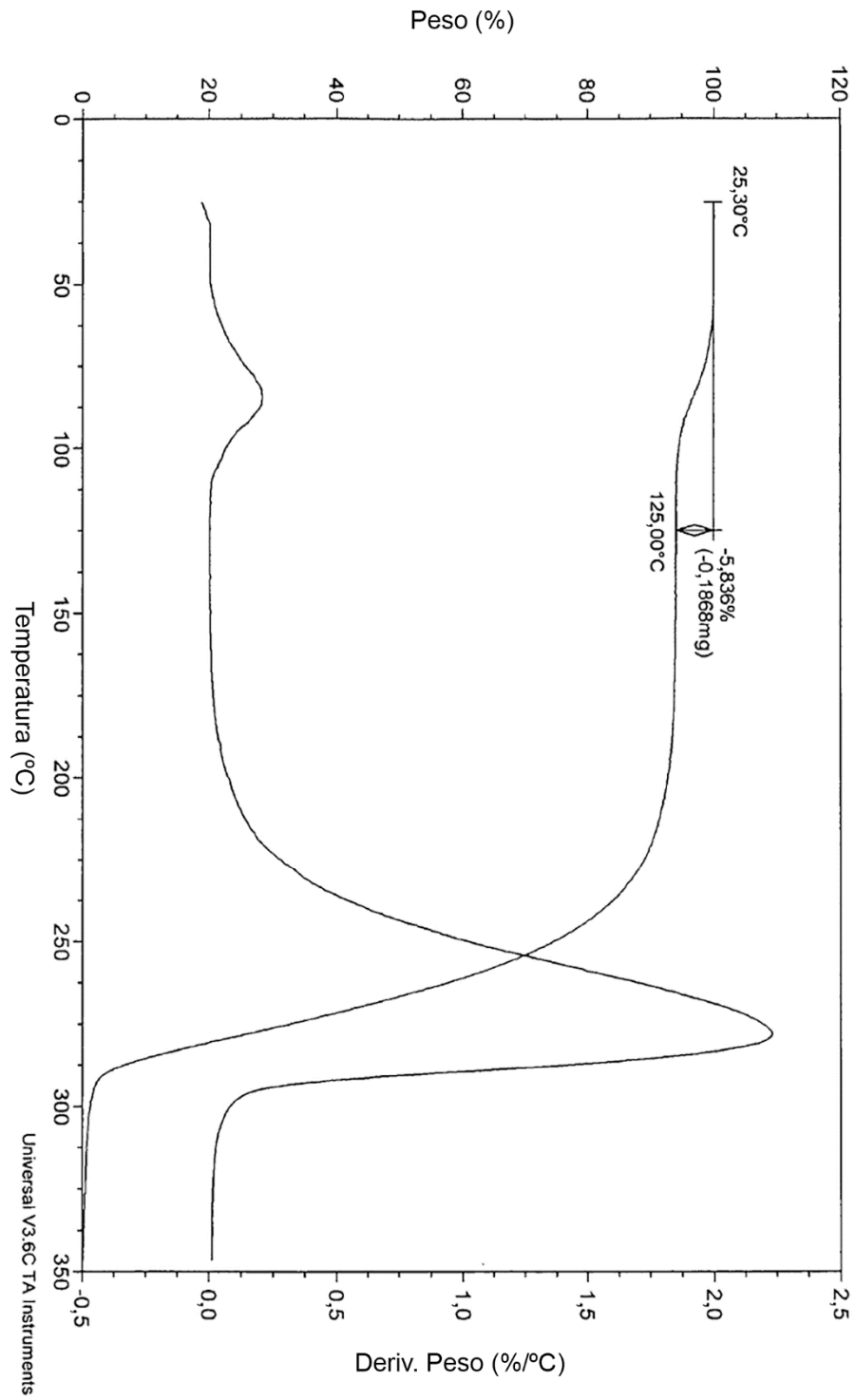


FIG. 31

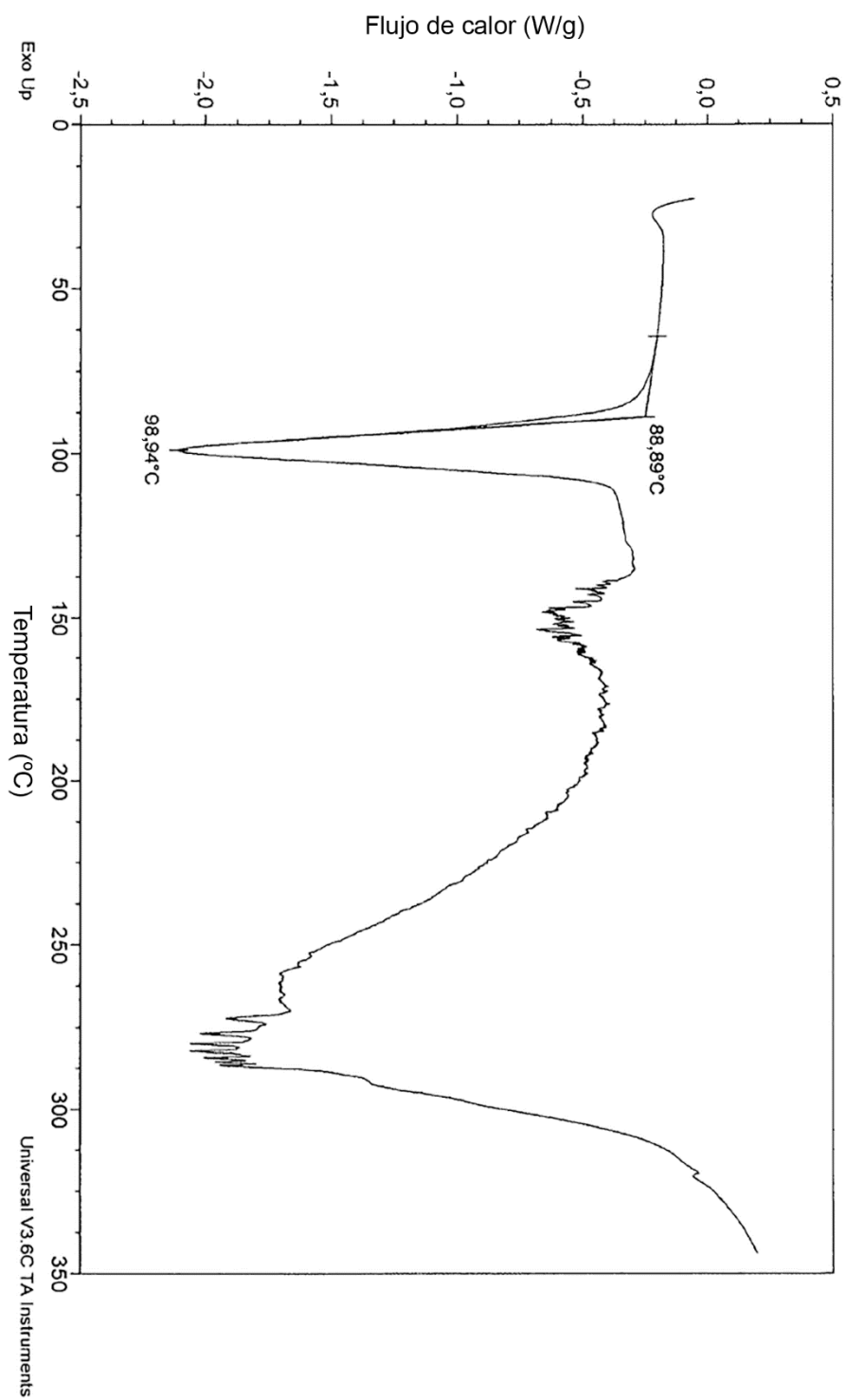


FIG. 32

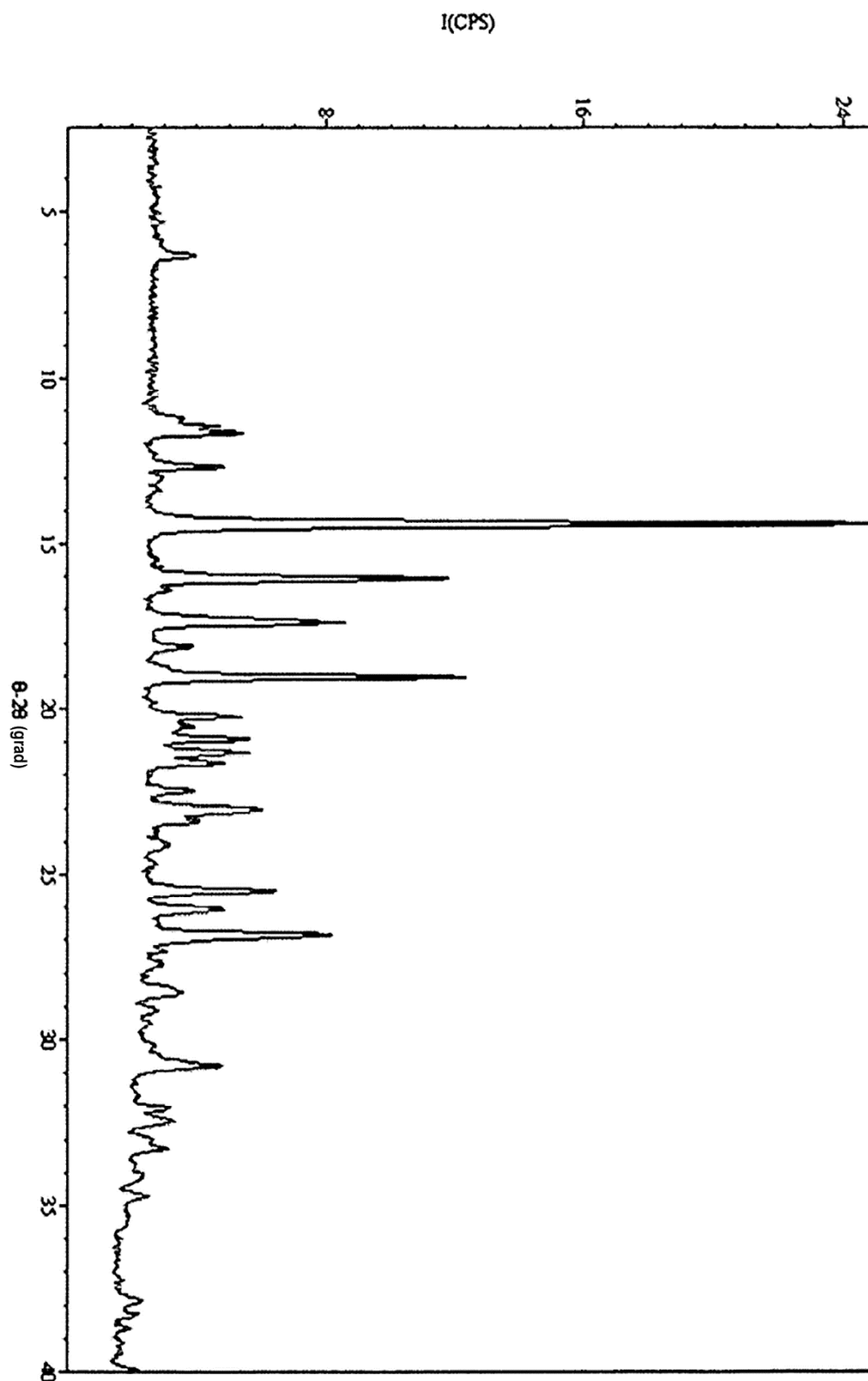


FIG. 33

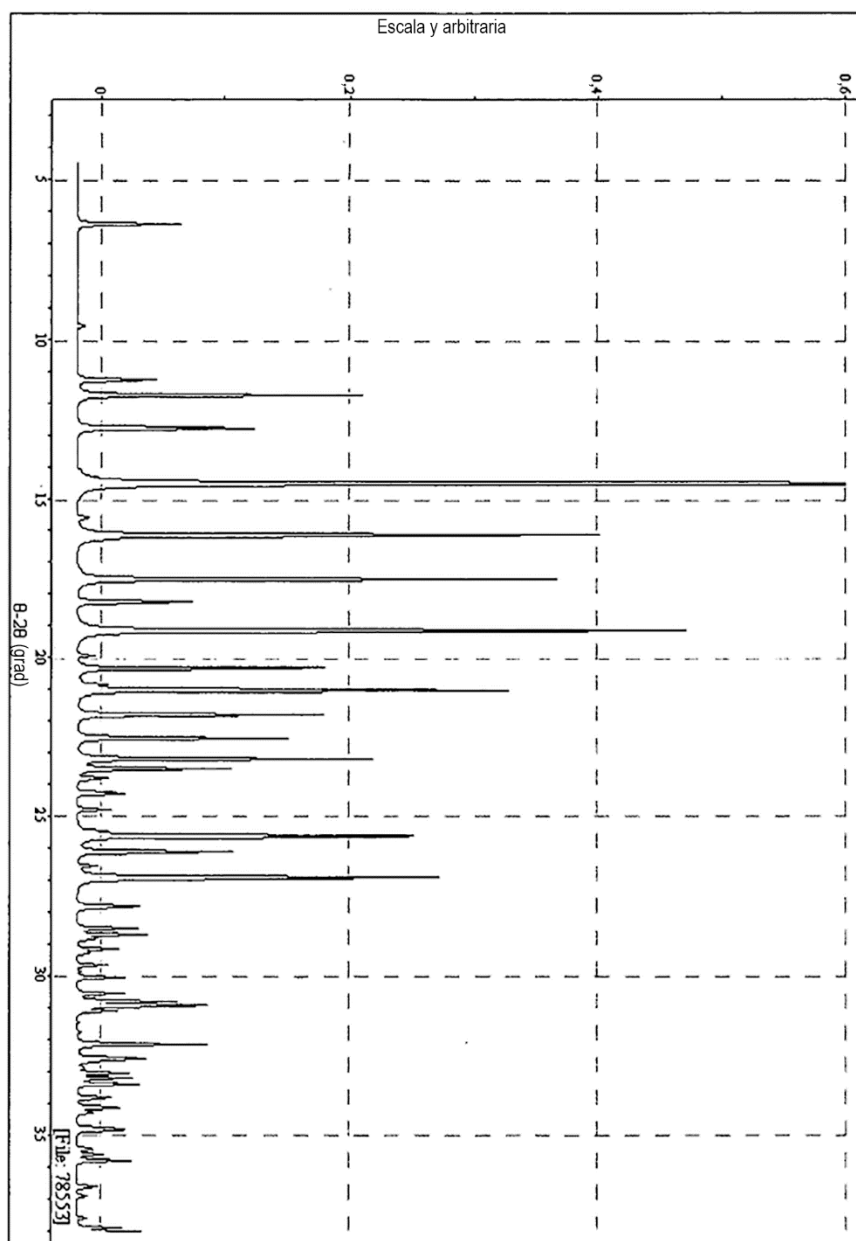


FIG. 34

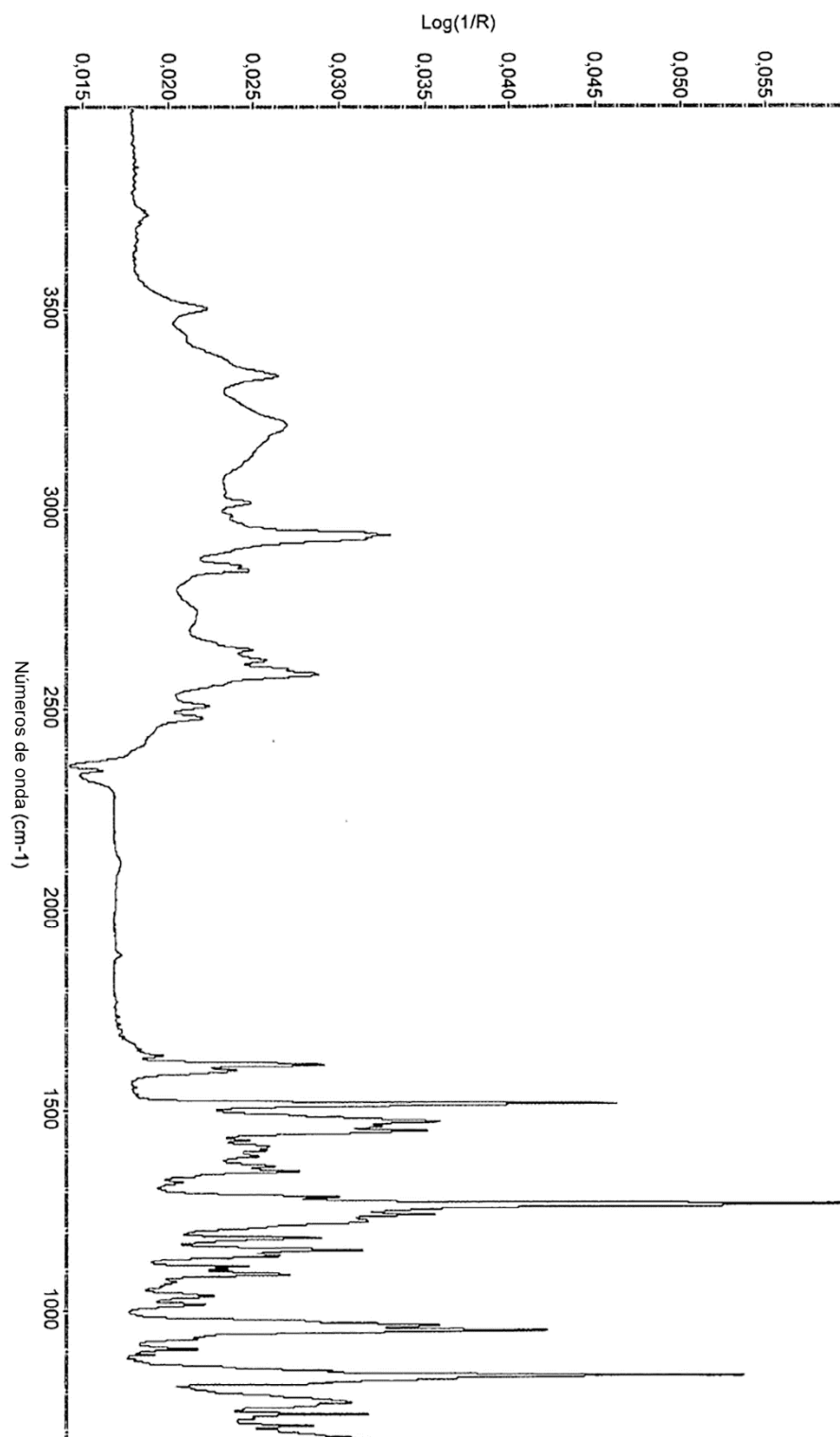


FIG. 35

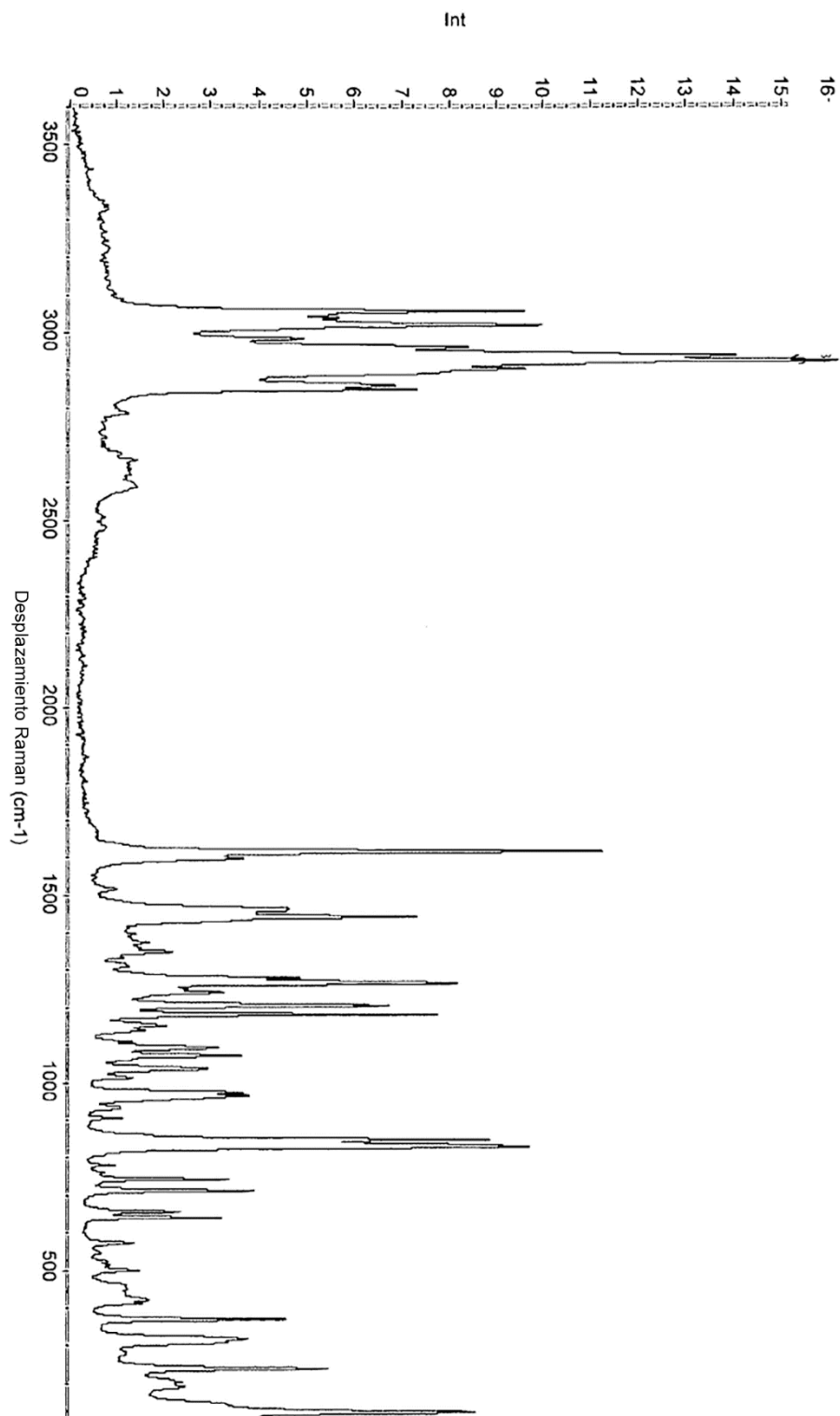


FIG. 36

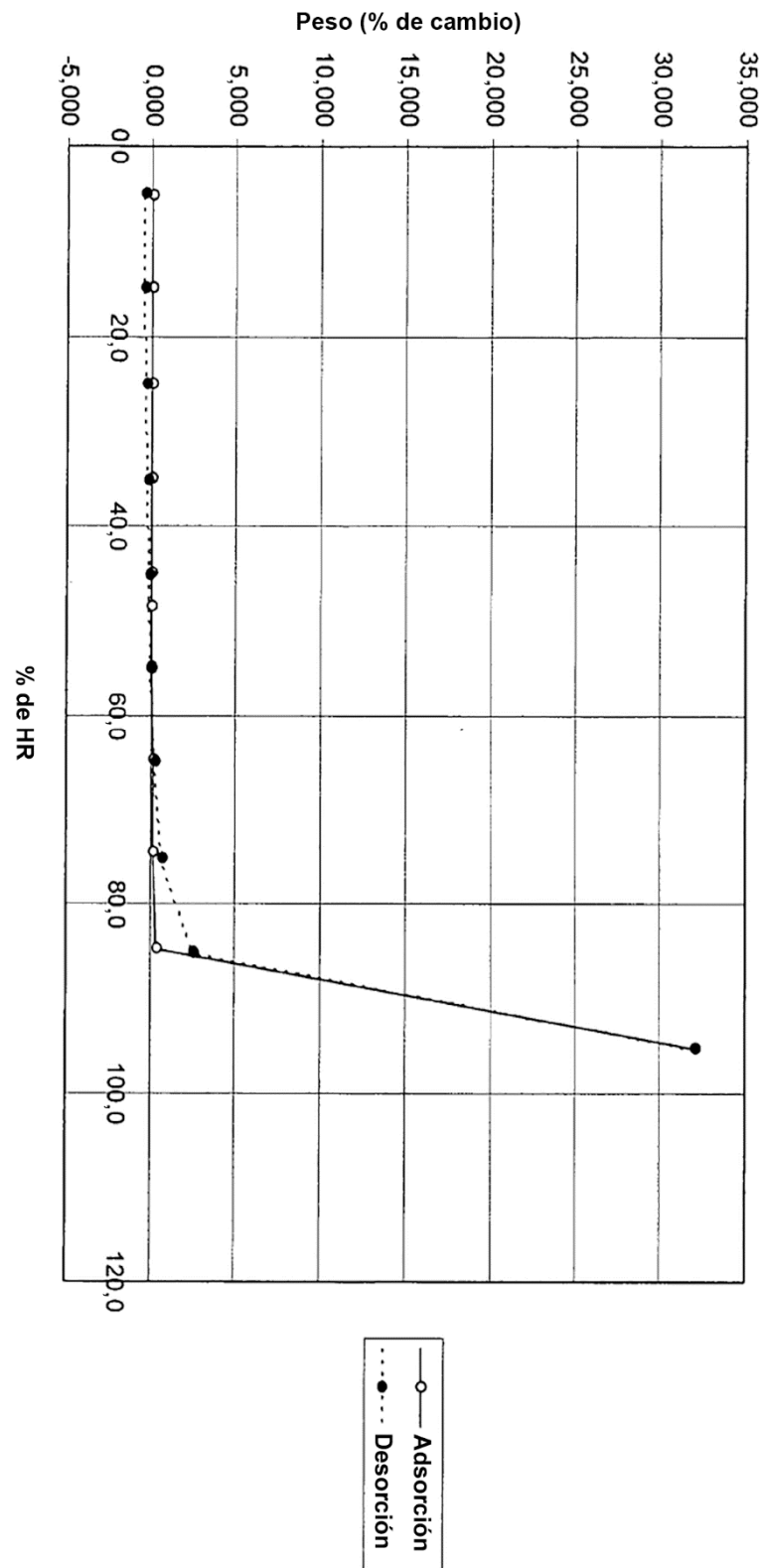


FIG. 37

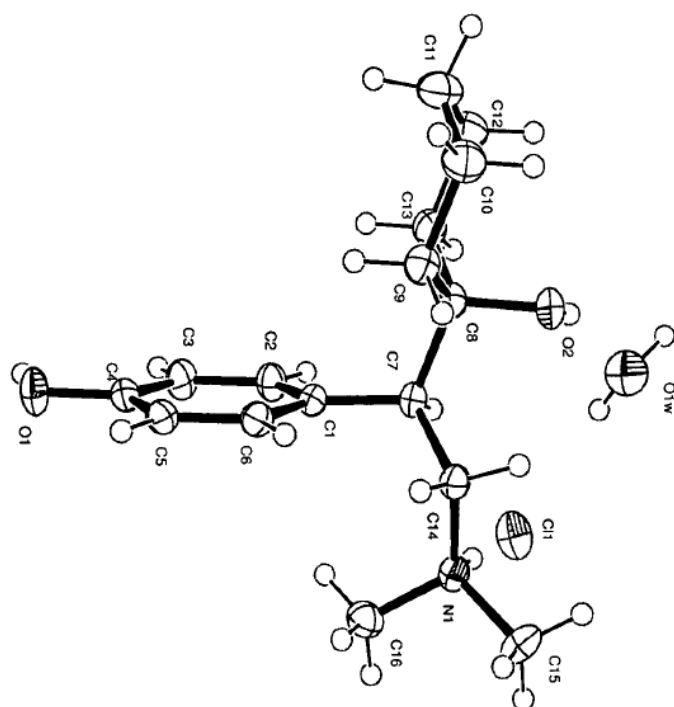


FIG. 38

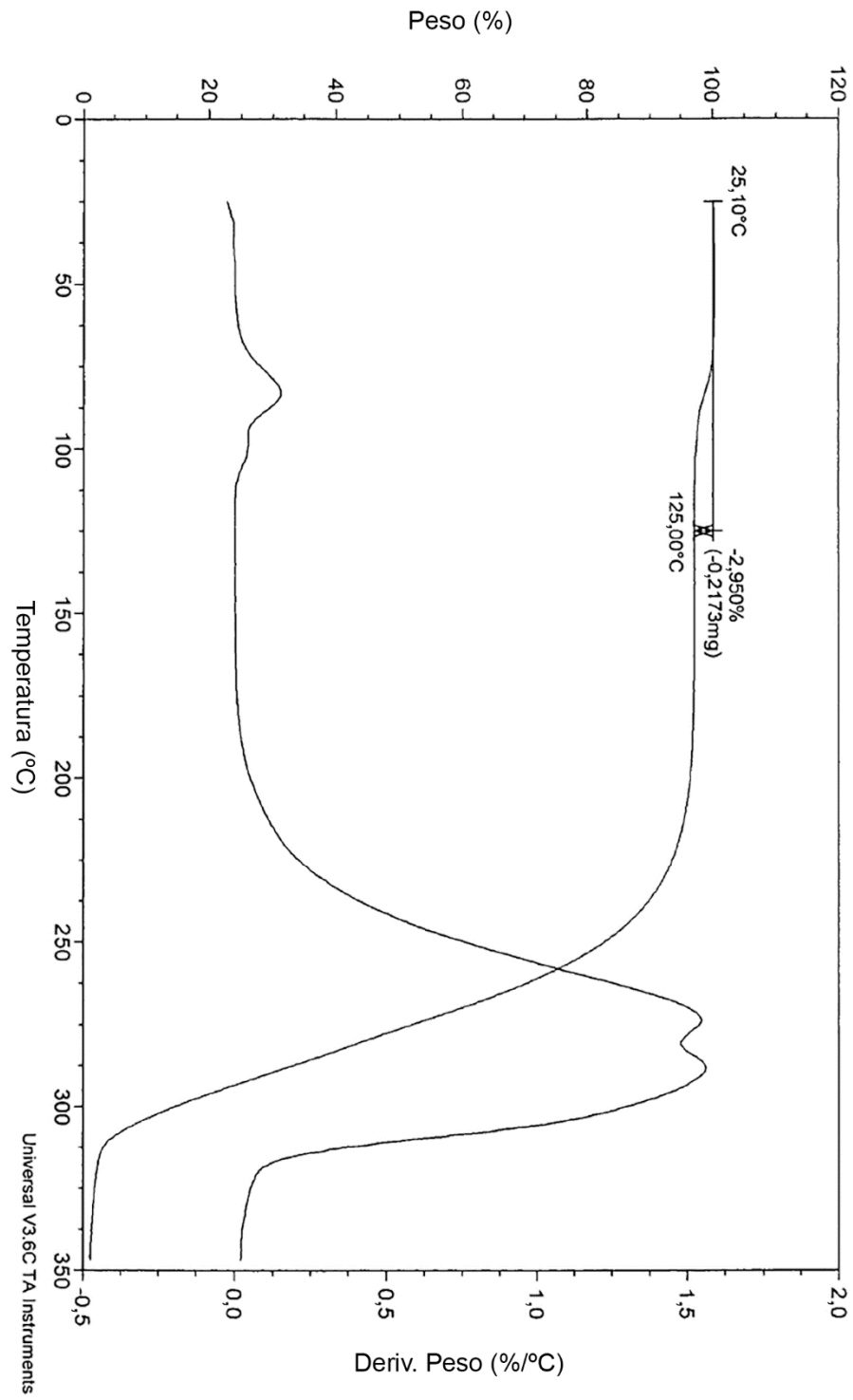


FIG. 39

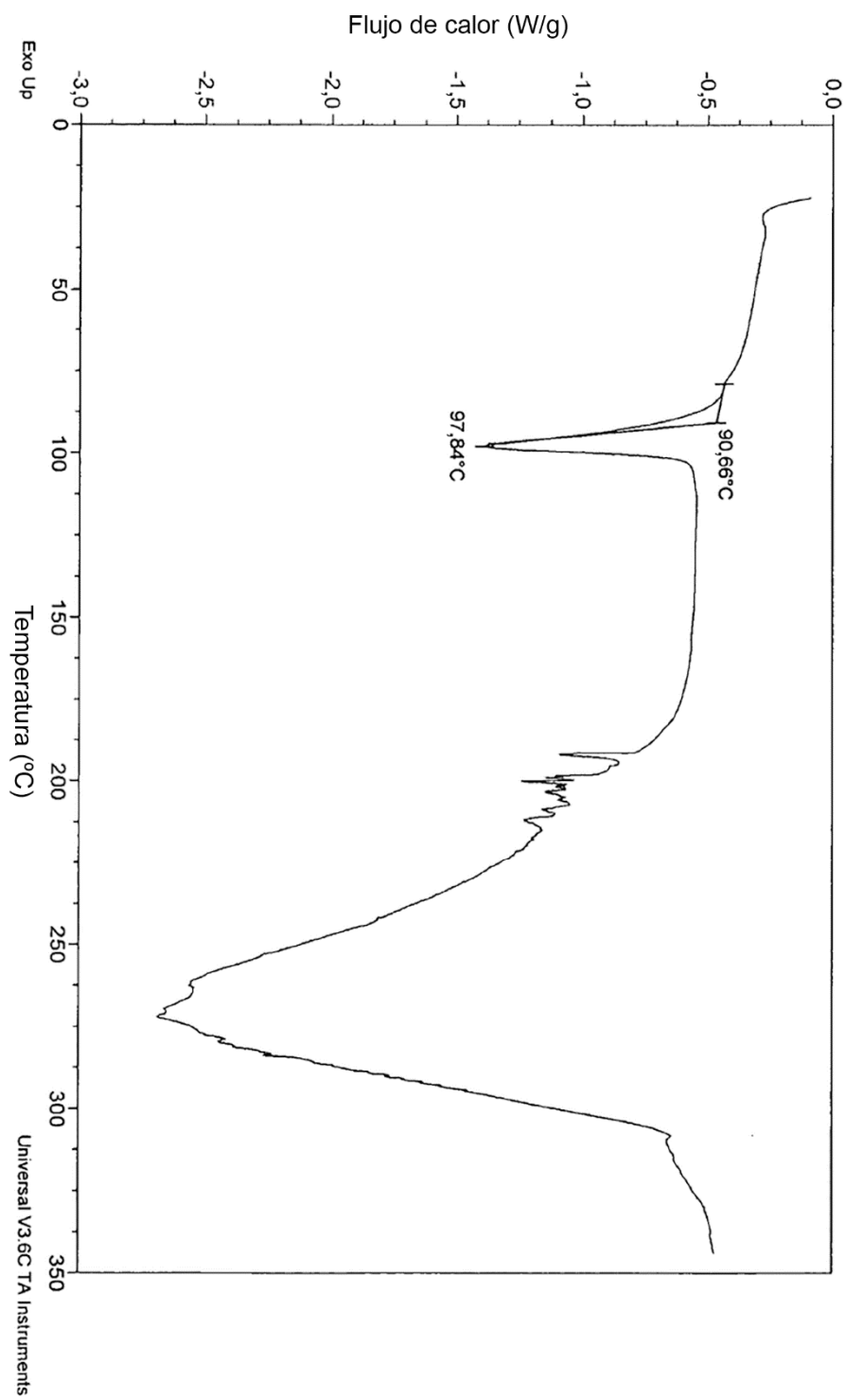


FIG. 40

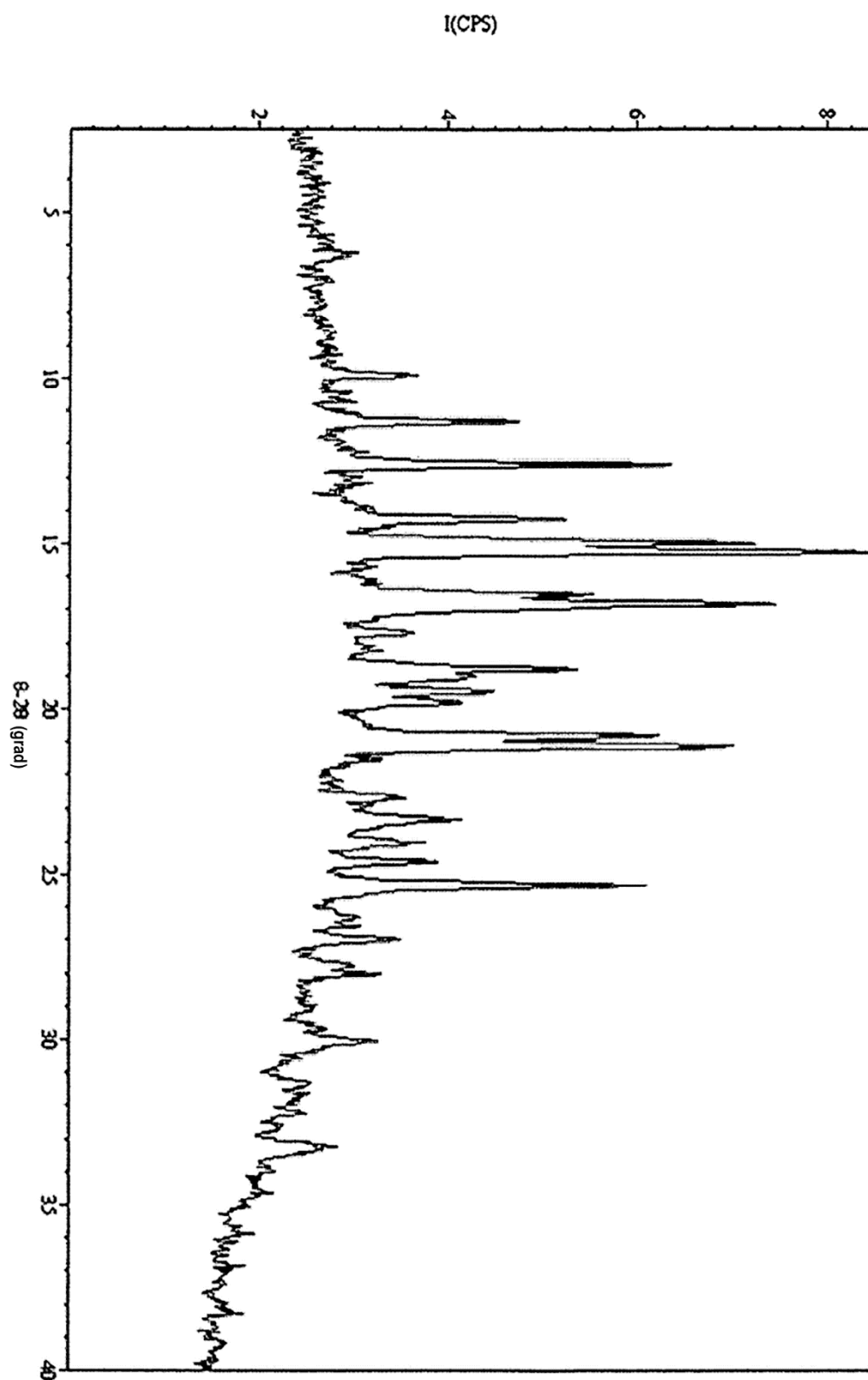


FIG. 41

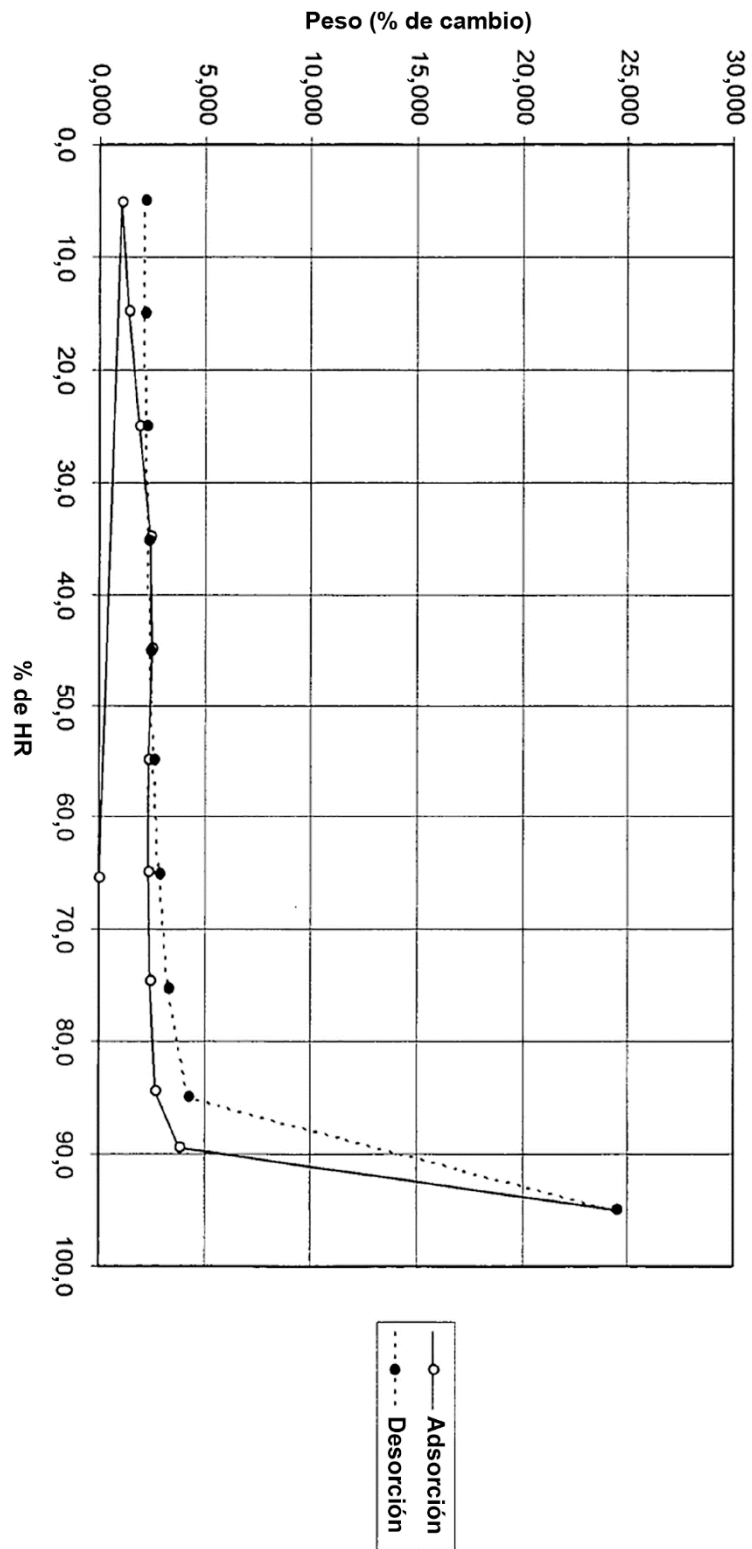


FIG. 42

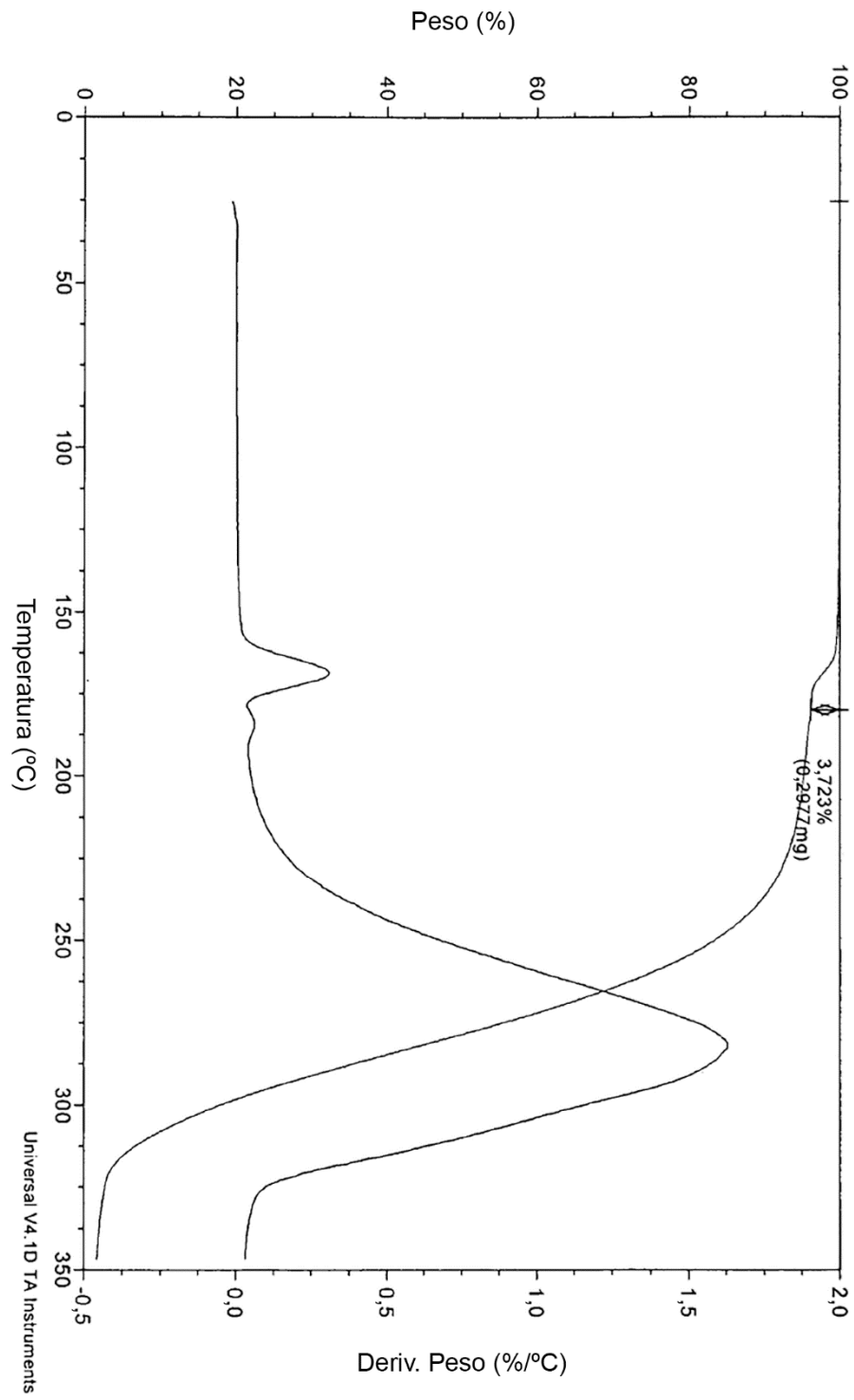


FIG. 43

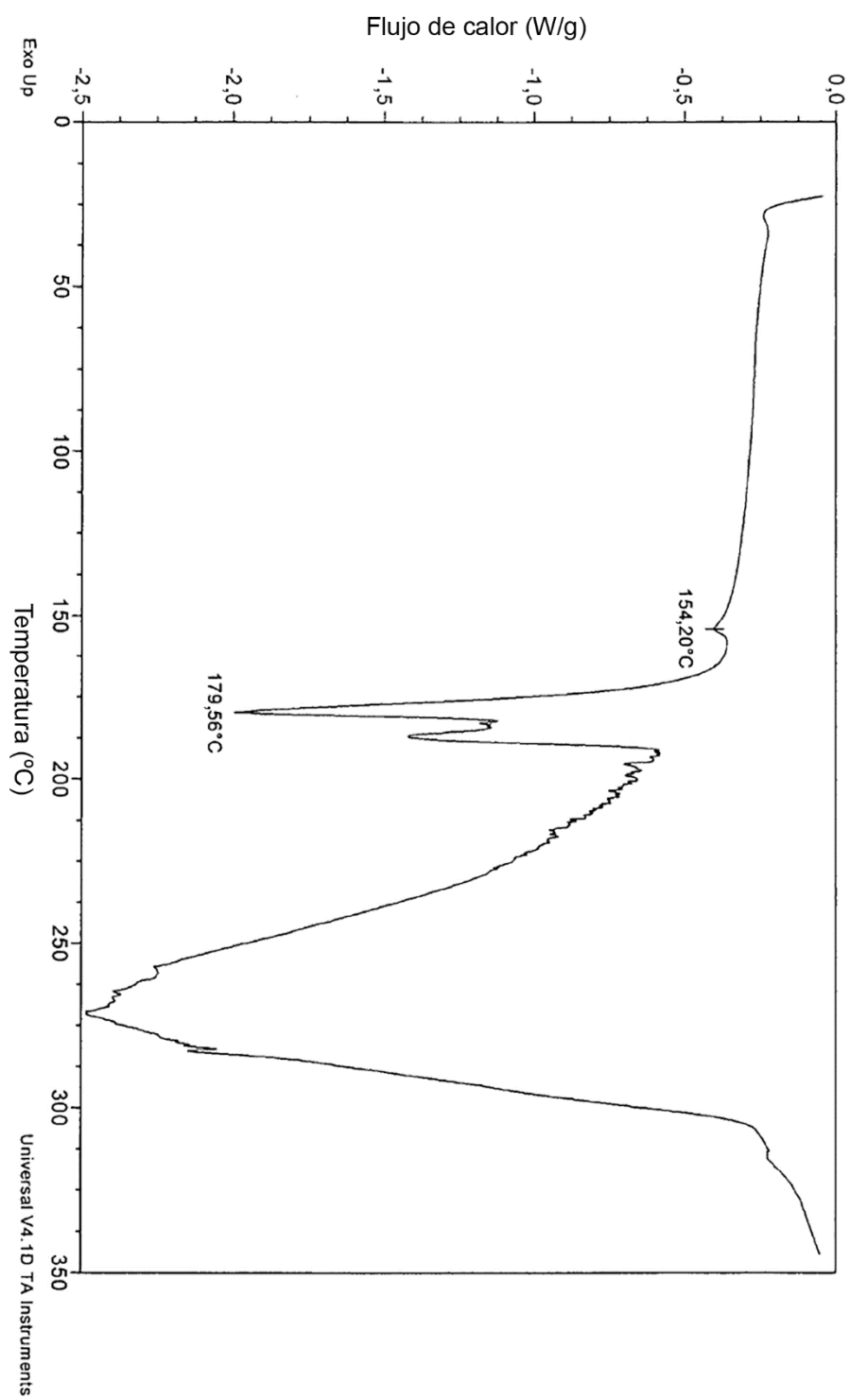


FIG. 44

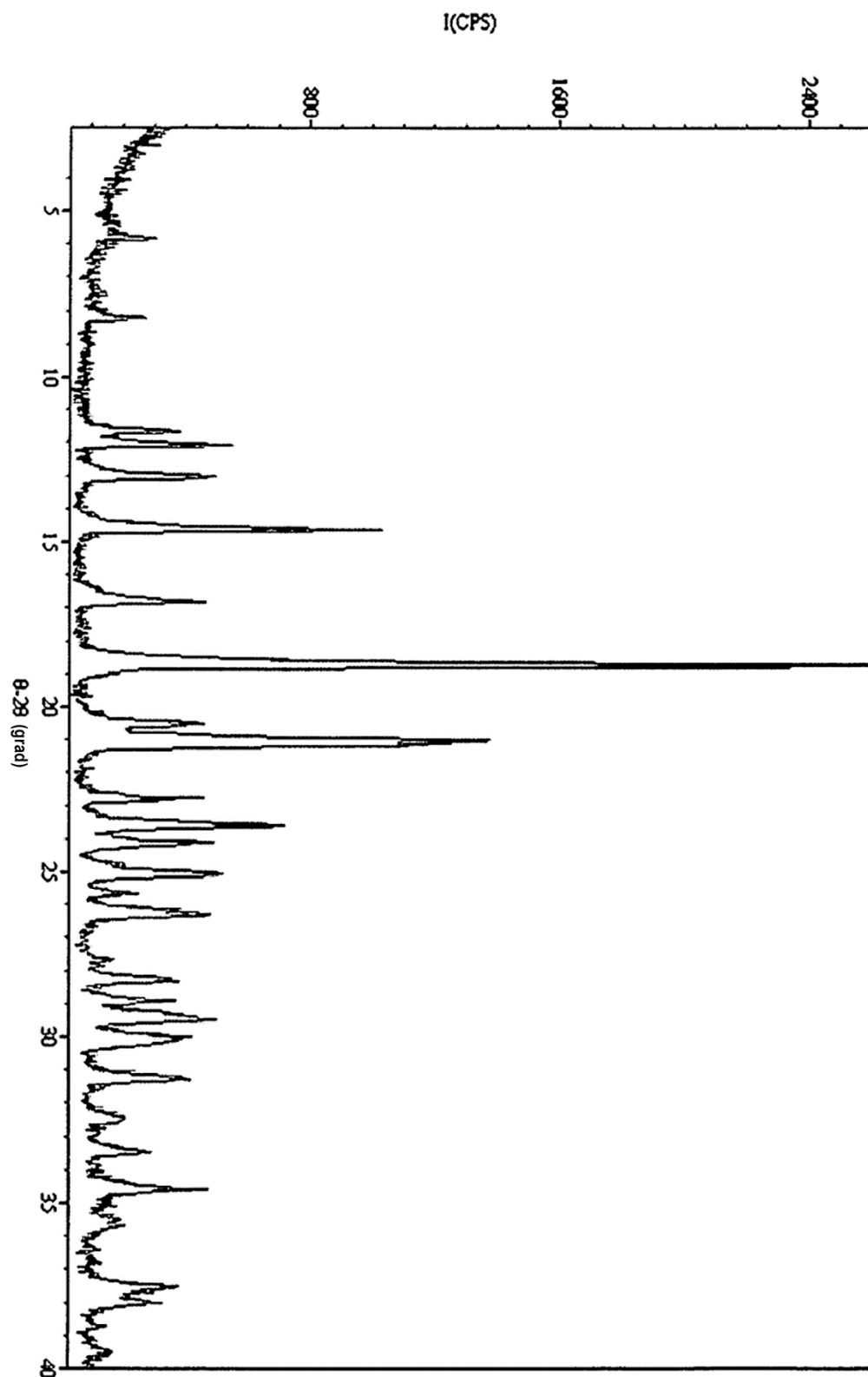


FIG. 45

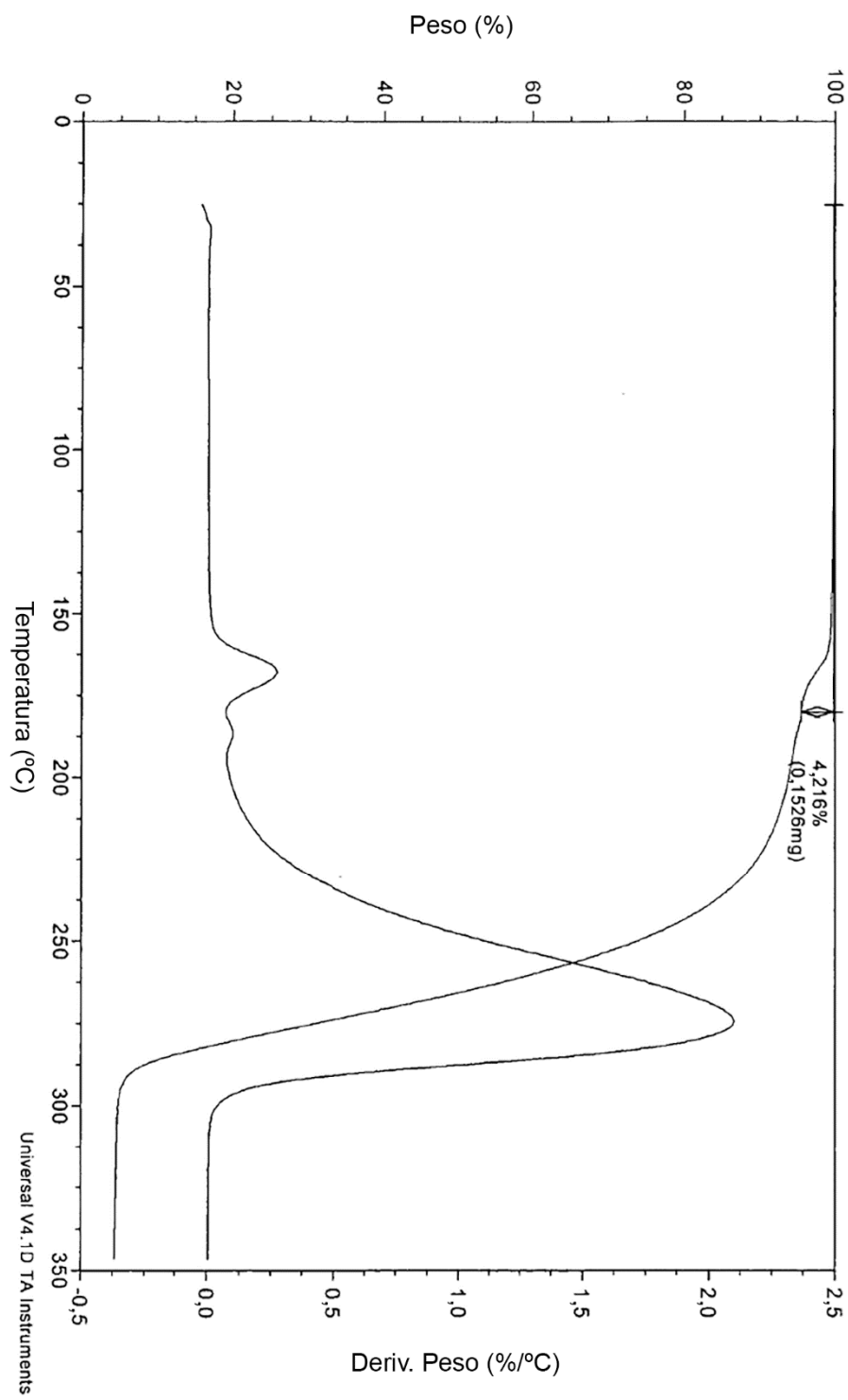


FIG. 46

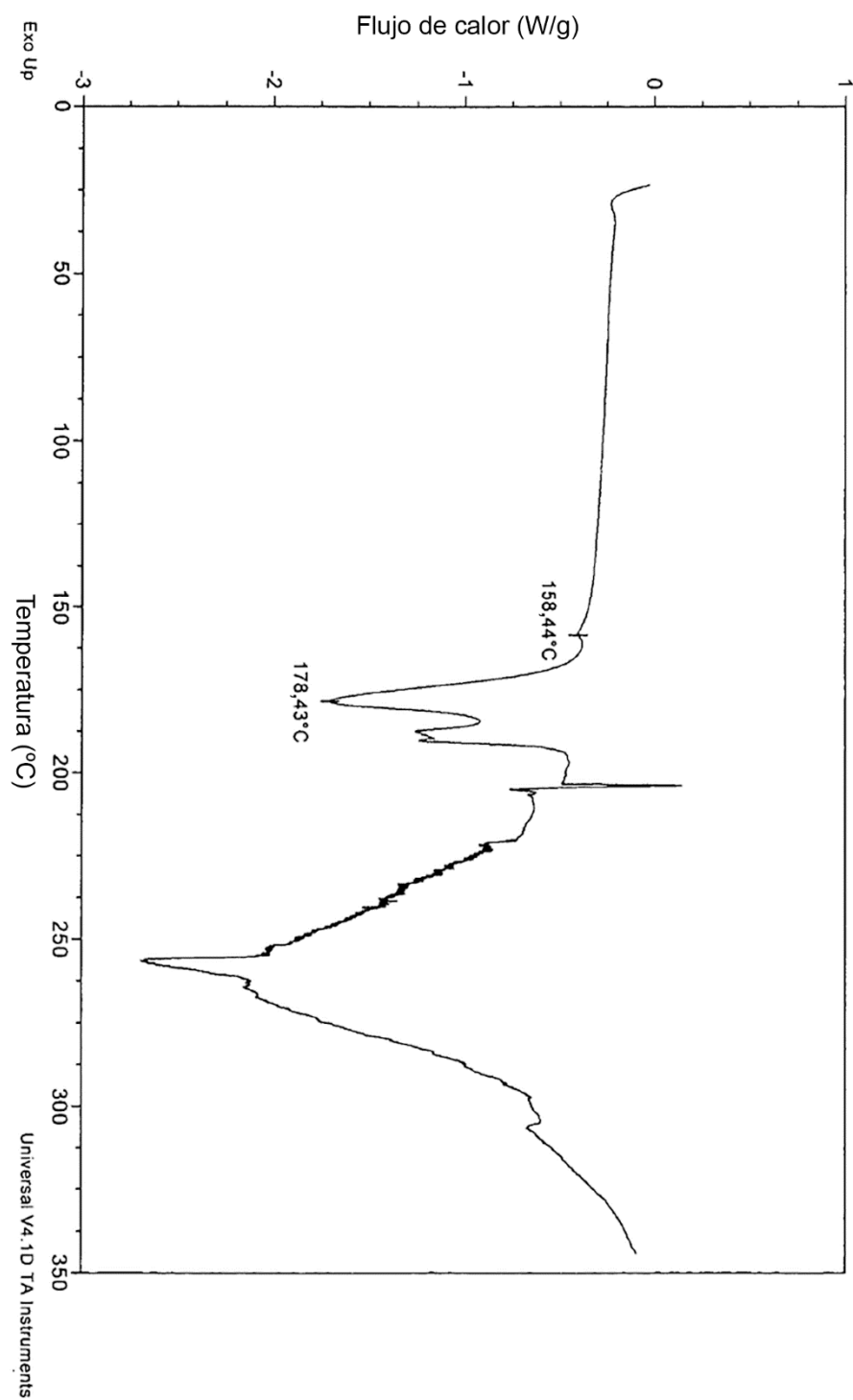


FIG. 47

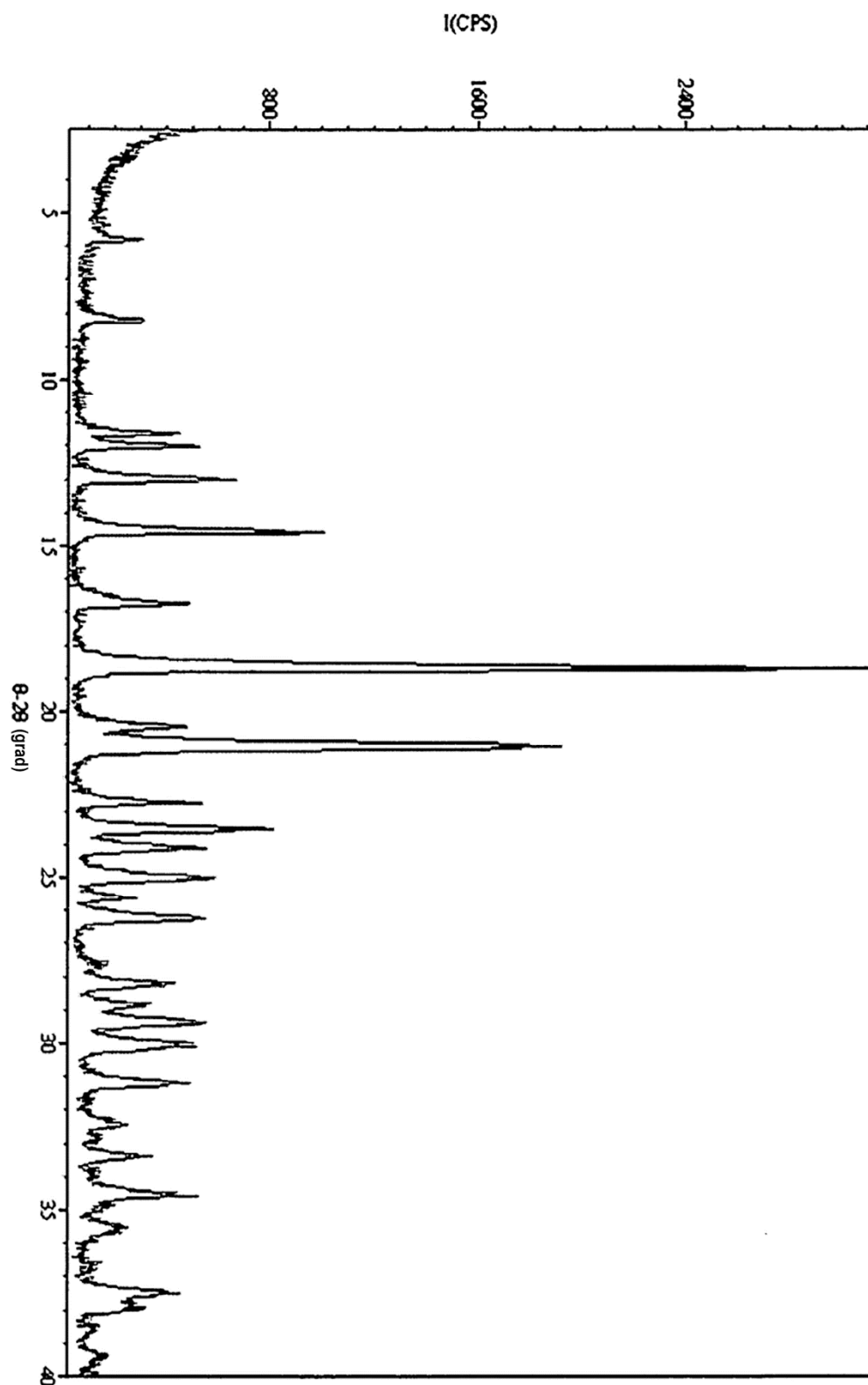


FIG. 48

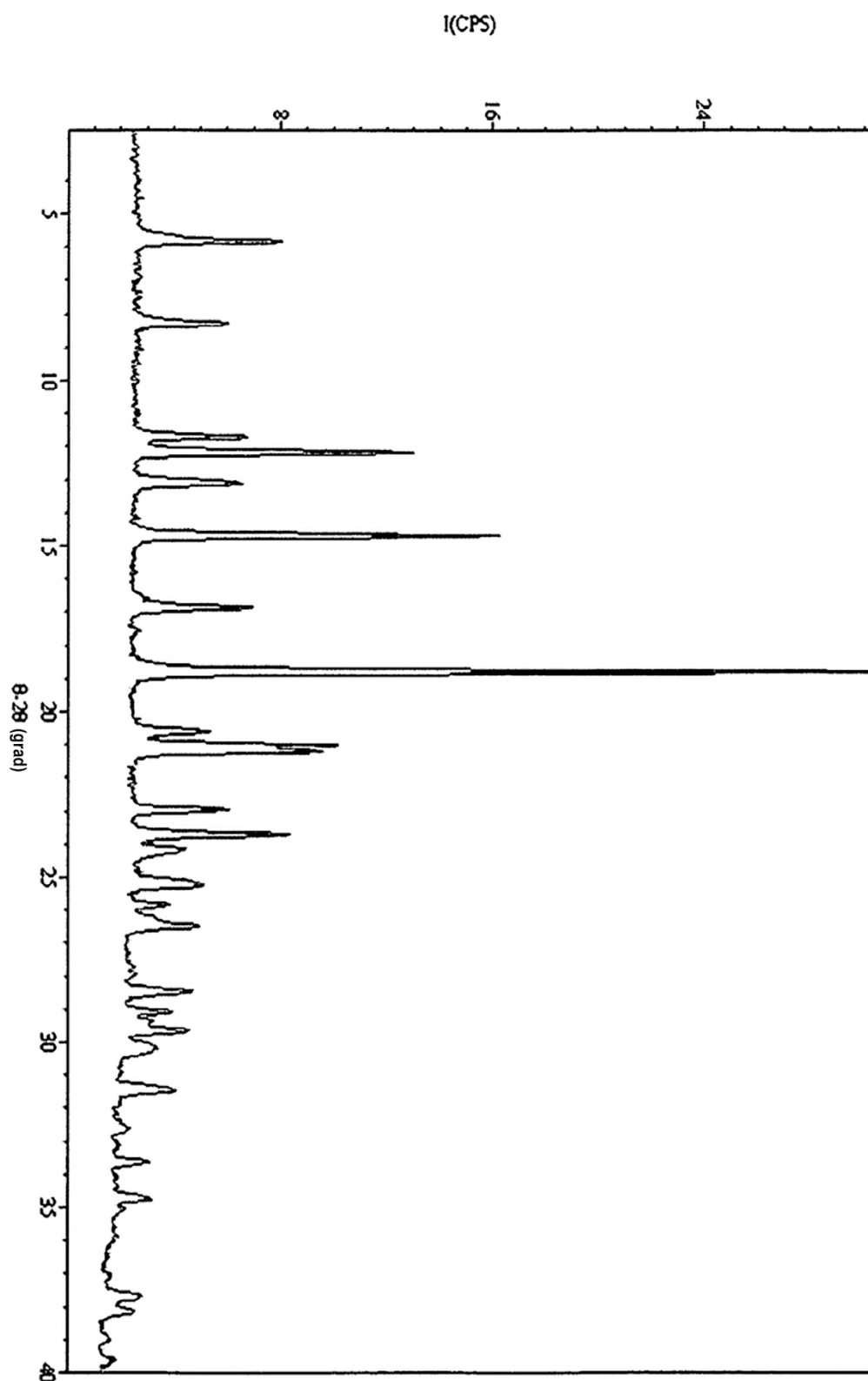


FIG. 49

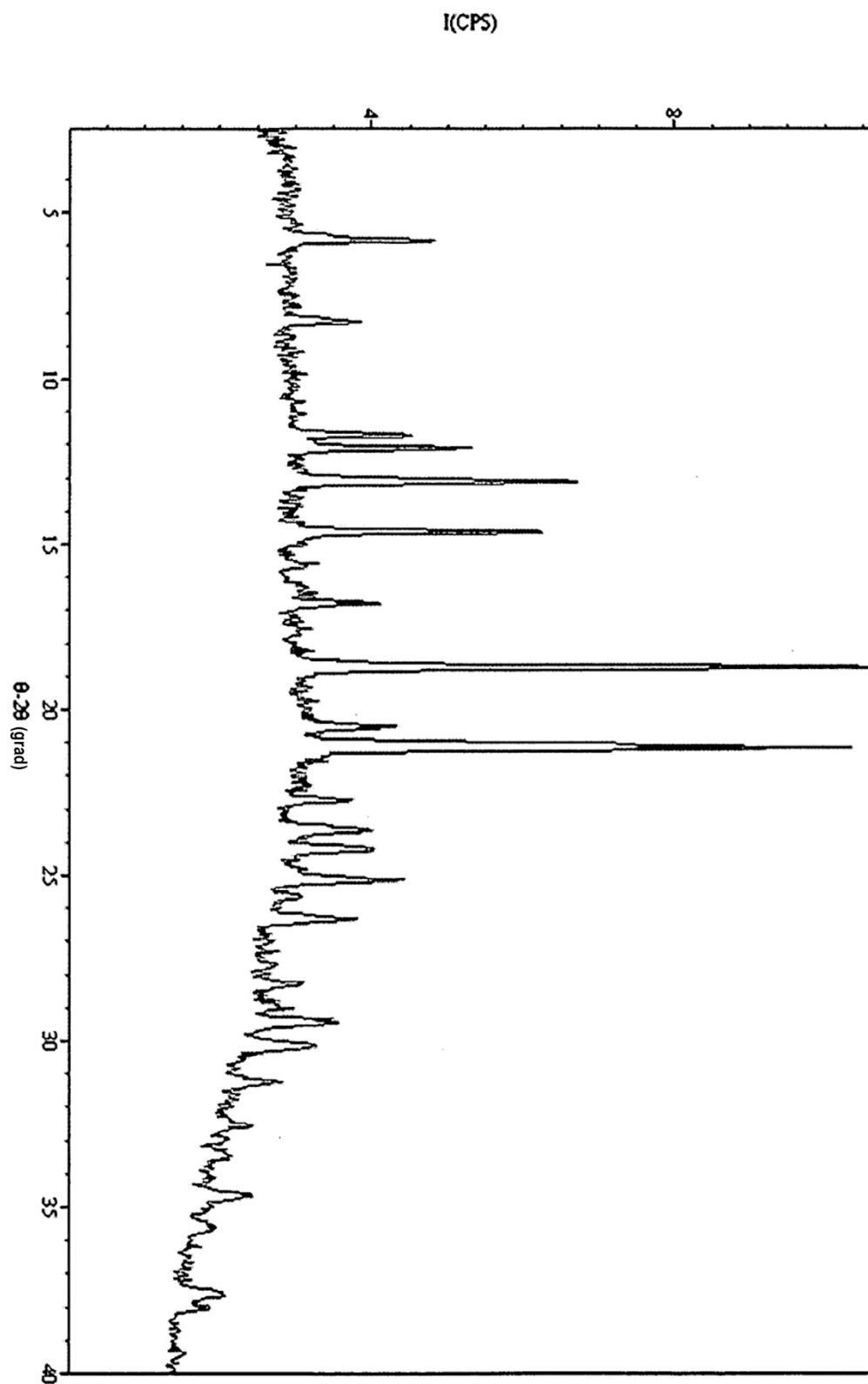


FIG. 50

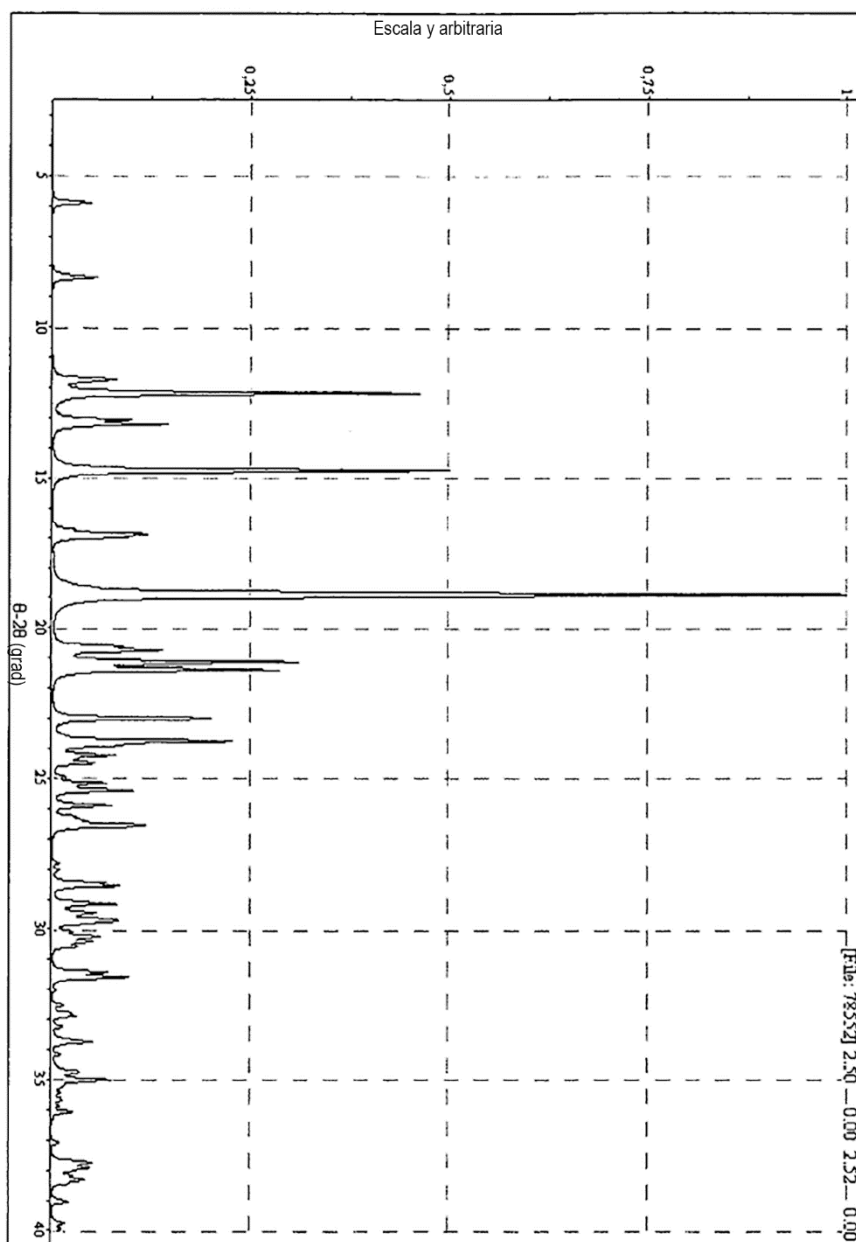


FIG. 51

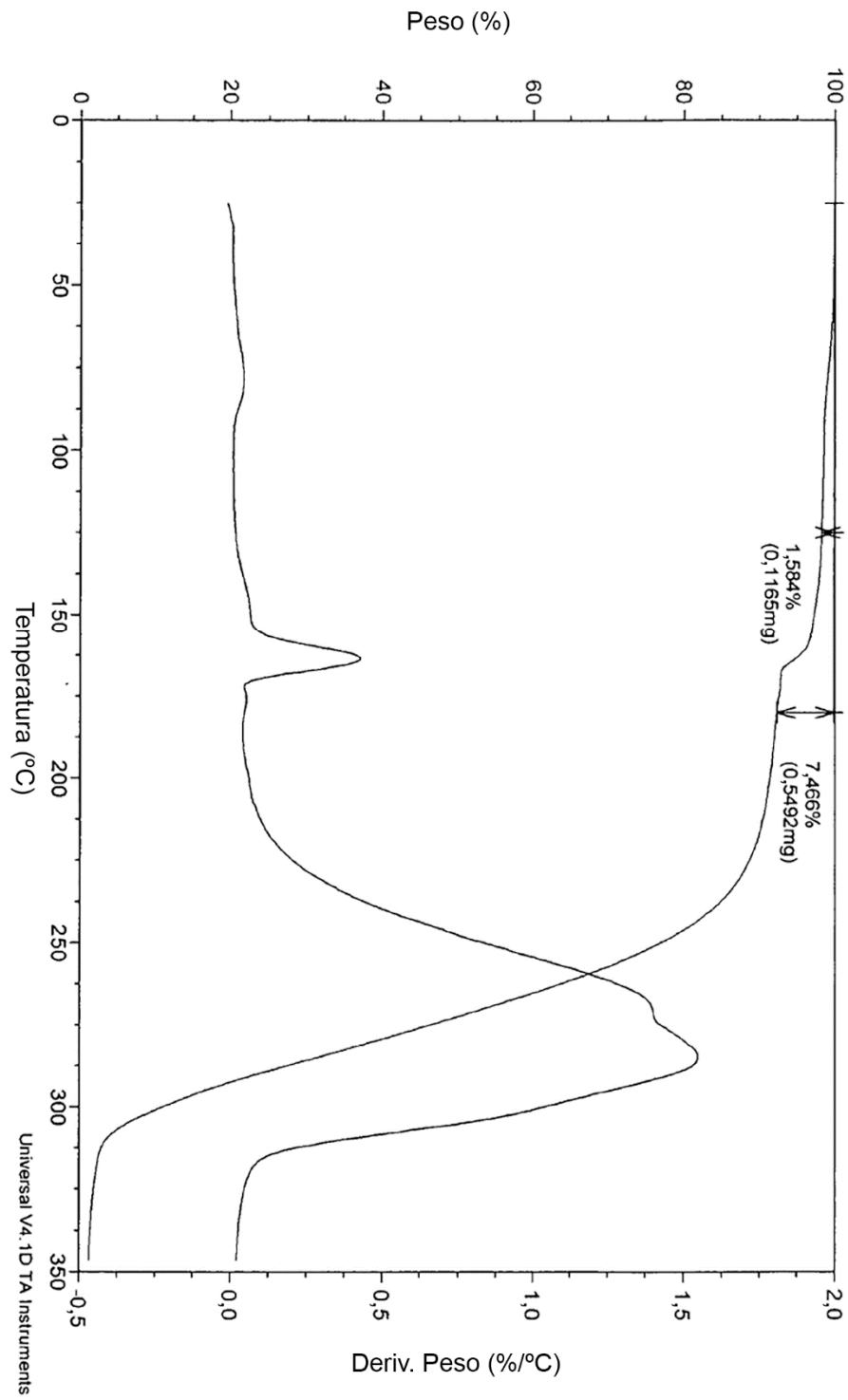


FIG. 52

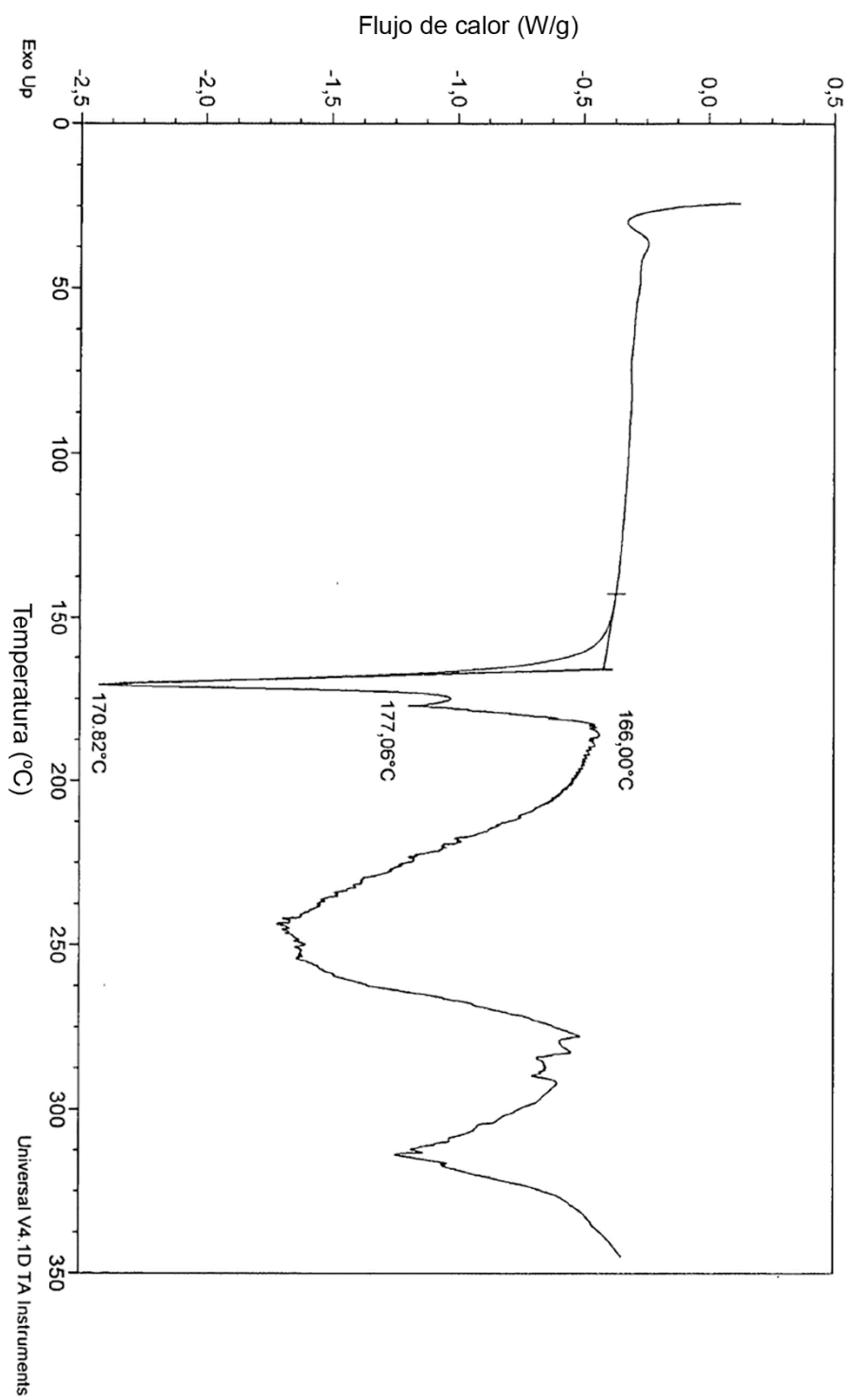


FIG. 53

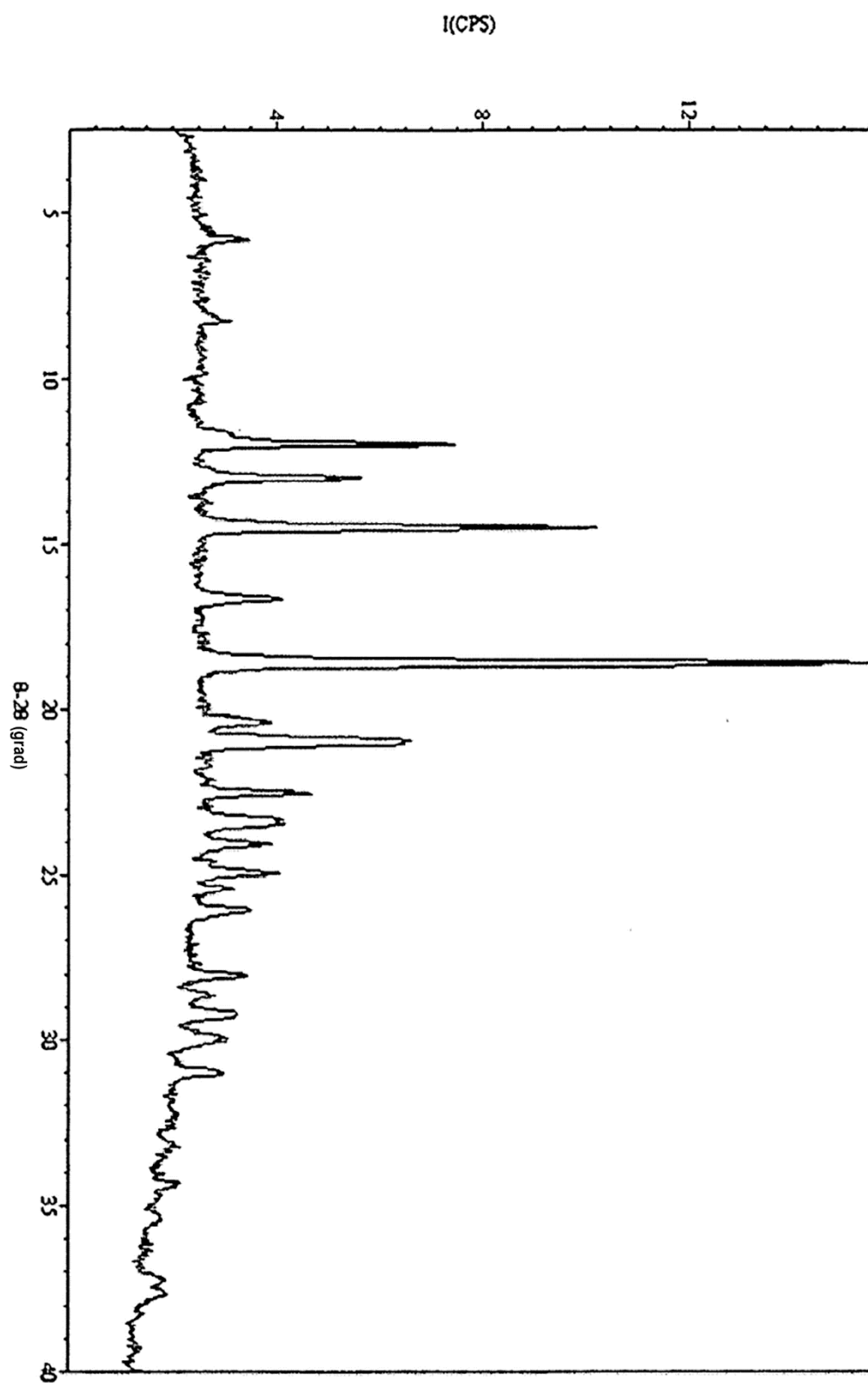


FIG. 54

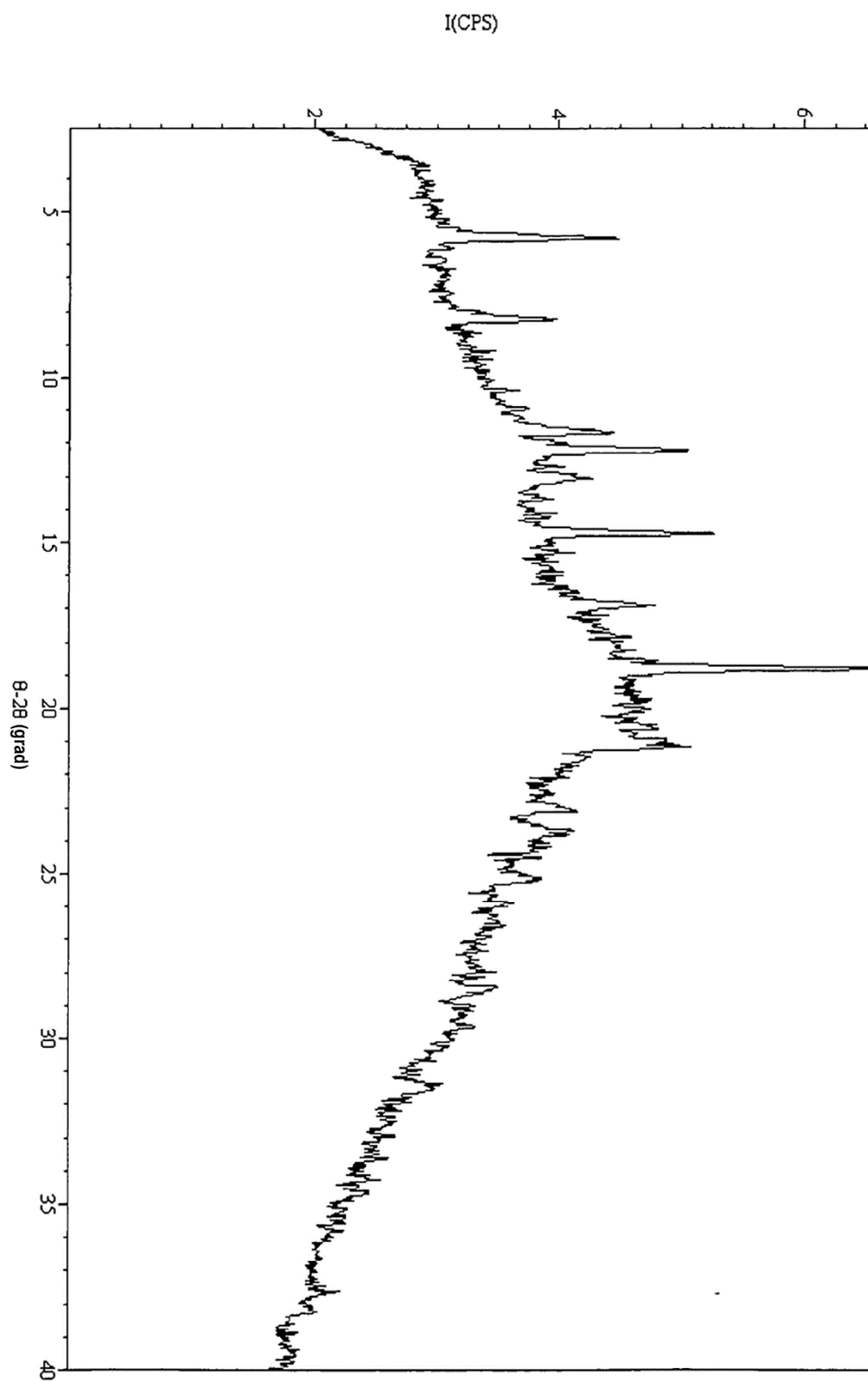


FIG. 55

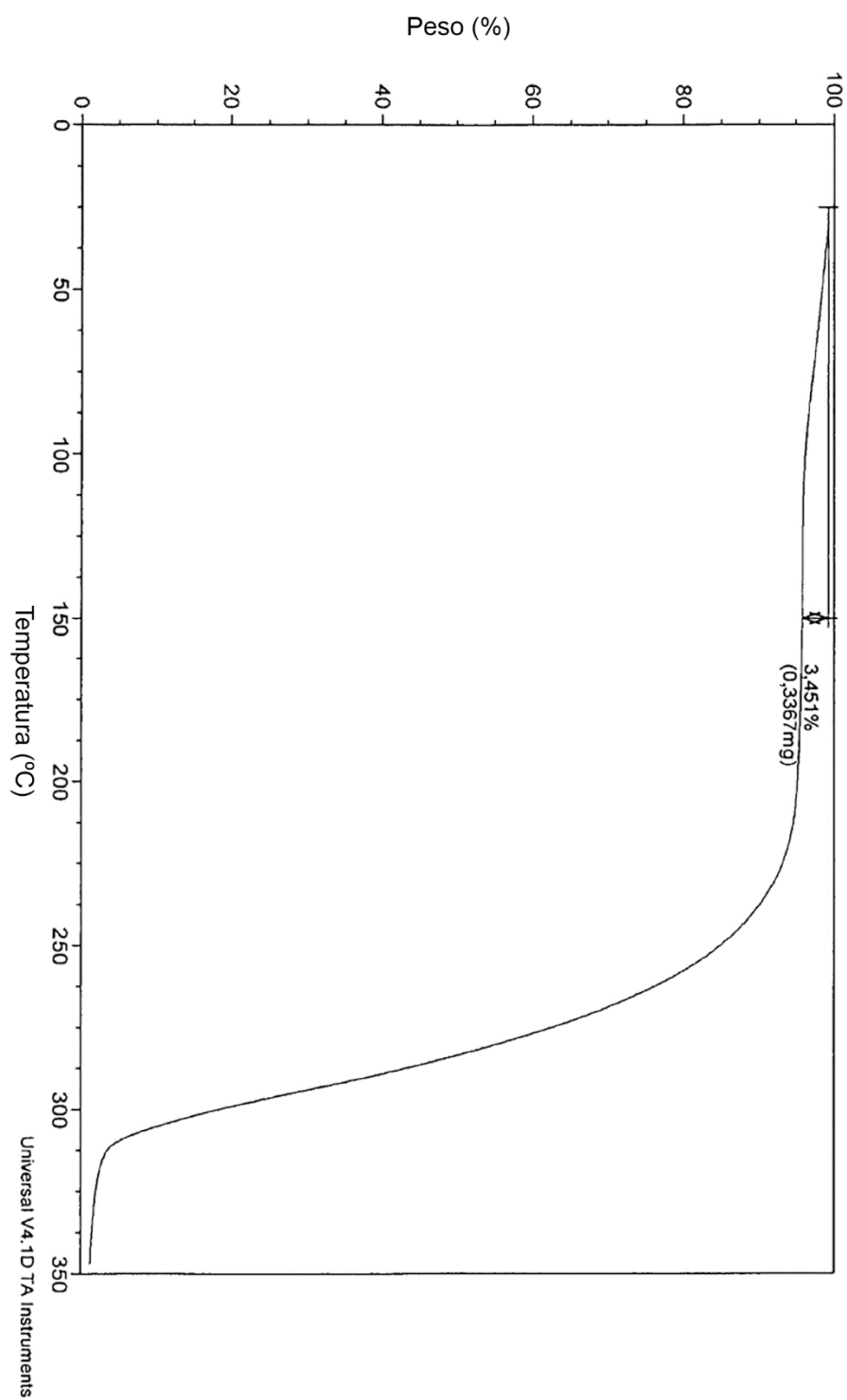


FIG. 56

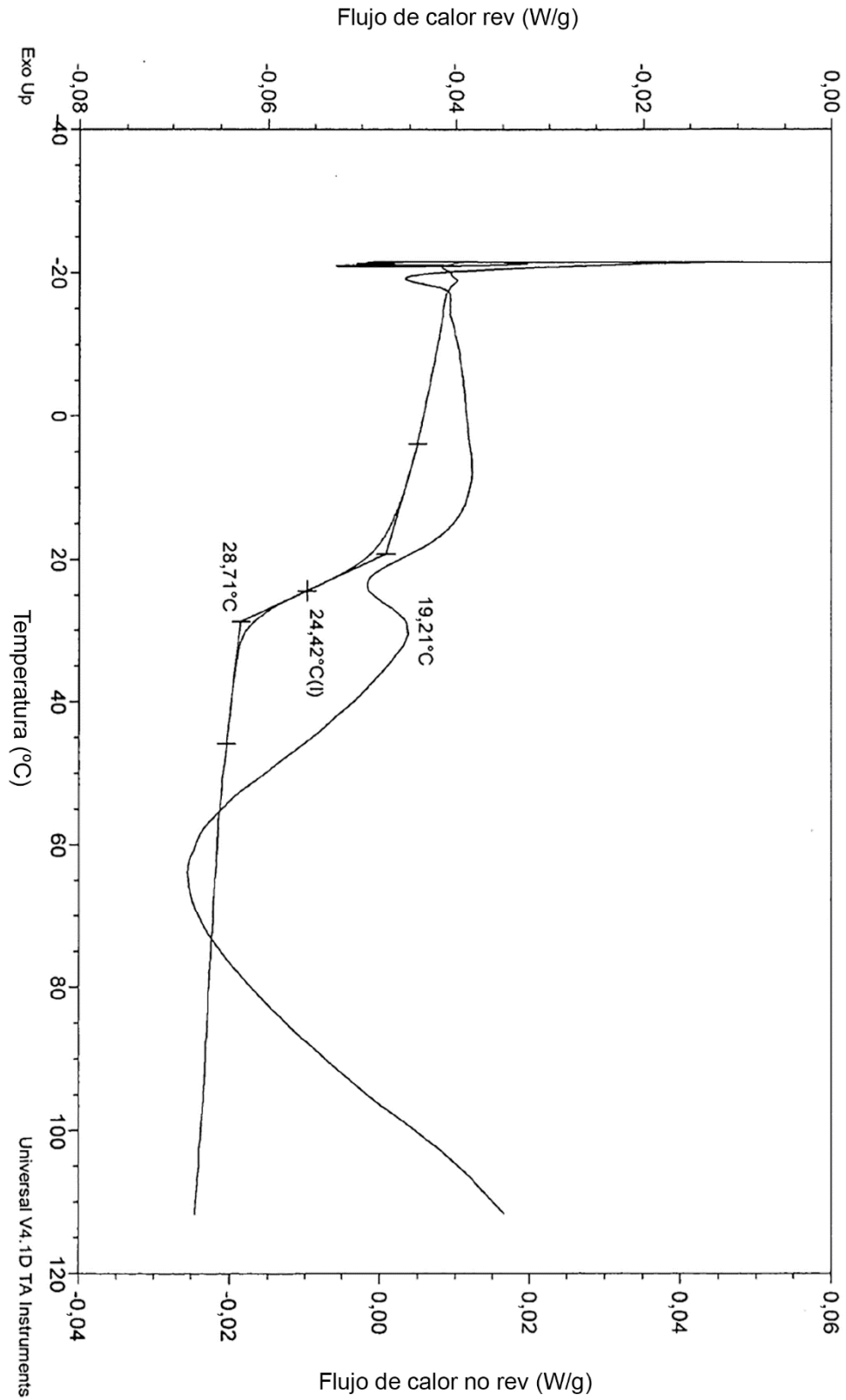


FIG. 57

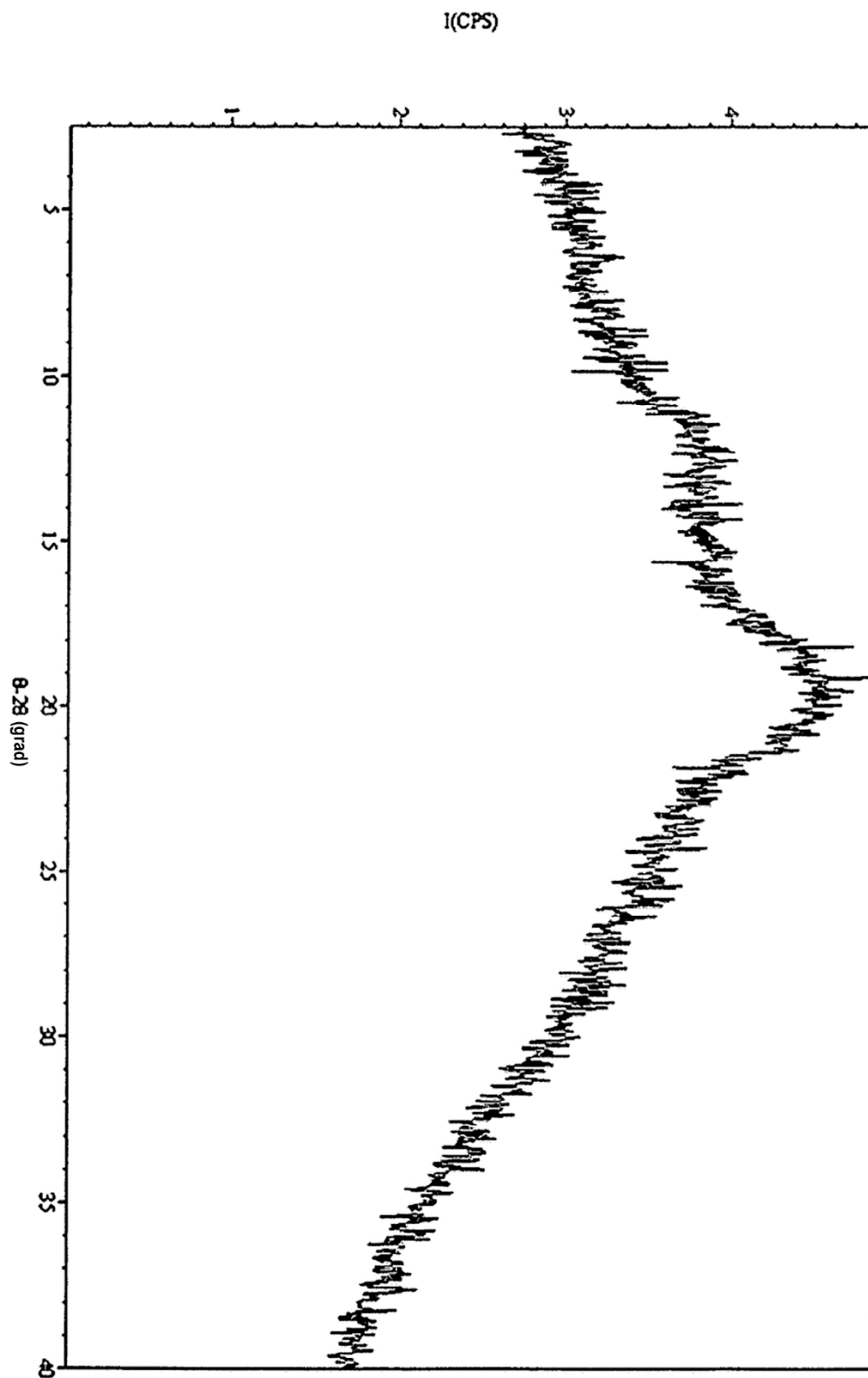


FIG. 58

