



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

06 - 94725

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: FORMULACIONES DE MATRIZ ORALES QUE COMPRENDEN
LICARBAZEPINA

SOLICITANTE: NOVARTIS AG

DIRECCIÓN: LICHTSTRASSE 35. CH-4056 BASEL. SUIZA

AGL 9/22

APODERADO: CARLOS R. CLARTE

BOGOTÁ 20 de septiembre de 2006

P2006/000189

S.S.

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

22/10/06

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)Nombre: NOVARTIS AGDirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel,
Suiza.Nacionalidad o Domicilio: SUIZALugar de Constitución: SUIZA

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓNC.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
APODERADONombre: CARLOS R. OLARTEDirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799E-mail: office@olarteraisbeck.com**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295**INVENTOR (ES)**
(72)Nombre: OSKAR KALB, MARIE-CHRISTINE WOLFDirección: Belchenstrasse 9, 79539 Lörrach, Alemania; Rue du Rhin 43,
68300 St. Louis, FranciaNacionalidad o Domicilio: ALEMAN, FRANCESA

3

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/002988Fecha Marzo 21, 2005Publicación Internacional No. WO 2005/092294Fecha Octubre 6, 2005

4

Título (54) FORMULACIONES DE MATRIZ ORALES QUE COMPRENDEN
LICARBAZEPINA**Clasificación Internacional (51) A61K 9/22, 9/26, 31/55.****Prioridad**SI ☒ N ☐

(33) País de Origen

GB

GB

(32) Fecha

Marzo 22, 2004

Marzo 25, 2004

(31) Número de Solicitud

0406379.8

0406738.5

5

Comprobante de pago No. 06 - 70.984Fecha Septiembre 14, 2006

10

ANEX S

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso.

☒

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-084725- 00000-0000
Fec 2006-09-20 17:17:55 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTEIYI
Eje 379 FABRICACIONAL
Adj 411 PRESENTACION Folios: 61

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 79,984
FECHA : SEPTIEMBRE 14 DE 2006

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISDEBR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	52202044	14/09/2006	5,406,000.00

C O N C E P T O

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1	TRANITES DE SOL. DE PATENTE DE IN
			TOTAL : \$ 463,000.00

SE CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Michoacán

4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

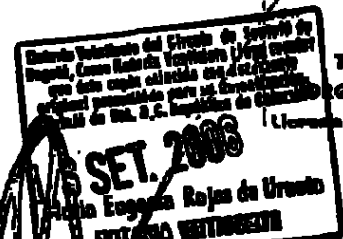
- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.



Handwritten signature of Heidi Fischer.

Traductor Oficial
Jorge E. SIERRA RIVERA
Licencia 274 - 1999

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis"

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

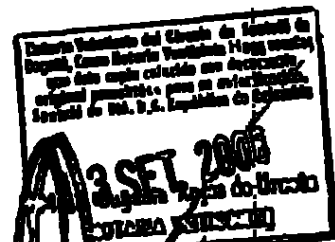
Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 8346



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Ministerio de Justicia

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro
Zuley Chahin
Jacqueline Chahin
José Luis Lombillo
Pellpe Mendez
Sandra Salinas
Oficina
Guillermo Chahin
Gretchen Melt

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

NOVARTIS AG

domiciled in

domiciliado en

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other Intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Leñas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

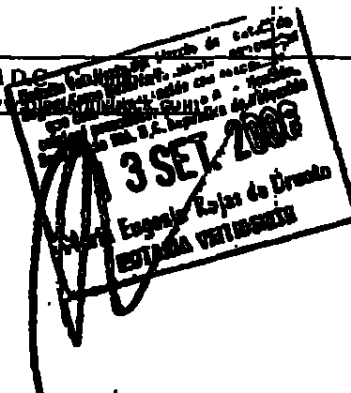
Alfonso Camacho

Pascual Thiele

Date/Fecha: June 27, 2006

City/Country/Ciudad, País: Basel, Switzerland

World Trade Center - Torre A, Calle 100 No. 8A - 37, Piso 10, Bogotá D.C.
Tel + 57 1 601-7700, Fax + 57 1 601-7799, office@olartraisbeck.com, www.olartraisbeck.com



99

Attestation

- 1 On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of Mr. **Arthur Canonica**, citizen of Cortinasca, Switzerland, residing in Wisen/50, Switzerland and of Mr. **Fascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.
- 2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.
- 3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
- 4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six);

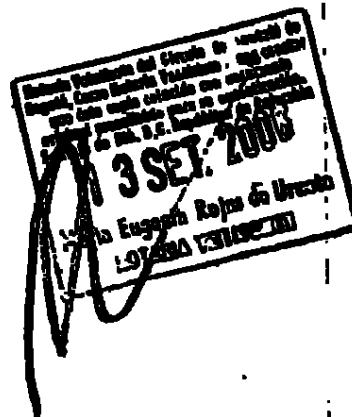
BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)

M. Staehelin Notary

Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven),
2009 (two thousand and nine).

Leg. Prof. Nr. 176/2006



APPLICABLE

(Hague Convention of October 30, 1954)

1. Country: Switzerland (Suisse/Schweiz)

This official document

2. is signed by Heidi Fischer

3. in his/her function as State Secretary

4. and certified by the Minister of the Interior

5. in Basel (Date) 18.10.1954

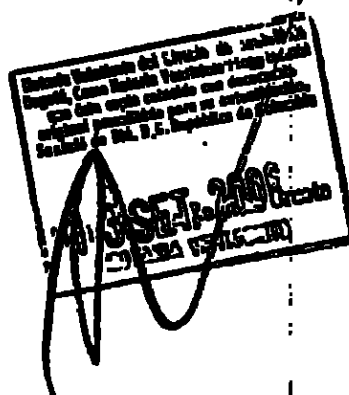
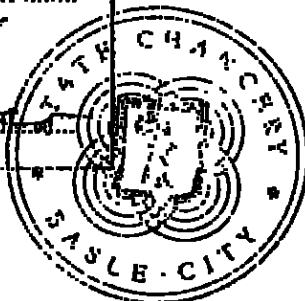
6. on 18.10.1954

7. by the State Secretary of the Canton of Basel Stadt

8. no. 18.10.1954

9. Seal/stamp: (Signature: Heidi Fischer)

Heidi Fischer



10

DOCUMENTO DE CESIÓN

Los suscritos en su calidad de inventores de **FORMULACIONES DE MATRIZ ORALES QUE COMPRENDEN LICARBAZEPINA** declaran que ceden y traspasan todos los derechos que les correspondan en y sobre el invento anteriormente mencionado a **NOVARTIS AG**, una compañía Suiza y existente bajo las leyes de Suiza, domiciliada en CH-4002 Basilea, Suiza, en cuanto se refiere a la República de Colombia.

(Fdo) Oskar KALB

Domiciliado en Belchenstrasse 9, 79539; Lorrach, Alemania

(Fdo) Marie Christine WOLF

Domiciliada en Rue Du Rhin 43, 68300 St. Louis France.

Yo, El suscrito notario público de Basilea, Suiza por medio del presente certifico la autenticidad de las firmas del Dr. Oskar Kalb ciudadano Alemán, residente en Lorrach, Alemania; y de la Señora Marie-Christine Wolf, ciudadana Francesa, residente en St. Louis, Francia.

La autenticidad de las firmas fue comprobada bajo comparación.

BASILEA, Suiza, el 4 de septiembre de 2006.

(Fdo) Firma ilegible

Sello Dr. Matthias Staehelin (Notario de Basilea)

Leg. Prot.Nr. 1005/2006

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. **País: Suiza**
El presente documento público
2. **Ha sido firmado por: DR. STAEHELIN**
3. **Actuando en su calidad de Notario Público**
4. **Certificado por el sello del NOTARIO PUBLICO.**
Se certifico
5. **En Basilea**
6. **El 06 de septiembre de 2006**
7. **Por la cancillería de Estado de Canton Basilea-Stadt**
8. **Bajo el Número 8168/12812**
9. **Lleva el Sello de la Cancillería de Estado, ciudad de Basilea.**
10. **Firmado por Roland Egli**

**DOCUMENTO DE CESIÓN
ASSIGNMENT DOCUMENT**

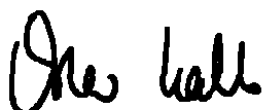
El (los) suscrito (s), en su calidad de inventor (es) de

declara (an) que cede (n) y traspasa (n) todos los derechos que les correspondan en y sobre el invento atrás mencionado a NOVARTIS AG, una compañía suiza constituida y existente bajo las leyes de Suiza, domiciliada en CH-4002 Basilea, Suiza, en cuanto se refiere a la República de Colombia.

The undersigned, as inventor (s) of

ORAL MATRIX FORMULATIONS COMPRISING LICARBAZEPINE

hereby declare (s) that assign (s) all the rights in and to the aforementioned invention to NOVARTIS AG, a Swiss company incorporated and existing in conformity with the laws of Switzerland, domiciled at CH-4002 Basel, Switzerland, as far as the Republic of Colombia is concerned.



Oskar KALB
domiciled at
Belchenstrasse 9, 79539 Lörrach, Germany

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en



Marie-Christine WOLF
domiciled at
Rue du Rhin 43, 68300 St. Louis, France

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Attestation

I, the undersigned notary public of Basel, Switzerland, certify herewith the authenticity of the signatures of **Dr. Oskar Kalb**, German citizen, residing in Lörrach, Germany; and of **Ms. Marie-Christine Wolf**, French citizen, residing in St.Louis, France.

The authenticity of the signatures was established by comparison.

BASEL, Switzerland, this 4th (fourth) day of September 2006 (twothousandandsix)

M. Staeheli, Notar

Leg.Prot.Nr. 1005/2006

APOSTILLE
(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)
This official document

2. is signed by Dr. Oskar Kalb
..... Dr. Marie-Christine Wolf

3. in his/her function as Dr. x. 2006

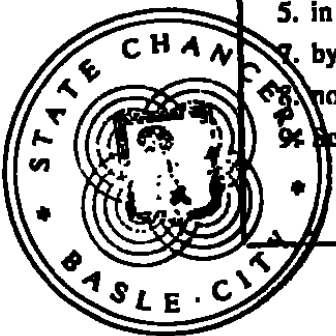
4. and certified by the seal of the
..... 6218/2006

Certified

5. in Basel (Bâle)
6. on 6. Sep. 2006

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt
8. no. 2153/2006

9. Seal / stamp:
10. Signature: Roland Egli



(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
6 October 2005 (06.10.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/092294 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 9/22, 9/26, 31/55

(74) Agent: DRESSEL, Jürgen; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, CH-4002 Basel (CH).

(21) International Application Number: PCT/EP2005/002988

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GH, GM, GR, GU, HK, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date: 21 March 2005 (21.03.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0406379.8 22 March 2004 (22.03.2004) GB
0406738.5 25 March 2004 (25.03.2004) GB

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for all designated States except AT, US): NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(71) Applicant (for AT only): NOVARTIS PHARMA GMBH [AT/AT]; Brunner Strasse 59, 1230 Vienna (AT).

Published:
— with international search report

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (for US only): KALB, Oskar [DE/DE]; Belchenstrasse 9, 79539 Lörrach (DE). WOLF, Marie-Christine [FR/FR]; Rue du Rhin 43, F-68300 St. Louis (FR).

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 2005/092294 A1

(54) Title: ORAL MATRIX FORMULATIONS COMPRISING LICARBAZEPINE

(57) Abstract: The invention relates to pharmaceutical compositions comprising 10,11-dihydro-10-hydroxy-5H-dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide (also referred to as "licarbazepine") as drug substance.

Oral matrix formulations comprising licarbazepine

The present invention relates to pharmaceutical compositions comprising 10,11-dihydro-10-hydroxy-5H-dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide (also referred to herein as "licarbazepine") as drug substance.

5

The term licarbazepine as used herein refers to the racemic mixture of (S)-10,11-dihydro-10-hydroxy-5H-dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide and (R)-10,11-dihydro-10-hydroxy-5H-dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide.

10 In the present invention licarbazepine, mixtures of (S)-10,11-dihydro-10-hydroxy-5H-dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide and (R)-10,11-dihydro-10-hydroxy-5H-dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide comprising one of the two enantiomers in excess, or one of the essentially pure or pure enantiomers of licarbazepine can be employed as drug substance and are all together hereinafter referred to as the "compounds of the invention".

15

Licarbazepine (also known as MHD) is well known from the literature [see, for example, Schuetz H. et al., Xenobiotica (GB), 16(8), 769-778 (1986)] and can be prepared synthetically, for example starting from oxcarbazepine, according to conventional methods, e. g. as described in US-3,637,661.

20

The pure enantiomers of licarbazepine can be obtained starting from the racemate by procedures known as such. For instance, the racemate may be separated into its enantiomers through the formation of diastereomers, e. g. as disclosed in WO-02/092572, or, alternatively, by salt formation with an enantiomer-pure chiral acid, or by means of
25 chromatography, for example by HPLC, using chromatographic substrates with chiral ligands. In one embodiment of the invention, the pure enantiomers of licarbazepine are prepared by an enantioselective process described in the Examples.

30

Licarbazepine is indicated to be suitable for the treatment of psychosomatic disturbances, epilepsy, trigeminal neuralgia and cerebral spasticity. It was demonstrated that the racemate of licarbazepine and both of its pure enantiomers are of equal efficacy against epilepsy. The mechanisms by which the compounds of the invention exert their anticonvulsant effects are not completely understood, but their activity may be partly due to effects on ion flow across

neuronal membranes. However, pharmacokinetics, absorption sites and mechanisms of action of the compounds of the invention are not understood in detail.

Licarbazepine is slightly soluble in water (3.2 mg/ml at 25°C). In view of this physical property, a parenteral formulation of licarbazepine can be prepared as described, e. g., in EP-1 033 888. Despite the merits of the known parenteral dosage form, there remains a need to establish an advantageous oral dosage form of the compounds of the invention. One of the problems that may occur using an oral dosage form is the fluctuation of blood levels of the compounds of the invention on repeated administration, which may be associated with side effects.

After exhaustive testing, advantageous pharmaceutical oral controlled release compositions, which are capable of being administered once a day and which are particularly well tolerated and have a good bioavailability in a wide variety of patient populations, have now surprisingly been found.

Hence, in one aspect, the present invention relates to pharmaceutical oral controlled release compositions adapted to be administered once a day comprising at least one of the compounds of the invention (hereinafter referred to as "oral dosage forms of the invention"), in particular showing a low fluctuation index for a better tolerability and a continuous symptom control with an adequate C_{min} (Minimum Plasma Concentration) value and furthermore having the advantage of a high AUC (Area Under the Curve) and a low C_{max} (Maximum Plasma Concentration) value.

The oral dosage forms of the invention may represent a considerable advantage over other oral dosage forms in that they are more convenient and/or safer for patients to use and increase the patients' compliance to therapy. The patients have to take the oral dosage forms of the invention only once a day.

The term "once a day" as used herein means once every 20 to 28 hours, in particular once every 24 hours.

Preferred oral dosage forms of the invention comprise the compounds of the invention, especially llicarbazepine, and a lipophilic or hydrophilic, preferably hydrophilic, swellable substance.

- 5 In such oral dosage forms, the compounds of the invention, especially llicarbazepine, can be present in an amount of from 55 to 80%, preferably from 65 to 70%, e. g. in an amount of about 68%, by weight of the total composition.

- 10 The compounds of the invention, especially llicarbazepine, are preferably employed in fine form, i. e. having a median particle size (x_{50}) of from about 20 to about 50 μm , preferably from about 30 to about 50 μm , more preferably from about 35 to about 45 μm , e. g. of about 40 μm .

- 15 Swellable substances commonly used in tablet formulations may be used, and reference is made to the extensive literature on suitable swellable substances, in particular to Fiedler's "Lexikon der Hilfsstoffe", 4th edition, ECV Aulendorf (1996), hereinafter referred to as "LdH", and to "Handbook of Pharmaceutical Excipients", Wade and Weller, 3rd ed. (2000), hereinafter referred to as "HoPE", which are incorporated herein by reference.

- 20 In one embodiment of the invention, the oral dosage form comprises at least one hydrophilic swellable substance selected from the group of compounds, consisting of natural, or partially or totally synthetic, hydrophilic gums, cellulose derivatives and protein aqueous substances, preferably consisting of natural, or partially or totally synthetic, anionic or, preferably, nonionic, hydrophilic gums, modified cellulose substances and protein aqueous substances,
25 for example consisting of acacia, gum tragacanth, locust bean gum, guar gum, karaya gum, agar, pectin, carrageen, soluble or insoluble alginates, methyl cellulose, hydroxypropyl methyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, sodium carboxymethyl cellulose, carboxypolymethylene and gelatin, preferably consisting of cellulose substances, such as methyl cellulose, hydroxypropyl cellulose and hydroxypropyl methyl cellulose.
30 Especially preferred is hydroxypropyl methyl cellulose.

The swellable substances employed according to the invention with diverse viscosities may be prepared as disclosed in HoPE.

-A-

The swellable substance can be present in an amount of from about 5 to about 45%, preferably from about 5 to about 35%, more preferably from about 10 to about 15%, e. g. in an amount of about 13%, by weight of the total composition.

- 5 The weight ratio of the swellable substance to the drug substance, especially lincarcapine, may be from about 1 : 3 to about 1 : 10, preferably from about 1 : 4 to about 1 : 7, more preferably from about 1 : 5 to about 1 : 6.

The swellable substance can be a mixture of 2 or more than 2 swellable substances.

10

In a further aspect, the present invention relates to pharmaceutical oral controlled release compositions comprising lincarcapine, characterized in that in use from about 70 to about 90%, preferably from about 80 to about 90%, of said lincarcapine are released within from about 8 to about 12 hours, indicated in standard in-vitro dissolution tests at 37°C in aqueous

15 phosphate buffer preferably having a pH of about 6.8 for a 500 mg dosage form, e. g. effected using the apparatus 2 (Rotating Paddle) of the USP at a stirring rate of 50 rpm (hereinafter referred to as "in-vitro lincarcapine dissolution test conditions of the invention").

- In one embodiment of the invention, the oral dosage form comprises a tablet core and a
- 20 coating, the tablet core comprising the drug substance, especially lincarcapine, at least one hydrophilic swellable cellulose ether, preferably hydroxypropyl methyl cellulose, and, optionally, a filler. The weight ratio of the hydroxypropyl methyl cellulose to the drug substance, especially lincarcapine, in such an oral dosage form may be preferably from about 1 : 3 to about 1 : 10, preferably from about 1 : 4 to about 1 : 7, more preferably from
- 25 about 1 : 5 to about 1 : 6.

- Clinical studies, for instance bioavailability trials, may be effected in a conventional manner. For example, they may be effected over 7 or more days using a 500 mg dose of a compound of the invention. Conveniently at least 6, e. g. 10, subjects are enrolled. In such studies
- 30 modified release characteristics, bioavailability, food effect, safety, tolerability, C_{max} , C_{min} and/or AUC of the oral dosage forms of the invention can be determined.

The bioavailability of a drug substance depends on its physicochemical properties, such as solubility, and pharmacokinetic properties, e. g. site, rate and extent of absorption. Further, it

is known, that food induces changes in the physiology of the gastrointestinal (GI) tract. These changes can result *inter alia* in delays in gastric emptying, stimulation of bile flow and changes in pH. Food can also alter luminal metabolism and physically or chemically interact with a drug substance. It is not surprising, therefore, that food can also effect the

5 bioavailability of a drug substance. The term "food effect" as used herein means, that the bioavailability of a drug substance in a subject in the fed state differs from the bioavailability of this drug substance in a subject in the fasted state. The effects of food are complicated and difficult to predict and will depend, for example, on the nature of the meal, e. g. its nutrient content, fluid volume, caloric content and temperature. It follows, that the presence

10 or absence of a food effect for a given drug substance can only be determined after exhaustive testing.

It is undesirable, if the bioavailability of a drug substance differs depending upon whether a patient is in a fed or fasted state. This will at least be inconvenient to the patient, who will

15 have to time its medication relative to the taking of meals.

It is surprising, therefore, that it was discovered that an oral dosage form of licarbazepine may be administered to a patient without regard to the condition of the patient, i. e. whether the patient is in a fed or fasted state.

20

Accordingly, the present invention relates in a further aspect to an oral dosage form of the invention having no food effect when administered to a patient.

In a further aspect, the present invention relates to a package comprising an oral dosage form of the invention and, e. g. written, instructions for use, said instructions providing that

25 the oral dosage form may be taken equally by patients who have eaten or who are in a fasted condition.

More particularly, the present invention relates to an oral dosage form of the invention packaged in combination with, e. g. written, instructions, which instructions provide that the

30 oral dosage form may be taken equally with or without food.

The presence or absence of a food effect may be quantified by making AUC measurements and/or C_{max} measurements according to methods well known in the art. Typically, such

measurements are made by taking timed biological fluid samples and plotting the serum concentration of the drug substance, e. g. lincarcapine, against time. The values obtained represent a number of values taken from subjects across a patient population and are, therefore, expressed as mean values over the entire patient population. By comparing the mean AUC and/or C_{max} values, one can determine whether the drug substance, e. g. lincarcapine, exhibits a food effect.

A "fed" subject conveniently may be considered as a subject, that has fasted for at least 10 hours before having received a standard FDA recognised high fat meal. The drug substance, e. g. lincarcapine, may then be administered with water shortly after completion of the meal, e. g. within 5 minutes thereof. Preferably no food should be taken for a period of, e. g., 4 hours after administration of the drug substance, e. g. lincarcapine, although small quantities of water may be permitted after, e. g., 2 hours after administration of the drug substance, e. g. lincarcapine.

A "fasted" subject conveniently may receive the drug substance, e. g. lincarcapine, with water after at least 10 hours of fasting. Thereafter, no food may be taken for a period of, e. g., 4 hours, although small quantities of water may be taken after, e. g., 2 hours after administration of the drug substance, e. g. lincarcapine.

A "standard FDA recognised high fat meal" as referred to herein may comprise any meal, that would be expected to provide maximum perturbation due to the presence of food in the GI tract. Said high fat meal typically may comprise 50% of its caloric value in fat. A representative example may be 2 eggs fried in butter, 2 stripes of bacon, 2 slices of toast with butter, 4 ounces of fried potatoes and 8 ounces of milk.

To study the effect of food on the bioavailability of a drug substance one may use any conventional study design known in the art, for example a randomised, balanced single-dose, two-treatments, two-periods, two-sequences, crossover design. The analysis may be carried out using software from the SAS Institute, Cary, North Carolina, e. g. SAS PROC GLM.

A suitable study design to determine the bioavailability, including the food effect, of an oral dosage form of the invention would be a randomized, open-label, single oral dose, crossover

study, wherein one can compare the bioavailability of the oral dosage form of the invention comprising a compound of the invention with the bioavailability of a solution of the same compound of the invention, optionally also including oxcarbazepine film coated tablets, and evaluate the food effect in healthy male subjects being in a fed or fasted state.

5

In a study, wherein the drug substance is, for instance, lincarbazepine, the oxcarbazepine film coated tablet (600 mg) and the oral dosage form of the invention comprising, e. g., 500 mg of lincarbazepine can be administered together with 240 ml of tap water to the subjects. The lincarbazepine clinical service form (500 mg) delivered as powder has to be solubilized in the tap water prior to the drug administration. During the treatment periods that require fasted conditions, the single dose of the study drugs is administered after an overnight fast of at least 10 hours. During the treatment periods that require fed conditions, each subject is requested to eat a standard FDA recognised high fat breakfast within 30 minutes prior to the drug administration. No breakfast is served prior to the drug administration during the treatment periods that require fasted conditions, and the subjects have to continue to fast until 4 hours postdose. The safety and tolerability monitoring includes continuous monitoring of adverse events, physical examinations, blood pressure and pulse rate measurements, ECG recordings and routine laboratory tests (blood chemistry, urinalysis and hematology).

20 During a first 7 days period, the subjects will be given one of the oral dosage forms of the invention under fasted conditions, and during the second period the subjects will be given the same treatment under fed conditions. The subjects will fast overnight for a minimum of 10 hours on the evening prior to the first dosing of a compound of the invention (period 1). Following dosing at, e. g., breakfast time, pharmacokinetic blood samples may be drawn and used for assays at adequate time intervals, e. g. 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 32 and 48 hours after administration.

The absorption profile of the compound of the invention may be quantified by making AUC measurements on single doses or at the steady state.

30

Constant plasma levels of the compound of the invention indicate, that the plasma levels of the compound of the invention show low fluctuation indices. The C_{min} and C_{max} values of the compound of the invention may be kept within a small range. To measure the fluctuation between C_{min} and C_{max} , the compound of the invention plasma levels are measured at the

steady state, and the fluctuation index is calculated according to $(C_{\max} - C_{\min}) / C_{av}$ (wherein $C_{\max}$ is the maximum concentration, $C_{\min}$ is the minimum concentration and C_{av} is the average concentration, observed within a certain time interval, e. g. 24 hours, at the steady state).

5

The low fluctuation of $C_{\min}$ and $C_{\max}$ may avoid peak values of the compound of the invention plasma levels, which can be toxic for the patient. A lower fluctuation may provide better tolerability and safety for the patient treated with a compound of the invention.

- 10 Accordingly, in a further aspect, the present invention relates to a method of reducing the intra-subject variability of the bioavailability levels of licarbazepine in a patient during oral licarbazepine therapy, said method comprising administering an oral dosage form of the invention comprising licarbazepine as drug substance, which shows no food effect when administered to such patient indiscriminately in the fed or fasted state, e. g. at any hour.

15

In a further aspect, the present invention relates to the use of licarbazepine for the preparation of a medicament for the treatment of patients with affective disorders.

- 20 The term "affective disorders" as used herein includes, but is not limited to, uni- and bipolar depression, bipolar disorder, pre-menstrual dysphoric disorder, post-partum depression, post-menopausal depression, neurodegeneration-related depressive symptoms, depression occurring following cessation of psychostimulant intake, psychotic states, e. g. mania, schizophrenia and excessive mood swings where behavioural stabilization is desired.

- 25 The utility of the oral dosage forms of the invention for the treatment of affective disorders may be observed in standard animal tests or in standard clinical studies, for example in clinical studies in bipolar disorder patients, with administration of, for example, dosages of licarbazepine in the range of from about 500 to about 3000 mg per day.

- 30 The oral dosage forms of the invention may be produced in conventional manner by mixing the components. The resultant mixture may be in powder form, which may be pressed to form a tablet in conventional tableting machines.

Conveniently oral dosage forms of the invention may be produced by compressing a compound of the invention with e.g. conventional tableting excipients to form a tablet core using conventional tableting processes and subsequently coating the core. The tablet cores can be produced using conventional granulation methods, for example wet or dry
5 granulation, with subsequent compression and coating. Granulation methods are described, for example, in R. Voigt, Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie, Verlag Chemie, 6th edition, pages 158-169.

Granules may be produced in a manner known per se, for example using wet granulation
10 methods known for the production of "built-up" granules or "broken-down" granules.

Methods for the formation of built-up granules may comprise, for example simultaneously spraying the granulation mass with granulation solution and drying, for example in a drum granulator, in pan granulators, on disc granulators, in a fluidised bed, by spray-drying or
15 spray-solidifying, or operate discontinuously, for example in a fluidised bed, in a batch mixer or in a spray-drying drum.

Depending on the method used, the granulation mass may be in the form of a prembx or e.g. may be obtained by mixing a compound of the invention with one or more excipients. The
20 wet granules are preferably dried, for example by tray drying or in a fluidised bed.

Oral dosage forms of the invention may contain, in addition to a compound of the invention, conventional excipients depending on the exact nature of the formulation. Suitable categories of excipients include fillers, lubricants, film coating agents, binders, glidants,
25 solubilizers, surface-active substances and disintegrants.

Excipients disclosed in the literature, as for instance in Fiedler's "Lexikon der Hilfsstoffe", 4th Edition, ECV Aulendorf and "Handbook of Pharmaceutical Excipients", Wade and Weller, Third Edition (2000), the contents of which are incorporated herein by reference, may be
30 used in the pharmaceutical compositions according to the invention. Conveniently the excipients comprise less than 40 % of the weight of the dosage form.

We have found that certain excipients exhibit especially interesting properties in oral dosage forms of the invention comprising ilcarbazepine, e.g. cellulose ethers, such as

i) hydroxypropyl methylcellulose, e.g.

Methocel 80 HG 4000 CP, preferably in a weight ratio of from about 1:4 to about 1:8, Methocel HG which has a 2 percent aqueous viscosity of approximately 4000 mPa s, a methoxyl content of 28 to 30 %, and a hydroxypropyl content of 7 to 12%.

5 CR grade Methocel E-4M, which has a 2 percent aqueous viscosity of approximately 4,000 mPa s, a number average molecular weight of approximately 90,000, a methoxyl content of 28.0 to 30.0%, and a hydroxypropoxyl content of 7.0 to 12.0% or equivalent, e.g. 10 – 20 % by tablet.

10 Methocel E-50 Premium, which has a 2 percent aqueous viscosity of approximately 50 mPa s, a number average molecular weight of approximately 20,000, a methoxyl content of 28.0 to 30.0 %, and a hydroxypropoxyl content of 7.0 to 12.0 % or equivalent (e.g. 10 – 20 % by weight per tablet).

15 A preferred weight ratio of total hydroxypropylmethyl cellulose to licarbazepine is from about 1:3 to about 1:10 within the granulate and within the external phase of the granulate.

20 Hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC) polymers may be used as matrix components modifying the release of the drug, either alone or in combination with other materials. Oral dosage forms of the invention containing HPMC polymers may prolong drug release by forming a swelling matrix upon exposure to the aqueous medium of the stomach which prevents or delays ingress of the aqueous medium of the stomach into the dosage form and thereby preventing its rapid disintegration. The gel matrix may be
25 formed as a result of hydration of the HPMC polymer. Insignificant instability problems during storage of the oral dosage form of the present invention comprising oxcarbazepine, excipients in combination with HPMC may occur.

30 A preferred excipient to use as a matrix component is a cellulose ether product such as methylcellulose and hypromellose. Such hypromellose products may be made wherein propylene oxide is used in addition to methyl chloride to obtain hydroxypropyl substitution on the anhydroglucose units in cellulose. This substituent group, -OCH₂CH(OH)-CH₃, contains a secondary hydroxyl on the number two carbon and may also be considered to form a propylene glycol ether of cellulose. These products

possess varying ratios of hydroxypropyl and methyl substitution, a factor which influences organic solubility and the thermal gelation temperature of aqueous solutions.

Viscosities are preferably from 100 to 120.000 mPas at 20°C.

5

Such products include Methocel products available from Dow Chemical company USA. An alternative is an ethyl cellulose such as Aquacoat® available as a 30 wt.% ethylcellulose dispersion from FMC or Surelease.

10

Hydroxypropylmethyl cellulose (as mentioned above) is a preferred excipient, for example the quality of Cellulose HPM 603 which has a viscosity of about 3 mPa s, available e.g. as Pharmacoat® 603 (Fiedler, loc.cit., p. 1172). It may act as a binder. Cellulose derivatives such as hydroxypropylmethylcellulose, preferably have a molecular weight of from 10 000 to 1 500 000 Daltons.

15

ii) Ethylcellulose, e.g. Ethocel Premium 7 cps, which has a 2 percent aqueous viscosity of approximately 7 cps and an ethoxy content of 44.0 to 51.0% or equivalent e.g. 7 – 10%.

20

iii) Hydroxypropylcellulose, e.g. Klucel LF, which has a 5% viscosity of approximately 100 cps, and a hydroxypropoxyl content of approximately 54 to 77% or equivalent (e.g. 0.5 – 5 % by weight per tablet) or hydroxyethyl cellulose (HEC).

25

Hydroxypropyl cellulose may be e.g. hydroxypropyl cellulose having a hydroxypropyl content of 5 to 16% by weight and a molecular weight of from 80,000 to 1,150,000, more particularly 140,000 to 850,000

Examples of other binders include

30

starches, e.g., potato starch, wheat starch, corn starch; e.g. having a molecular weight of from 30 000 to 120 000,
polyvinyl pyrrolidone, e.g., Povidone, especially having a mean molecular weight of approximately 1000 and a degree of polymerisation of approximately from 500 to 2500, and polymethylacrylates, having a molecular weight of $\geq 100\,000$ Daltons, for example copolymers of acrylic or

methacrylic acid esters, known as Eudragit RL 30D (Handbook of Pharmaceutical Excipients loc.cit., p. 402).

5 Microcrystalline cellulose is preferably present. It may be used as a filler. Examples include the Avicel[®] type (FMC Corp.), for example of the types AVICEL PH101, 102, 105, RC581 or RC 591 (Fiedler loc.cit., p. 216), Emcocel[®] type (Mendell Corp.) Elcema[®] type (Degussa), Filtrak[®] type, Heweten[®] type or Pharmacel[®]. Preferably the weight ratio of microcrystalline cellulose to the compound of the invention is from about 1:3 to about 1:8, more preferably 1:4 to 1:5.

10

Another preferred filler is for example a pulverulent filler especially optionally having flow-conditioning properties, including carbohydrates, such as sugars, sugar alcohols, starches or starch derivatives, for example lactose, dextrose, saccharose, glucose, sorbitol, mannitol, xylitol, potato starch, maize starch, rice starch, wheat starch or amylopectin, tricalcium phosphate or calcium hydrogen phosphate.

15

Polyvinyl-polypyrrolidone is preferably present. Conveniently it functions as a disintegrant. A preferred example is a crosslinked polyvinylpyrrolidone, e.g. crospovidone, e.g. Polyplasdone[®] XL (Fiedler loc.cit., p. 1245) and Kolli-don[®] CL disintegrant.

20

Examples of other disintegrants include: (i) natural starches, such as maize starch, potato starch, and the like, directly compressible starches, e.g. Sta-rx[®] 1500, modified starches, e.g. carboxymethyl starches and sodium starch glycolate, available as Primojel[®], Explotab[®], Explosol[®], and starch derivatives such as amylose; (ii); crosslinked sodium carboxymethylcellulose, available as e.g. Ac-dl-sol[®], Primellose[®], Pharmacel[®] XL, Explocel[®], and Nymcel[®] ZSX; (iii) alginic acid and sodium alginate; (iv) methacrylic acid-divinylbenzene copolymer salts, e.g. Amberlite[®] IRP-88, and (v) magnesium aluminum silicate, bentonite, alginic acid and alginates.

25

30 Colloidal silicas e.g. Aerosil 200 (Fiedler, loc.cit., p117) may be preferably present. These may act as a glidant. Examples of other glidants include: silica, magnesium trisilicate, powdered cellulose, starch, talc and tribasic calcium phosphate.

Magnesium stearate is a preferred excipient. It may function as a lubricant. Examples of other lubricants include: calcium stearate, zinc stearate, talc, polyethylene glycol, stearic acid, sodium benzoate, sodium dodecyl sulfate, also known as sulphuric acid monododecyl ester sodium salt, mineral oil, and polyoxyethylene monostearate. A combination of
5 lubricants may also be used.

A granulate of licarbazepine may be coated. Suitable coating materials include those materials conventionally used in coating tablets, granules and the like. In one group of embodiments the coating is water soluble. In another group of embodiments the coating is
10 gastric juice resistant but soluble in intestinal juices.

Unless otherwise indicated, all percentages are weight by weight.

Oral dosage forms of the invention may be combined with immediate release systems. A
15 combination may be a double-layer tablet comprising an immediate release system and a matrix system wherein a compound of the invention, e.g. licarbazepine. A double-layer tablet may comprise two doses of a compound of the invention, one part being adapted to provide a sustained release dose and another part adapted to provide an immediate release dose. For tablets comprising licarbazepine, by immediate release is meant release of at least 90 %
20 of the dose within 0.5 hours and 100% of the dose within 1.5 hours under in vitro licarbazepine test dissolution conditions of the invention.

In one embodiment of the invention, preferably a 500 mg licarbazepine dose is used.

25 Furthermore, the invention provides

- a pharmaceutical oral controlled release composition comprising 10,11-dihydro-10-hydroxy-5H-dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide and a hydrophilic swellable substance adapted to be administered once a day;
30
- a method of orally administering 10-hydroxy-10,11-dihydrocarbamazepine, e.g., for the treatment of affective disorders, said method comprising orally administering to a patient in need of 10-hydroxy-10,11-dihydrocarbamazepine therapy once-a-day a pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 11.



Following is a description by way of example only of compositions and processes of the invention. In Example 1, 500 mg of drug substance (fine drug substance; x_{90} : 40 microns) is employed. In a similar manner tablets can be prepared comprising 750 mg, 250 mg or 125 mg of drug substance.

Abbreviations

Ac	acetyl
10 aqu.	aqueous
danoyl	5-(dimethylamino)-1-naphthalenesulfonyl
Et	ethyl
HPLC	high pressure liquid chromatography
Me	methyl
15 NMR	nuclear magnetic resonance
RT	room temperature
THF	tetrahydrofuran
Ts	tosyl

20 Example 1: Modified Release Composition of Licarbazepine based upon a HPMC Matrix

A pre-mix is prepared which contains licarbazepine, cellulose microcrystalline and cellulose HPM 603. Purified water is added to the pre-mix which is granulated using a high-shear mixer (Collette 25). The resulting granulation is screened using a Quadracomill then dried using a fluid bed dryer (Aeromatic Fiedler MP1). Polyvinyl Polypyrrolidone XL, cellulose microcrystalline, Methocel 60HG 4000 CP and Aerosil 200 are screened with the dried granulation using a Frewitt mill equipped with 1 mm mesh, then mixed using a bin blender (Turbula). Magnesium stearate, is screened through a hand screen (0.8 mm mesh) and added. The final blend is mixed using a bin blender (Turbula).

30

The final blend is compressed using a Korach PH250 tableting press. The tablets are ovaloid, curved 18.0 mm long, 7.1 mm wide and without a breaking bar. The weight of the tablet is 730.00 mg.

Formulation

Tablet components:	(mg)
Licarbazepine	500.00
Cellulose microcrystalline	64.30
Cellulose HPM 603	14.00
Cellulose microcrystalline	44.00
Methocel 60 HG 4000 CP	80.00
Polyvinyl-polyrrolidone XL	18.00
Aerosil 200	2.50
Magnesium stearate	7.20
 Tablet weight	 730.00

- 5 **Example 2:** Procedure for the enantioselective Transfer Hydrogenation of 10-Oxo-10,11-dihydro-dibenzo[*b,f*]azepine-5-carboxylic acid amide to *R*(-)-10,11-Dihydro-10-hydroxy-5*H*-dibenz[*b,f*]azepine-5-carboxamide

To a mixture of 10-oxo-10,11-dihydro-dibenzo[*b,f*]azepine-5-carboxylic acid amide (300 mg, 1.189 mmol) and RuCl[(1*R*,2*R*)-*p*-TsNCH(C₆H₅)CH(C₆H₅)NH₂](η⁶-*p*-cymene, Aldrich, Switzerland) (8.8 mg, 0.0138 mmol) in CH₂Cl₂ (15 ml) is added dropwise a premixed solution of formic acid and NEt₃ (5:2, 328 mg:289 mg) at 23 °C and stirred for 10 min. The clear solution is heated to reflux for 16 h. The reaction mixture is cooled to RT, diluted with CH₂Cl₂ (20 ml) and neutralised with aqu. NaHCO₃. After washing with brine the solution is concentrated under reduced pressure. The residue is purified by flash chromatography on silica gel using a 6:1 EtOAc-MeOH mixture as eluent to afford of *R*(-)-10,11-dihydro-10-hydroxy-5*H*-dibenzo[*b,f*]azepine-5-carboxamide (enantiomeric purity (ee) > 99 % determined by HPLC on Chiralcel OD, Retention time: 9.46 min. [α]_D²⁵ = -195.3 ° (ethanol). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.70-7.20 (m, 8 H), 5.30 (br s, 1 H), 5.10-4.60 (br s, 2 H), 3.75-3.40 (m, 1 H), 3.20-2.90 (m, 1 H), 2.50 (br s, 2 H). NMR-Datas refer to Lit.: Benes, J et al., *J. Med. Chem.* 1999, 42, 2582-2587. Molecular weight: 254.291

Example 3: Procedure for the enantioselective Transfer Hydrogenation of 10-Oxo-10,11-dihydro-dibenzo[b,f]azepine-5-carboxylic acid amide to S(+)-10,11-Dihydro-10-hydroxy-5H-dibenzo[b,f]azepine-5-carboxamide

- 5 To a mixture of 10-oxo-10,11-dihydro-dibenzo[b,f]azepine-5-carboxylic acid amide (300 mg, 1.189 mmol) and $\text{RuCl}[(1S,2S)\text{-}p\text{-TsNCH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{NH}_2](\eta^6\text{-}p\text{-cymene})$ (11 mg, 0.0173 mmol) in CH_2Cl_2 (15 ml) is added in two portions a premixed solution of formic acid and NEt_3 (5:2, 656 mg:578 mg) at 23 °C and stirred for 10 min. After that formic acid is added (50 μl) and the clear solution is heated to reflux for 16 h. The reaction mixture is cooled to RT,
- 10 diluted with CH_2Cl_2 (20 ml) and neutralised with aqu. NaHCO_3 . After washing with brine the solution is concentrated under reduced pressure. The residue is purified by flash chromatography on silica gel using a 6:1 EtOAc-MeOH mixture as eluent to afford of S(+)-10,11-dihydro-10-hydroxy-5H-dibenzo[b,f]azepine-5-carboxamide (ee > 99 % by HPLC on Chiralcel OD). Retention time: 12.00 min. $[\alpha]_D^{25} = +196.6^\circ$ (ethanol). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.70-7.20 (m, 8 H), 5.30 (br s, 1 H), 5.10-4.60 (br s, 2 H), 3.75-3.40 (m, 1 H), 3.20-2.80 (m, 1 H), 2.50 (br s, 2 H). NMR-Datas refer to Lit.: Benes, J et al., *J. Med. Chem.* 1999, 42, 2582-2587. Molecular weight: 254.291
- 15

- Alternative production:* To a mixture of 10-oxo-10,11-dihydro-dibenzo[b,f]azepine-5-carboxylic acid amide (300 mg, 1.189 mmol) and $\text{RuCl}[(1S,2S)\text{-}p\text{-dansyl-NCH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{NH}_2](\eta^6\text{-}p\text{-cymene})$ (8.5 mg, 0.012 mmol) in CH_2Cl_2 (15 ml) is added dropwise a premixed solution of formic acid and NEt_3 (5:2, 328 mg:289 mg) at 23 °C and stirred for 10 min. The clear solution is heated to reflux for 16 h. The reaction mixture is cooled to RT, diluted with CH_2Cl_2 (20 ml) and neutralised with aqu. NaHCO_3 . After washing
- 20 with brine the solution is concentrated under reduced pressure. The residue is purified by flash chromatography on silica gel using a 6:1 EtOAc-MeOH mixture as eluent to afford of S(+)-10,11-dihydro-10-hydroxy-5H-dibenzo[b,f]azepine-5-carboxamide.
- 25

Example 4: Preparation of $\text{RuCl}[(1S,2S)\text{-}p\text{-dansylNCH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{NH}_2](\eta^6\text{-}p\text{-cymene})$

30

a) Preparation of (S,S)-5-dimethylamino-naphthalene-1-sulfonic acid (2-amino-1,2-diphenylethyl)-amide: To a solution of (S,S)-diphenylethylenediamine (250 mg, 1.2 mmol) and triethylamine (0.5 ml) in THF is added dropwise a solution of dansyl chloride (318 mg, 1.2 mmol) in THF (2 ml) at 0°C. After stirring 16 h at RT the solvent is removed in vacuum and

the residue is resolved in methylenchloride (20 ml). The organic solution is washed with NaHCO₃ solution (5 ml), dried over Na₂SO₄ and after filtration the solvent is removed. Flash chromatographie afford (S,S)-5-dimethylamino-naphthalene-1-sulfonic acid (2-amino-1,2-diphenyl-ethyl)-amide as yellow oil which crystallizes by drying in vacuum. M: 445.59. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.36 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 8.17 (dd, J = 7.2, 1.2 Hz, 1 H), 7.47 (dd, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.34 (dd, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.24-7.16 (m, 4 H), 7.11 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 6.99-6.74 (m, 6 H), 4.61 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 4.20 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 2.80 (s, 6 H).

b) Preparation of RuCl₂[(1S,2S)-p-dansylNCH(C₆H₄)CH(C₆H₄)NH₂](η⁶-p-cymene): A solution of (S,S)-5-dimethylamino-naphthalene-1-sulfonic acid (2-amino-1,2-diphenyl-ethyl)-amide (80mg, 0.18 mmol), NEt₃ (36 mg, 0.36 mmol) and [RuCl₂(p-cymene)]₂ (55 mg, 0.09mmol) in 2-propanol is heated at 80°C for 1 h. The solvent is removed after that und the dark red residue is washed with water (2 ml). The solid is dried in vacuum and used without any purification. M: 715.34.

Claims

1. A pharmaceutical oral controlled release composition comprising 10,11-dihydro-10-hydroxy-5H-dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide (licarbazepine).
5
2. A pharmaceutical composition according to claim 1 comprising licarbazepine and a hydrophilic or lipophilic swellable substance.
3. A pharmaceutical composition according to claim 2 wherein a hydrophilic swellable
10 substance is present in a ratio of 5 to 35 % by weight of the total composition.
4. A pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 3 comprising from 55 to 80 % by weight of licarbazepine of the total composition.
- 15 5. A pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 4 comprising licarbazepine having a median particle size between 20 and 50 μm .
6. The pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 5 consisting of a tablet core and a coating wherein the core comprises licarbazepine, optionally, a filler,
20 and at least one hydrophilic swellable substance which is a cellulose ether.
7. The pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 6 wherein hydroxypropyl methyl cellulose is employed as the hydrophilic swellable substance.
- 25 8. The pharmaceutical composition according to claim 7 wherein the weight ratio of total hydroxypropyl methyl cellulose to licarbazepine is from about 1:3 to about 1:10.
9. A pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 8 comprising microcrystalline cellulose.
- 30 10. A pharmaceutical oral controlled release composition comprising licarbazepine wherein in use 70 to 90% of said licarbazepine is released within 8 to 12 hours in aqueous phosphate buffer having a pH of 6.8 in standard in vitro dissolution tests at 37 degrees Celsius at a stirring rate of 50 rpm for a 600 mg dosage form.

11. A pharmaceutical oral controlled release composition comprising lincarbazepine according to claim 10 wherein in use 80 to 90% of said lincarbazepine is released within 8 to 12 hours in aqueous phosphate buffer having a pH of 6.8 in standard in vitro dissolution tests at 37 degrees Celsius at a stirring rate of 50 rpm for a 500 mg dosage form.
12. A pharmaceutical oral controlled release composition comprising lincarbazepine and a hydrophilic swellable substance adapted to be administered once a day.
13. Use of lincarbazepine and excipients as defined in any one of claims 1 to 12 for the preparation of a medicament for the treatment of patients with affective disorders.
14. A method of orally administering lincarbazepine, e.g., for the treatment of affective disorders, said method comprising orally administering to a patient in need of lincarbazepine therapy once-a-day a pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 12.

FORMULACIONES DE MATRIZ ORALES QUE COMPRENDEN
LICARBAZEPINA

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas
5 que comprenden 10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz[b,f]azepin-5-
carboxamida (también referida en la presente como "licarbazepina")
como sustancia de fármaco.

El término "licarbazepina", como se utiliza en la presente, se
refiere a la mezcla racémica de (S)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-
10 dibenz[b,f]azepin-5-carboxamida y (R)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-
dibenz[b,f]azepin-5-carboxamida.

En la presente invención, se pueden emplear licarbazepina,
mezclas de (S)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz[b,f]azepin-5-
carboxamida y (R)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz[b,f]azepin-5-
15 carboxamida comprendiendo uno de los dos enantiómeros en exceso,
o uno de los enantiómeros de licarbazepina puros o esencialmente
puros, como sustancia de fármaco, y todas son referidas juntas
posteriormente en la presente como los "compuestos de la
invención".

20 La licarbazepina (también conocida como MHD) se conoce bien
de la literatura [ver, por ejemplo, Schuetz H. y colaboradores,
Xenobiotica (GB), 16(8), 769-778 (1986)], y se puede preparar
sintéticamente, por ejemplo empezando a partir de oxcarbazepina,
de acuerdo con los métodos convencionales, por ejemplo como se
25 describe en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica

1

3

Número US-3,637,661.

Los enantiómeros puros de licarbazepina se pueden obtener empezando a partir del racemato, mediante procedimientos conocidos como tales. Por ejemplo, el racemato se puede separar en
5 sus enantiómeros a través de la formación de diaestereómeros, por ejemplo como se da a conocer en la Publicación Internacional Número WO-02/092572, o, de una manera alternativa, mediante formación de sal con un ácido quiral puro en enantiómeros, o por medio de cromatografía, por ejemplo mediante cromatografía de
10 líquidos a alta presión, utilizando sustratos cromatográficos con ligandos quirales. En una modalidad de la invención, los enantiómeros puros de licarbazepina se preparan mediante un proceso enantioselectivo descrito en los Ejemplos.

La licarbazepina se indica como adecuada para el tratamiento
15 de alteraciones psicosomáticas, epilepsia, neuralgia trigeminal, y espasticidad cerebral. Se demostró que el racemato de licarbazepina, y ambos de sus enantiómeros puros, son de igual eficacia contra la epilepsia. No se entienden completamente los mecanismos mediante los cuales los compuestos de la invención
20 ejercen sus efectos anticonvulsionantes, pero su actividad puede deberse parcialmente a los efectos sobre el flujo de iones a través de las membranas neuronales. Sin embargo, no se entienden con detalle la farmacocinética, los sitios de absorción, y los mecanismos de acción de los compuestos de la invención.

25 La licarbazepina es ligeramente soluble en agua (3.2

miligramos/mililitro a 25°C). En vista de esta propiedad física, se puede preparar una formulación parenteral de licarbazepina como se describe, por ejemplo, en la Patente Europea Número EP-1 033 988. A pesar de los méritos de la forma de dosificación parenteral conocida, sigue existiendo una necesidad de establecer una forma de dosificación oral conveniente de los compuestos de la invención. Uno de los problemas que se pueden presentar con el uso de una forma de dosificación oral es la fluctuación de los niveles en sangre de los compuestos de la invención sobre su administración repetida, la cual puede asociarse con efectos secundarios.

Después de pruebas exhaustivas, ahora hemos encontrado, de una manera sorprendente, composiciones farmacéuticas orales de liberación controlada convenientes, las cuales se pueden administrar una vez al día, y las cuales son particularmente bien toleradas y tienen una buena biodisponibilidad en una amplia variedad de poblaciones de pacientes.

Por consiguiente, en un aspecto, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas orales de liberación controlada adecuadas para administrarse una vez al día, las cuales comprenden cuando menos uno de los compuestos de la invención (referidas posteriormente en la presente como las "formas de dosificación oral de la invención"), que muestran en particular un bajo índice de fluctuación para una mejor tolerabilidad y un control continuo de los síntomas, con un valor C_{min} (Concentración Mínima en Plasma) adecuado, y que además tienen la ventaja de tener un

alto valor AUC (Área Debajo de la Curva) y un bajo valor C_{max} (Concentración Máxima en Plasma).

Las formas de dosificación oral de la invención pueden representar una ventaja considerable sobre otras formas de dosificación oral, en que son más convenientes y/o más seguras para que las usen los pacientes, y aumentan el cumplimiento de los pacientes con la terapia. Los pacientes tienen que tomar las formas de dosificación oral de la invención solamente una vez al día.

El término "una vez al día", como se utiliza en la presente, significa una vez cada 20 a 28 horas, en particular una vez cada 24 horas.

Las formas de dosificación oral preferidas de la invención comprenden a los compuestos de la invención, en especial licarbazepina, y una sustancia hinchable lipofílica o hidrofílica, de preferencia hidrofílica.

En estas formas de dosificación oral, los compuestos de la invención, en especial la licarbazepina, pueden estar presentes en una cantidad del 55 al 80 por ciento, de preferencia del 65 al 70 por ciento, por ejemplo en una cantidad de aproximadamente el 68 por ciento en peso de la composición total.

Los compuestos de la invención, en especial la licarbazepina, de preferencia se emplean en una forma fina, es decir, con un tamaño de partícula promedio (x_{50}) de aproximadamente 20 a aproximadamente 50 micras, de preferencia de aproximadamente 30 a aproximadamente 50 micras, y de una manera muy preferible, de

aproximadamente 35 a aproximadamente 45 micras, por ejemplo de aproximadamente 40 micras.

Se pueden utilizar sustancias hinchables comúnmente utilizadas en las formulaciones de tabletas, y se hace referencia a la
5 extensa literatura sobre las sustancias hinchables disponibles, en particular en Fiedler's "Lexikon der Hilfsstoffe", 4ª Edición, ECV Aulendorf (1996), referido posteriormente en la presente como "LdH", y en "Handbook of Pharmaceutical Excipients", Wade y Weller, 3ª Edición (2000), referido posteriormente en la presente como "HoPE",
10 los cuales se incorporan a la presente como referencia.

En una modalidad de la invención, la forma de dosificación oral comprende cuando menos una sustancia hinchable hidrofílica seleccionada a partir del grupo de compuestos que consisten en
15 gomas hidrofílicas, derivados de celulosa, y sustancias acuosas de proteína naturales, o parcial o totalmente sintéticos, de preferencia los que consisten en gomas hidrofílicas, sustancias de celulosa modificadas, y sustancias acuosas de proteína naturales, o parcial o totalmente sintéticas o, de preferencia, no iónicas, por ejemplo los
20 que consisten en acacia, goma de tragacanto, goma de semilla de albarrobo, goma guar, goma de karaya, ágar, peptina, carrageno, alginatos solubles o insolubles, metil-celulosa, hidroxipropil-metil-celulosa, hidroxipropil-celulosa, hidroxietil-celulosa, carboxi-metil-celulosa de sodio, carboxi-polimetileno, y gelatina, de preferencia los que consisten en sustancias de celulosa, tales como metil-celulosa,
25 hidroxipropil-celulosa, e hidroxipropil-metil-celulosa. Se prefiere en

especial la hidroxipropilmetilcelulosa.

Las sustancias hinchables empleadas de acuerdo con la invención, con diversas viscosidades, se pueden preparar como se da a conocer en HoPE.

5 La sustancia hinchable puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 45 por ciento, de preferencia de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 35 por ciento, y de una manera muy preferible de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 15 por ciento, por ejemplo en una cantidad de
10 aproximadamente el 13 por ciento en peso de la composición total.

La proporción en peso de la sustancia hinchable a la sustancia de fármaco, en especial licarbazepina, puede ser de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 1:10, de preferencia de aproximadamente 1:4 a aproximadamente 1:7, y de una manera muy
15 preferible, de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:6.

La sustancia hinchable puede ser una mezcla de dos o más de dos sustancias hinchables.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas orales de liberación controlada, las
20 cuales comprenden licarbazepina, caracterizadas porque, en el uso, se libera de aproximadamente el 70 a aproximadamente el 90 por ciento, de preferencia de aproximadamente el 80 a aproximadamente el 90 por ciento de la licarbazepina dentro de aproximadamente 8 a aproximadamente 12 horas, indicado en las pruebas de disolución *in*
25 *vitro* convencionales a 37°C en un regulador de fosfato acuoso que

tiene de preferencia un pH de aproximadamente 6.8 para una forma de dosificación de 500 miligramos, por ejemplo efectuadas utilizando el aparato 2 (Paleta Rotatoria) de la USP, a una velocidad de agitación de 50 revoluciones por minuto (referidas posteriormente en la presente como "condiciones de prueba de disolución de licarbazepina *in vitro* de la invención").

En una modalidad de la invención, la forma de dosificación oral comprende un núcleo de tableta y un recubrimiento, comprendiendo el núcleo de tableta a la sustancia de fármaco, en especial licarbazepina, cuando menos un éter de celulosa hinchable hidrofílico, de preferencia hidroxil-propil-metil-celulosa, y opcionalmente, un relleno. La proporción en peso de la hidroxil-propil-metil-celulosa a la sustancia de fármaco, en especial licarbazepina, en esta forma de dosificación oral, puede ser de preferencia de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 1:10, de una manera preferible de aproximadamente 1:4 a aproximadamente 1:7, y muy preferiblemente de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:6.

Se pueden efectuar estudios clínicos, por ejemplo estudios de biodisponibilidad, de una manera convencional. Por ejemplo, se pueden efectuar durante 7 ó más días utilizando una dosis de 500 miligramos de un compuesto de la invención. De una forma conveniente, se inscriben cuando menos 6, por ejemplo 10 sujetos. En estos estudios, se pueden determinar las características de liberación modificada, la biodisponibilidad, el efecto del alimento, la

seguridad, la tolerabilidad, C_{max} , C_{min} , y/o AUC de las formas de dosificación oral de la invención.

La biodisponibilidad de una sustancia de fármaco depende de sus propiedades fisicoquímicas, tales como la solubilidad, y de sus propiedades farmacocinéticas, por ejemplo, el sitio, la velocidad y el grado de absorción. Además, se sabe que el alimento induce cambios en la fisiología del tracto gastrointestinal (GI). Estos cambios pueden dar como resultado, entre otras cosas, demoras en el vaciado gástrico, estímulo de flujo de bilis, y cambios en el pH. El alimento también puede alterar el metabolismo luminal e interactuar físicamente o químicamente con una sustancia de fármaco. Por consiguiente, no es sorprendente que el alimento también puede afectar a la biodisponibilidad de una sustancia de fármaco. El término "efecto del alimento", como se utiliza en la presente, significa que la biodisponibilidad de una sustancia de fármaco en un sujeto en el estado alimentado difiere de la biodisponibilidad de esta sustancia de fármaco en un sujeto en el estado en ayunas. Los efectos del alimento son complicados y difíciles de predecir, y dependerán, por ejemplo, de la naturaleza del alimento, por ejemplo de su contenido de nutrientes, del volumen de fluido, del contenido calórico, y de la temperatura. Sigue que la presencia o ausencia de un efecto del alimento para una sustancia de fármaco dada solamente se puede determinar después de pruebas exhaustivas.

Es indeseable que la biodisponibilidad de una sustancia de fármaco difiera dependiendo de si un paciente está en un estado

2

8

alimentado o en ayunas. Esto será cuando menos inconveniente para el paciente, quien tendrá que programar su medicación en relación con el consumo de alimentos.

Por consiguiente, es sorprendente que se descubrió que se puede administrar una forma de dosificación oral de licarbazepina a un paciente sin considerar la condición del paciente, es decir, si el paciente está en un estado alimentado o en ayunas.

De conformidad con lo anterior, la presente invención se refiere, en un aspecto adicional, a una forma de dosificación oral de la invención, que no tiene efecto alguno del alimento cuando se administra a un paciente.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un paquete que comprende una forma de dosificación oral de la invención, y, por ejemplo, instrucciones escritas para su uso, disponiendo tales instrucciones que la forma de dosificación oral pueda ser igualmente tomada por pacientes que hayan comido o que estén en una condición en ayunas.

De una manera más particular, la presente invención se refiere a una forma de dosificación oral de la invención, empacada en combinación con, por ejemplo, instrucciones escritas, cuyas instrucciones disponen que la forma de dosificación oral puede ser tomada igualmente con o sin alimento.

La presencia o ausencia de un efecto del alimento se puede cuantificar haciendo mediciones AUC y/o mediciones C_{max} , de acuerdo con los métodos bien conocidos en este campo.



Típicamente, estas mediciones se hacen tomando muestras de fluidos biológicos programadas, y graficando la concentración en suero de la sustancia de fármaco, por ejemplo licarbazepina, contra el tiempo. Los valores obtenidos representan un número de valores tomados de los sujetos a través de una población de pacientes y, por consiguiente, se expresan como valores medios sobre toda la población de pacientes. Mediante una comparación de los valores AUC y/o C_{max} medios, se puede determinar si la sustancia de fármaco, por ejemplo licarbazepina, exhibe un efecto del alimento.

Un sujeto "alimentado" se puede considerar convenientemente como un sujeto que ha estado en ayunas durante cuando menos 10 horas antes de haber recibido un alimento alto en grasa estándar reconocido por la FDA. Entonces se puede administrar la sustancia de fármaco, por ejemplo licarbazepina, con agua, poco después de terminar el alimento, por ejemplo dentro de 5 minutos de lo mismo. De preferencia, no se debe tomar alimento alguno durante un período de, por ejemplo, 4 horas después de la administración de la sustancia de fármaco, por ejemplo licarbazepina, aunque se pueden permitir pequeñas cantidades de agua después, por ejemplo 2 horas después de la administración de la sustancia de fármaco, por ejemplo licarbazepina.

Un sujeto "en ayunas" convenientemente puede recibir la sustancia de fármaco, por ejemplo licarbazepina, con agua después de cuando menos 10 horas de ayuno. Después, no se puede tomar alimento alguno durante un período de, por ejemplo, 4 horas, aunque

se pueden tomar pequeñas cantidades de agua después, por ejemplo 2 horas después de la administración de la sustancia de fármaco, por ejemplo licarbazepina.

Un "alimento alto en grasa estándar reconocido por la FDA", como es referido en la presente, puede comprender cualquier alimento, que se espere que proporcione la máxima perturbación debido a la presencia de alimento en el tracto gastrointestinal. Este alimento alto en grasa típicamente puede comprender el 50 por ciento de su valor calórico en grasa. Un ejemplo representativo puede ser de 2 huevos fritos en mantequilla, 2 tiras de tocino, 2 rebanadas de pan tostado con mantequilla, 4 onzas de papas fritas, y 8 onzas de leche.

Con el fin de estudiar el efecto del alimento sobre la biodisponibilidad de una sustancia de fármaco, se puede utilizar cualquier diseño de estudio convencional conocido en la materia, por ejemplo un diseño cruzado de dos secuencias, dos períodos, dos tratamientos, una sola dosis equilibrada, de selección aleatoria. El análisis se puede llevar a cabo utilizando el software del SAS Institute, Cary, Carolina del Norte, por ejemplo SAS PROC GLM.

Un diseño de estudio adecuado para determinar la biodisponibilidad, incluyendo el efecto del alimento, de una forma de dosificación oral de la invención, sería un estudio cruzado de selección aleatoria, de etiqueta abierta, de una sola dosis oral, en donde se puede comparar la biodisponibilidad de la forma de dosificación oral de la invención que comprende un compuesto de la

invención, con la biodisponibilidad de una solución del mismo compuesto de la invención, incluyendo también opcionalmente tabletas de oxcarbazepina recubiertas de película, y se puede evaluar el efecto del alimento en sujetos masculinos sanos que estén en un estado alimentado o en ayunas.

En un estudio, cuando la sustancia de fármaco es, por ejemplo, licarbazepina, la tableta de oxcarbazepina recubierta de película (600 miligramos) y la forma de dosificación oral de la invención que comprende, por ejemplo, 500 miligramos de licarbazepina, se pueden administrar juntas con 240 mililitros de agua del grifo a los sujetos. La forma de servicio clínico de licarbazepina (500 miligramos) suministrada como un polvo, se tiene que solubilizar en el agua del grifo antes de la administración del fármaco. Durante los períodos de tratamiento que requieran de condiciones en ayunas, la única dosis de los fármacos en estudio se administra después de un ayuno nocturno de cuando menos 10 horas. Durante los períodos de tratamiento que requieran de condiciones alimentadas, se solicita a cada sujeto que coma un desayuno alto en grasa estándar reconocido por la FDA dentro de 30 minutos antes de la administración del fármaco. No se sirve desayuno antes de la administración del fármaco durante los períodos de tratamiento que requieran condiciones en ayunas, y los sujetos tienen que continuar en ayunas hasta 4 horas después de la dosis. El monitoreo de seguridad y tolerabilidad incluye el monitoreo continuo de eventos adversos, exámenes físicos, mediciones de la presión sanguínea y

del ritmo del pulso, registros de electrocardiograma, y pruebas de laboratorio de rutina (química sanguínea, urianálisis, y hematología).

Durante un primer período de 7 días, se dará a los sujetos una de las formas de dosificación oral de la invención bajo condiciones en ayunas, y durante el segundo período, se dará a los sujetos el mismo tratamiento bajo condiciones alimentadas. Los sujetos ayunarán durante la noche por un mínimo de 10 horas antes de la primera dosificación de un compuesto de la invención (período 1). En seguida de la dosificación, por ejemplo, en el tiempo del desayuno, se pueden extraer muestras de sangre farmacocinéticas, y se utilizan para los ensayos a intervalos de tiempo adecuados, por ejemplo a las 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 32, y 48 horas después de la administración.

El perfil de absorción del compuesto de la invención se puede cuantificar haciendo mediciones de AUC sobre las dosis individuales, o en el estado continuo.

Los niveles constantes en plasma del compuesto de la invención indican que los niveles en plasma del compuesto de la invención muestran bajos índices de fluctuación. Los valores C_{min} y C_{max} del compuesto de la invención se pueden mantener dentro de un pequeño intervalo. Con el fin de medir la fluctuación entre C_{min} y C_{max} , se miden los niveles en plasma del compuesto de la invención en el estado continuo, y se calcula el índice de fluctuación de acuerdo con $(C_{max} - C_{min}) / C_{prom}$ (en donde C_{max} es la concentración máxima, C_{min} es la concentración mínima, y C_{prom} es la concentración

promedio, observado dentro de cierto intervalo de tiempo, por ejemplo 24 horas, en el estado continuo.

La baja fluctuación de $C_{\min}$ y $C_{\max}$ puede evitar los valores pico de los niveles en plasma del compuesto de la invención, los cuales pueden ser tóxicos para el paciente. Una fluctuación más baja puede proporcionar mejor tolerabilidad y seguridad para el paciente tratado con un compuesto de la invención.

De conformidad con lo anterior, en un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un método para reducir la variabilidad intra-sujetos de los niveles de biodisponibilidad de licarbazepina en un paciente durante la terapia con licarbazepina oral, comprendiendo este método administrar una forma de dosificación oral de la invención que comprenda licarbazepina como la sustancia de fármaco, que no muestre efecto alguno del alimento cuando se administre a ese paciente indiscriminadamente en el estado alimentado o en ayunas, por ejemplo a cualquier hora.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere al uso de licarbazepina para la preparación de un medicamento para el tratamiento de pacientes con trastornos afectivos.

El término "trastornos afectivos", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, depresión uni- y bi-polar, trastorno bipolar, trastorno disfórico pre-menstrual, depresión post-parto, depresión post-menopáusica, síntomas depresivos relacionados con neurodegeneración, depresión que se presenta en seguida de cesar el consumo de psicoestimulantes, estados

psicóticos, por ejemplo manía, esquizofrenia, y oscilaciones de humor excesivas, en donde se desee una estabilización del comportamiento.

La utilidad de las formas de dosificación oral de la invención para el tratamiento de trastornos afectivos se puede observar en pruebas con animales convencionales, o en estudios clínicos convencionales, por ejemplo en estudios clínicos en pacientes con trastorno bipolar, con la administración de, por ejemplo, dosificaciones de licarbazepina en el intervalo de aproximadamente 500 a aproximadamente 3,000 miligramos al día.

Las formas de dosificación oral de la invención se pueden producir de una manera convencional mezclando los componentes. La mezcla resultante puede estar en forma de polvo, la cual se puede comprimir para formar una tableta en máquinas formadoras de tabletas convencionales.

De una manera conveniente, las formas de dosificación oral de la invención se pueden producir comprimiendo un compuesto de la invención con, por ejemplo, excipientes para formación de tabletas convencionales, con el fin de formar un núcleo de tableta empleando procesos de formación de tabletas convencionales, y subsecuentemente se recubre el núcleo. Los núcleos de tabletas se pueden producir empleando métodos de granulación convencionales, por ejemplo granulación húmeda o seca, con la subsecuente compresión y recubrimiento. Los métodos de granulación se describen, por ejemplo, en R. Voigt, *Lehrbuch der Pharmazeutischen*

Technologie, Verlag Chemie, 6ª Edición, páginas 156-169.

Los gránulos se pueden producir de una manera conocida por sí misma, por ejemplo empleando métodos de granulación húmeda conocidos para la producción de gránulos "acumulados" o gránulos "quebrados".

Los métodos para la formación de gránulos acumulados pueden comprender, por ejemplo, rociar simultáneamente la masa de granulación con solución de granulación, y secar, por ejemplo en un granulador de tambor, en granuladores de bandeja, en granuladores de disco, en un lecho fluidizado, mediante secado por pulverización, o mediante solidificación por pulverización, o pueden operar de una manera interrumpida, por ejemplo en un lecho fluidizado, en una mezcladora por lotes, o en un tambor de secado por pulverización.

Dependiendo del método empleado, la masa de granulación puede estar en la forma de una premezcla o, por ejemplo, se puede obtener mezclando un compuesto de la invención con uno o más excipientes. Los gránulos húmedos de preferencia se secan, por ejemplo mediante secado en charola o en un lecho fluidizado.

Las formas de dosificación oral de la invención pueden contener, en adición a un compuesto de la invención, excipientes convencionales, dependiendo de la naturaleza exacta de la formulación. Las categorías adecuadas de excipientes incluyen rellenos, lubricantes, agentes de recubrimiento de película, aglutinantes, derrapantes, solubilizantes, sustancias de actividad superficial, y desintegrantes.

En las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención, se pueden utilizar los excipientes dados a conocer en la literatura, como por ejemplo en Fiedler's "Lexikon der Hisfstoffe", 4ª Edición, ECV Aulendorf, y en "Handbook of Pharmaceutical
5 Excipients", Wade y Weller, Tercera Edición (2000), el contenido de los cuales se incorpora a la presente como referencia. De una manera conveniente, los excipientes comprenden menos del 40 por ciento en peso de la forma de dosificación.

Hemos descubierto que ciertos excipientes exhiben
10 propiedades especialmente interesantes en las formas de dosificación de la invención que comprenden licarbazepina, por ejemplo éteres de celulosa, tales como:

i) Hidroxi-propil-metil-celulosa, por ejemplo,

Methocel 60 HG 4,000 CP, de preferencia en una
15 proporción en peso de aproximadamente 1:4 a aproximadamente 1:8.

Methocel HG, que tiene una viscosidad acuosa al 2 por ciento de aproximadamente 4,000 mPa s, un contenido de metoxilo del 26 al 30 por ciento, y un contenido de hidroxipropilo del 7 al 12 por ciento.
20

Methocel E-4M de grado CR, que tiene una viscosidad acuosa al 2 por ciento de aproximadamente 4,000 mPa s, un peso molecular promedio en número de aproximadamente 90,000, un contenido de metoxilo del 28.0 al 30.0 por ciento, y un
25 contenido de hidroxipropoxilo del 7.0 al 12.0 por ciento o

equivalente, por ejemplo del 10 al 20 por ciento por tableta.

Methocel E-50 Premium, que tiene una viscosidad acuosa al 2 por ciento de aproximadamente 50 mPa s, un peso molecular promedio en número de aproximadamente 20,000, un contenido de metoxilo del 28.0 al 30.0 por ciento, y un contenido de hidroxil-propoxilo del 7.0 al 12.0 por ciento o equivalente (por ejemplo, del 10 al 20 por ciento en peso por tableta).

Una proporción en peso preferida de la hidroxil-propil-metil-celulosa total a la licarbazepina es de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 1:10 dentro del granulado y dentro de la fase externa del granulado.

Los polímeros de hidroxil-propil-celulosa (HPMC) se pueden utilizar como componentes de matriz que modifican la liberación del fármaco, ya sea solos o en combinación con otros materiales. Las formas de dosificación oral de la invención que contienen hidroxil-propil-metil-celulosa pueden prolongar la liberación del fármaco mediante la formación de una matriz de hinchamiento después de la exposición al medio acuoso del estómago, que impide o demora el ingreso del medio acuoso del estómago hacia la forma de dosificación, y de esta manera se previene su desintegración rápida. La matriz de gel se puede formar como un resultado de la hidratación del polímero de hidroxil-propil-metil-celulosa. Se pueden presentar problemas de inestabilidad insignificantes durante el

almacenamiento de la forma de dosificación oral de la presente invención, la cual comprende oxcarbazepina, excipientes en combinación con hidroxipropilmetilcelulosa.

5 Un componente preferido a utilizar como un componente de matriz es un producto de éter de celulosa, tal como metilcelulosa e hipromelosa. Se pueden hacer productos de hipromelosa, en donde se utiliza óxido de propileno en adición al cloruro de metilo, para obtener la sustitución de hidroxipropilo sobre las unidades de anhidroglucosa en celulosa. Este grupo sustituyente, $-OCH_2CH(OH)-CH_3$, contiene un hidroxilo secundario sobre el átomo de carbono número dos, y también se puede considerar que forma un propilenglicoléter de celulosa. Estos productos poseen diferentes proporciones de sustitución de hidroxipropilo y metilo, un factor que tiene influencia sobre la solubilidad orgánica y la temperatura de gelificación térmica de las soluciones acuosas.

15 Las viscosidades son de preferencia de 100 a 120,000 mPa s a 20°C.

Estos productos incluyen los productos Methocel disponibles en Dow Chemical Company, E.U.A. Una alternativa es una etilcelulosa, tal como Aquacoat® disponible como una dispersión de etilcelulosa al 30 por ciento en peso de FMC o Surelease.

25 La hidroxipropilmetilcelulosa (como se menciona en lo anterior), es un excipiente preferido, por ejemplo, la calidad de



la Celulosa HPM 603 que tiene una viscosidad de aproximadamente 3 mPa s, disponible, por ejemplo, como Pharmacat® 603 (Fiedler, *loc. cit.*, página 1172). Puede actuar como un aglutinante. Los derivados de celulosa, tales como

5 hidroxipropilmetilcelulosa, de preferencia tienen un peso molecular de 10,000 a 1,500,000 Dáltones.

ii) Etilcelulosa, por ejemplo Ethocel Premium 7 cps, que tiene una viscosidad acuosa al 2 por ciento de aproximadamente 7 cps, y un contenido de etoxilo del 44.0 al

10 51.0 por ciento o equivalente, por ejemplo del 7 al 10 por ciento.

iii) Hidroxipropilcelulosa, por ejemplo Klucel LF, que tiene una viscosidad al 5 por ciento de aproximadamente 100 cps, y un contenido de hidroxipropoxilo de aproximadamente el 54 al

15 77 por ciento o equivalente (por ejemplo, del 0.5 al 5 por ciento en peso por tableta), o hidroxietilcelulosa (HEC).

La hidroxipropilcelulosa puede ser, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa que tenga un contenido de hidroxipropilo del 5 al 16 por ciento en peso, y un peso molecular de 80,000 a

20 1,150,000, más particularmente de 140,000 a 850,000.

Los ejemplos de otros aglutinantes incluyen:

Almidones, por ejemplo almidón de papa, almidón de trigo, almidón de maíz; por ejemplo, con un peso molecular de 30,000 a 120,000;

25 polivinilpirrolidona, por ejemplo Povidona, en especial

que tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 1,000, y un grado de polimerización de aproximadamente 500 a 2,500, y polimetilacrilatos, que tienen un peso molecular de $\geq 100,000$ Dáltones, por ejemplo copolímeros de ésteres de ácido acrílico o metacrílico, conocidos como Eudragit RL 30D (Handbook of Pharmaceutical Excipients, loc. cit., página 402).

De preferencia está presente la celulosa microcristalina. Ésta se puede utilizar como un relleno. Los ejemplos incluyen el tipo Avicel® (FMC Corp.), por ejemplo de los tipos AVICEL PH101, 102, 105, RC581, ó RC 591 (Fiedler, loc. cit., página 216), el tipo Emcocel® (Mendell Corp.), el tipo Elcema® (Degussa), el tipo Filtrak®, el tipo Heweten®, o Pharmacel®. De una manera preferible, la proporción en peso de la celulosa microcristalina al compuesto de la invención es de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 1:6, más preferiblemente de 1:4 a 1:5.

Otro relleno preferido es, por ejemplo, un relleno pulverulento, que tenga en especial opcionalmente propiedades acondicionadoras de flujo, incluyendo carbohidratos, tales como azúcares, alcoholes de azúcar, almidones o derivados de almidón, por ejemplo lactosa, dextrosa, sacarosa, glucosa, sorbitol, manitol, xilitol, almidón de papa, almidón de maíz, almidón de arroz, almidón de trigo o amilopectina, trifosfato de calcio, o fosfato ácido de calcio.

De preferencia está presente la polivinil-pirrolidona. De una manera conveniente, ésta funciona como un desintegrante. Un ejemplo preferido es una polivinil-pirrolidona reticulada, por ejemplo

crospovidonas, por ejemplo Polyplasdone XL (Fiedler, *loc. cit.*, página 1245), y el desintegrante Kollidon® CL.

Los ejemplos de otros desintegrantes incluyen: (i) almidones naturales, tales como almidón de maíz, almidón de papa, y similares; 5 almidones directamente comprimibles, por ejemplo Sta-rx® 1500, almidones modificados, por ejemplo almidones de carboxi-metilo y glicolato de almidón de sodio, disponibles como Primojel , Explotab®, Explosol®, y derivados de almidón tales como amilosa; (ii) carboxi-metil-celulosa de sodio reticulada, disponible, por 10 ejemplo, como Ac-di-sol®, Primellose®, Pharmacel® XL, Explocel , y Nymcel® ZSX; (iii) ácido algínico y alginato de sodio; (iv) sales de copolímero de ácido metacrílico-divinilbenceno, por ejemplo Amberlite® IRP-88, y (vi) silicato de magnesio y aluminio, bentonita, ácido algínico, y alginatos.

15 De preferencia pueden estar presentes las sílices coloidales, por ejemplo Aerosil 200 (Fiedler, *loc. cit.*, página 117). Éstas pueden actuar como un derrapante. Los ejemplos de otros derrapantes incluyen: sílice, trisilicato de magnesio, celulosa en polvo, almidón, talco, y fosfato de calcio tribásico.

20 Un excipiente preferido es el estearato de magnesio. Éste puede funcionar como un lubricante. Los ejemplos de otros lubricantes incluyen: estearato de calcio, estearato de zinc, talco, polietilenglicol, ácido esteárico, benzoato de sodio, dodecil-sulfato de sodio, también conocido como la sal sódica del mono-dodecil- 25 éster del ácido sulfúrico, aceite mineral, y monoestearato de

polioxietileno. También se puede utilizar una combinación de lubricantes.

Un granulado de licarbazepina se puede recubrir. Los materiales de recubrimiento adecuados incluyen los materiales convencionalmente utilizados en el recubrimiento de tabletas, gránulos, y similares. En un grupo de modalidades, el recubrimiento es soluble en agua. En otro grupo de modalidades, el recubrimiento es resistente al jugo gástrico, pero soluble en los jugos intestinales.

A menos que se indique de otra manera, todos los porcentajes son en peso por peso.

Las formas de dosificación oral de la invención se pueden combinar con sistemas de liberación inmediata. Una combinación puede ser una tableta de doble capa que comprenda un sistema de liberación inmediata y un sistema de matriz en donde vaya un compuesto de la invención, por ejemplo licarbazepina. Una tableta de doble capa puede comprender dos dosis de un compuesto de la invención, siendo una parte adecuada para proporcionar una dosis de liberación sostenida, y siendo otra parte adecuada para proporcionar una dosis de liberación inmediata. Para las tabletas que comprenden licarbazepina, la liberación inmediata significa la liberación de cuando menos el 90 por ciento de la dosis dentro de 0.5 horas, y el 100 por ciento de la dosis dentro de 1.5 horas, bajo condiciones de disolución de prueba de licarbazepina *in vitro* de la invención.

En una modalidad de la invención, se utiliza de preferencia una

dosis de 500 miligramos de licarbazepina.

Adicionalmente, la invención proporciona:

- Una composición farmacéutica oral de liberación controlada, la cual comprende 10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamida, y una sustancia hinchable hidrofílica adecuada para administrarse una vez al día.
- Un método para administrar oralmente 10-hidroxi-10,11-dihidro-carbamazepina, por ejemplo para el tratamiento de trastornos afectivos, comprendiendo este método administrar oralmente a un paciente que necesite la terapia con 10-hidroxi-10,11-dihidro-carbamazepina una vez al día, una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

En seguida hay una descripción, solamente a manera de ejemplo, de las composiciones y procesos de la invención. En el Ejemplo 1, se emplean 500 miligramos de sustancia de fármaco (sustancia de fármaco fina; x_{50} : 40 micras). De una manera similar, se pueden preparar tabletas que comprendan 750 miligramos, 250 miligramos, ó 125 miligramos de sustancia de fármaco.

Abreviaturas

Ac	Acetilo.
Acu.	Acuoso.
dansilo	5-(dimetil-amino)-1-naftalen-sulfonilo.
Et	Etilo.
HPLC	Cromatografía de líquidos a alta presión.

Me	Metilo.
RMN	Resonancia magnética nuclear.
RT	Temperatura ambiente.
THF	Tetrahidrofurano.
5 Ts	Tosilo.

Ejemplo 1: Composición de Liberación Modificada de Licarbazepina basada en una Matriz de Hidroxil-propil-metil-celulosa.

Se prepara una premezcla que contiene licarbazepina, celulosa
10 microcristalina, y celulosa HPM 603. Se agrega agua purificada a la
premezcla, la cual se granula utilizando una mezcladora de alto
esfuerzo cortante (Collette 25). La granulación resultante se tamiza
utilizando un Quadracomill, y luego se seca utilizando una secadora
de lecho fluido (Aeromatic Fielder MP1). Se tamizan Polivinil-
15 Polipirrolidona XL, celulosa microcristalina, Methocel 60HG 4,000
CP, y Aerosil 200 con la granulación seca utilizando un molino
Frewitt equipado con una malla de 1 milímetro, y luego se mezcla
utilizando una mezcladora de bandeja (Turbula). Se tamiza estearato
de magnesio a través de un tamiz manual (malla de 0.8 milímetros),
20 y se agrega. La mezcla final se combina utilizando una mezcladora
de bandeja (Turbula).

La mezcla final se comprime utilizando una prensa formadora
de tabletas Korsch PH250. Las tabletas son ovaladas, curvas, de
18.0 milímetros de largo y 7.1 milímetros de anchura, sin barra de
25 rompimiento. El peso de la tableta es de 730.00 miligramos.

F rmulación

	Componentes de Tableta:	(mg)
	Licarbazepina	500.00
	Celulosa microcristalina	64.30
5	Celulosa HPM 603	14.00
	Celulosa microcristalina	44.00
	Methocel 60 HG 4,000 CP	80.00
	Polivinil-polipirrolidona XL	18.00
10	Aerosil 200	2.50
	Estearato de magnesio	7.20
	Peso de la Tableta	730.00

15 **Ejemplo 2:** Procedimiento para la hidrogenación de transferencia enantioselectiva de la amida del ácido 10-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]azepin-5-carboxílico hasta la R(-)-10-11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamida.

20 A una mezcla de la amida del ácido 10-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]azepin-5-carboxílico (300 miligramos, 1.189 milimoles) y RuCl[(1R,2R)-p-TsNCH(C₆H₅)CH(C₆H₅)NH₂](η^6 -p-cimeno, Aldrich, Suiza) (8.8 miligramos, 0.0138 milimoles) en CH₂Cl₂ (15 mililitros), se le agrega por goteo una solución previamente mezclada de ácido fórmico y NEt₃ (5:2, 328 miligramos : 289 miligramos) a 23°C, y se
25 agita durante 10 minutos. La solución transparente se calienta a

reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se diluye con CH_2Cl_2 (20 mililitros), y se neutraliza con NaHCO_3 acuoso. Después de lavar con salmuera, la solución se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice utilizando una mezcla de 6:1 de EtOAc:MeOH como eluyente, para proporcionar la R(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenzo[b,f]-azepin-5-carboxamida (pureza enantiomérica (ee) > 99 por ciento, determinada mediante cromatografía de líquidos a alta presión sobre Chiracel OD, Tiempo de Retención: 9.46 minutos. $[\alpha]_D^{25} = -195.3^\circ$ (etanol). ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.70 - 7.20 (m, 8 H), 5.30 (br s, 1 H), 5.10 - 4.60 (br s, 2 H), 3.75 - 3.40 (m, 1 H), 3.20 - 2.90 (m, 1 H), 2.50 (br s, 2 H). Los datos de la resonancia magnética nuclear se refieren a Lit.: Benes, J. y colaboradores, *J. Med. Chem.* 1999, 42, 2582-2587. Peso molecular: 254.291.

Ejemplo 3: Procedimiento para la hidrogenación de transferencia enantioselectiva de la 10-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]azepin-5-carboxílico hasta la S(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamida.

A una mezcla de la amida del ácido 10-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]azepin-5-carboxílico (300 miligramos, 1.189 milimoles), y $\text{RuCl}[(1S,2S)\text{-p-TsNCH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{NH}_2](\eta^6\text{-p-cimeno})$ (11 miligramos, 0.0173 milimoles) en CH_2Cl_2 (15 mililitros), se le agrega, en dos porciones, una solución previamente mezclada de ácido fórmico y NEt_3 (5:2, 656 miligramos : 578 miligramos) a 23°C , y se agita

durante 10 minutos. Después de eso, se agrega ácido fórmico (50 microlitros), y la solución transparente se calienta a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se diluye con CH_2Cl_2 (20 mililitros), y se neutraliza con NaHCO_3 acuoso. Después de lavar con salmuera, la solución se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice utilizando una mezcla de 6:1 de EtOAc:MeOH como eluyente, para proporcionar la S(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-carboxamida (ee > 99 por ciento mediante cromatografía de líquidos a alta presión sobre Chiracel OD). Tiempo de Retención: 12.00 minutos. $[\alpha]_D^{25} = +196.6^\circ$ (etanol). ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.70 - 7.20 (m, 8 H), 5.30 (br s, 1 H), 5.10 - 4.60 (br s, 2 H), 3.75 - 3.40 (m, 1 H), 3.20 - 2.90 (m, 1 H), 2.50 (br s, 2 H). Los datos de resonancia magnética nuclear se refieren a Lit.: Benes, J. y colaboradores, *J. Med. Chem.* 1999, 42, 2582-2587. Peso molecular: 254.291.

Producción alternativa: A una mezcla de la amida del ácido 10-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]azepin-5-carboxílico (300 miligramos, 1.189 milimoles), y $\text{RuCl}[(1\text{S},2\text{S})\text{-p-dansil-NCH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{NH}_2](\eta^6\text{-p-cimeno})$ (8.5 miligramos, 0.012 milimoles) en CH_2Cl_2 (15 mililitros), se le agrega por goteo una solución previamente mezclada de ácido fórmico y NEt_3 (5:2, 328 miligramos : 289 miligramos) a 23°C , y se agita durante 10 minutos. La solución transparente se calienta a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se diluye con CH_2Cl_2 (20

mililitros), y se neutraliza con NaHCO_3 acuoso. Después de lavar con salmuera, la solución se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice, utilizando una mezcla de 6:1 de EtOAc:MeOH como eluyente, para proporcionar la S(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-carboxamida.

Ejemplo 4: Preparación de $\text{RuCl}[(1S,2S)\text{-p-dansil-NCH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{-CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{NH}_2](\eta^6\text{-p-clmeno})$.

a) *Preparación de la (2-amino-1,2-difenil-etil)-amida del ácido (S,S)-5-dimetil-amino-naftalen-1-sulfónico:* A una solución de (S,S)-difenil-etilen-diamina (250 miligramos, 1.2 milimoles) y trietilamina (0.5 mililitros) en tetrahidrofurano, se le agrega por goteo una solución de cloruro de dansilo (318 miligramos, 1.2 milimoles) en tetrahidrofurano (2 mililitros) a 0°C . Después de agitar durante 16 horas a temperatura ambiente, se remueve el solvente al vacío, y el residuo se resuelve en cloruro de metileno (20 mililitros). La solución orgánica se lava con una solución de NaHCO_3 (5 mililitros), se seca sobre Na_2SO_4 , y después de la filtración, se remueve el solvente. La cromatografía por evaporación instantánea proporciona la (2-amino-1,2-difenil-etil)-amida del ácido (S,S)-5-dimetil-amino-naftalen-1-sulfónico como un aceite amarillo, el cual se cristaliza mediante secado al vacío. M: 445.59. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.36 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 8.17 (dd, J = 7.2, 1.2 Hz, 1 H), 7.47 (dd, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.34 (dd, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.24 - 7.16 (m, 4 H), 7.11 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 6.99 - 6.74 (m, 6 H), 4.61 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 4.20 (d, J =

8.5 Hz, 1 H), 2.80 (s, 6 H).

b) *Preparación de $RuCl[(1S,2S)\text{-}p\text{-dansil-NCH(C}_6\text{H}_5)\text{CH(C}_6\text{H}_5)\text{NH}_2](\eta^6\text{-}p\text{-cimeno)}$* : Una solución de la (2-amino-1,2-difenil-etil)-amida del ácido (S,S)-5-dimetil-amino-naftalen-1-sulfónico (80
5 miligramos, 0.18 milimoles), NEt_3 (36 miligramos, 0.36 milimoles), y $[RuCl_2(p\text{-cimeno})]_2$ (55 miligramos, 0.09 milimoles) en 2-propanol, se calienta a 80°C durante 1 hora. El solvente se remueve después de eso, y el residuo rojo oscuro se lava con agua (2 mililitros). El sólido se seca al vacío, y se utiliza sin purificación alguna. M: 715.34.

10

15

20

25

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica oral de liberación controlada, la cual comprende 10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-
5 [b,f]azepin-5-carboxamida (licarbazepina).

2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, la cual comprende licarbazepina y una sustancia hinchable hidrofílica o lipofílica.

3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la
10 reivindicación 2, en donde está presente una sustancia hinchable hidrofílica en una proporción del 5 al 35 por ciento en peso de la composición total.

4. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, la cual comprende del 55 al 80 por
15 ciento en peso de licarbazepina de la composición total.

5. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, la cual comprende licarbazepina, que tiene un tamaño de partícula promedio de entre 20 y 50 micras.

6. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera
20 de las reivindicaciones 1 a 5, la cual consiste en un núcleo de tableta y un recubrimiento, en donde el núcleo comprende licarbazepina, opcionalmente un relleno, y cuando menos una sustancia hinchable hidrofílica que es un éter de celulosa.

7. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera
25 de las reivindicaciones 1 a 6, en donde se emplea hidroxi-propil-

metil-celulosa como la sustancia hinchable hidrofílica.

8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la proporción en peso de la hidroxipropilmetil-celulosa total a la licarbazepina es de aproximadamente 1:3 a 5 aproximadamente 1:10.

9. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, la cual comprende celulosa microcristalina.

10. Una composición farmacéutica oral de liberación controlada, la cual comprende licarbazepina, en donde, en el uso, se libera del 70 al 90 por ciento de esta licarbazepina dentro de 8 a 12 horas en un regulador de fosfato acuoso que tiene un pH de 6.8 en las pruebas de disolución *in vitro* convencionales a 37°C, a una velocidad de agitación de 50 revoluciones por minuto, para una 15 forma de dosificación de 500 miligramos.

11. Una composición farmacéutica oral de liberación controlada, la cual comprende licarbazepina de acuerdo con la reivindicación 10, en donde, en el uso, se libera del 80 al 90 por ciento de esta licarbazepina dentro de 8 a 12 horas en un regulador 20 de fosfato acuoso que tiene un pH de 6.8 en las pruebas de disolución *in vitro* convencionales a 37°C, a una velocidad de agitación de 50 revoluciones por minuto, para una forma de dosificación de 500 miligramos.

12. Una composición farmacéutica oral de liberación controlada, la cual comprende licarbazepina y una sustancia 25

hinchable hidrofílica adecuada para administrarse una vez al día.

13. El uso de licarbazepina y excipientes, como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de pacientes con trastornos
5 afectivos.

14. Un método para administrar oralmente licarbazepina, por ejemplo para el tratamiento de trastornos afectivos, comprendiendo este método administrar oralmente a un paciente que necesite terapia con licarbazepina una vez al día, una composición
10 farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

15

20

25

RESUMEN

La invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden 10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamida (también referida como "licarbazepina") como sustancia
5 de fármaco.

* * * * *

10

15

20

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/EP2005/002988

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/22 A61K9/26 A61K31/55

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/01416 A (YISSUM RESEARCH DEVELOPING COMPANY OF THE HEBREW UNIVERSITY OF JERUSAL) 13 January 2000 (2000-01-13)	1,4
Y	page 15 - page 16	1-14
Y	WO 98/35681 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H; SCHLU) . 20 August 1998 (1998-08-20) examples 1,2 claim 1	1-14
Y	US 5 472 714 A (BOURQUIN ET AL) 5 December 1995 (1995-12-05) example 1	1-14
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the International filing date

"L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the explanation but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

6 June 2005

Date of mailing of the International search report

16/06/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5518 Patentkan 2
NL - 6820 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-8040, Tx. 31 631 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-8016

Authorized officer

Sindel, U

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/EP2005/002988

69

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/014391 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS PHARMA GMBH; SCHMUTZ, MARKUS) 19 February 2004 (2004-02-19) claim 1	1-14
A	WAMIL ARTUR W ET AL: "Effects of oxcarbazepine and 10-hydroxycarbamazepine on action potential firing and generalized seizures" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, vol. 271, no. 2-3, 1994, pages 301-308, XP002330649 ISSN: 0014-2999 the whole document	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/EP2005/002988

7

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 14 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/EP2005/002988

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0001416	A	13-01-2000	IL 125244 A	01-12-2002
			AU 4531099 A	24-01-2000
			EP 1094842 A1	02-05-2001
			WO 0001416 A1	13-01-2000
WO 9835681	A	20-08-1998	AT 239481 T	15-05-2003
			AU 738030 B2	06-09-2001
			AU 6622298 A	08-09-1998
			BR 9807368 A	14-03-2000
			CA 2277791 A1	20-08-1998
			CN 1247471 A , C	15-03-2000
			CZ 9902879 A3	17-11-1999
			DE 69814367 D1	12-06-2003
			DE 69814367 T2	26-02-2004
			DK 966287 T3	25-08-2003
			WO 9835681 A1	20-08-1998
			EP 0966287 A1	29-12-1999
			ES 2199422 T3	16-02-2004
			HK 1024423 A1	05-12-2003
			HU 0000886 A2	28-09-2000
			ID 22348 A	30-09-1999
			JP 2000511935 T	12-09-2000
			NO 993919 A	13-08-1999
			NZ 336946 A	23-02-2001
			NZ 509391 A	28-06-2002
			PL 334959 A1	27-03-2000
			PT 966287 T	30-09-2003
			RU 2201218 C2	27-03-2003
			SI 966287 T1	31-10-2003
			SK 109899 A3	13-03-2000
			TR 9901804 T2	21-09-1999
			TW 529957 B	01-05-2003
			US 2003190361 A1	09-10-2003
			US 2002022056 A1	21-02-2002
			ZA 9801205 A	14-08-1998
US 5472714	A	05-12-1995	AT 164762 T	15-04-1998
			AU 678492 B2	29-05-1997
			AU 7157194 A	23-03-1995
			CA 2131495 A1	09-03-1995
			DE 59405627 D1	14-05-1998
			EP 0646374 A1	05-04-1995
			ES 2115188 T3	16-06-1998
			IL 110863 A	28-10-1999
			JP 3636380 B2	06-04-2005
			JP 7165584 A	27-06-1995
			NZ 264407 A	21-12-1995
			PH 30478 A	28-05-1997
			SG 44498 A1	19-12-1997
			US 5695782 A	09-12-1997
			ZA 9406874 A	24-04-1995
WO 2004014391	A	19-02-2004	AU 2003266965 A1	25-02-2004
			CA 2494660 A1	19-02-2004
			WO 2004014391 A1	19-02-2004
			EP 1528927 A1	11-05-2005

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/002988

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/22 A61K9/26 A61K31/55

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation is the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/01416 A (YISSUM RESEARCH DEVELOPING COMPANY OF THE HEBREW UNIVERSITY OF JERUSAL) 13 January 2000 (2000-01-13)	1,4
Y	page 15 - page 16	1-14
Y	WO 98/35681 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H; SCHLU) 20 August 1998 (1998-08-20) examples 1,2 claim 1	1-14
Y	US 5 472 714 A (BOURQUIN ET AL) 5 December 1995 (1995-12-05) example 1	1-14
	----- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 June 2005

Date of mailing of the international search report

16/06/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5518 Palantien 2
NL - 2260 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Sindel, U

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/014391 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS PHARMA GMBH; SCHMUTZ, MARKUS) 19 February 2004 (2004-02-19) claim 1 -----	1-14
A	WAMIL ARTUR W ET AL: "Effects of oxcarbazepine and 10-hydroxycarbamazepine on action potential firing and generalized seizures" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, vol. 271, no. 2-3, 1994, pages 301-308, XP002330649 ISSN: 0014-2999 the whole document -----	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2005/002988

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 14 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/002988

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0001416	A	13-01-2000	IL 125244 A AU 4531099 A EP 1094842 A1 WO 0001416 A1	01-12-2002 24-01-2000 02-05-2001 13-01-2000
WO 9835681	A	20-08-1998	AT 239481 T AU 738030 B2 AU 6622298 A BR 9807368 A CA 2277791 A1 CN 1247471 A ,C CZ 9902879 A3 DE 69814367 D1 DE 69814367 T2 DK 966287 T3 WO 9835681 A1 EP 0966287 A1 ES 2199422 T3 HK 1024423 A1 HU 0000886 A2 ID 22348 A JP 2000511935 T NO 993919 A NZ 336946 A NZ 509391 A PL 334959 A1 PT 966287 T RU 2201218 C2 SI 966287 T1 SK 109899 A3 TR 9901804 T2 TW 529957 B US 2003190361 A1 US 2002022056 A1 ZA 9801205 A	15-05-2003 06-09-2001 08-09-1998 14-03-2000 20-08-1998 15-03-2000 17-11-1999 12-06-2003 26-02-2004 25-08-2003 20-08-1998 29-12-1999 16-02-2004 05-12-2003 28-09-2000 30-09-1999 12-09-2000 13-08-1999 23-02-2001 28-06-2002 27-03-2000 30-09-2003 27-03-2003 31-10-2003 13-03-2000 21-09-1999 01-05-2003 09-10-2003 21-02-2002 14-08-1998
US 5472714	A	05-12-1995	AT 164762 T AU 678492 B2 AU 7157194 A CA 2131495 A1 DE 59405627 D1 EP 0646374 A1 ES 2115188 T3 IL 110863 A JP 3636380 B2 JP 7165584 A NZ 264407 A PH 30478 A SG 44498 A1 US 5695782 A ZA 9406874 A	15-04-1998 29-05-1997 23-03-1995 09-03-1995 14-05-1998 05-04-1995 16-06-1998 28-10-1999 06-04-2005 27-06-1995 21-12-1995 28-05-1997 19-12-1997 09-12-1997 24-04-1995
WO 2004014391	A	19-02-2004	AU 2003266965 A1 CA 2494660 A1 WO 2004014391 A1 EP 1528927 A1	25-02-2004 19-02-2004 19-02-2004 11-05-2005

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT



To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2005/002988

International filing date (day/month/year)
21.03.2005

Priority date (day/month/year)
22.03.2004

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
A61K9/22, A61K9/26, A61K31/55

Applicant
NOVARTIS AG

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 68.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

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

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

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 23699 - 0 Tx: 523655 epmu d
Fax: +49 89 23699 - 4485

Authorized Officer

Sindel, U
Telephone No. +49 89 23699-7064



72

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
☐ a sequence listing
☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
☐ in written format
☐ in computer readable form
 - c. time of filing/furnishing:
☐ contained in the international application as filed.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:



Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
- ☒ claims Nos. 14

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 14 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☒ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.
- ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:
 - the written form ☐ has not been furnished
 - ☐ does not comply with the standard
 - the computer readable form ☐ has not been furnished
 - ☐ does not comply with the standard
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	2,3,5-14
	No: Claims	1,4
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-14
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-13
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet



Item III

Claim 14 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of this claim (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Item V

1 Reference is made to the following documents:

- D1: WO 00/01416 A (YISSUM RESEARCH DEVELOPING COMPANY OF THE HEBREW UNIVERSITY OF JERUSAL) 13 January 2000
- D2: WO 98/35681 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H; SCHLU) 20 August 1998
- D5: WAMIL ARTUR W ET AL: "Effects of oxcarbazepine and 10-hydroxycarbamazepine on action potential firing and generalized seizures" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, vol. 271, no. 2-3, 1994, pages 301-308

2 Novelty

The subject matter of claims 1 and 4 is not regarded as new in the sense of Article 33(2) PCT.

D1 already discloses a sustained release composition comprising monohydroxycarbamazepine (= licarbamazepine) and Witepsol (wax) or Myvacet (glycerylmonoacetate)(see pages 15-16).

3 Inventive step

The subject matter of claims 2-3 and 5-14 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

The problem to be solved by the present invention may be regarded as the provision of an alternative controlled-release formulation of licarbamazepine.

The solution provided is a formulation comprising as hydrophilic and swellable

excipient hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC). 70 to 90% of the licarbazepine is released within 8 to 12 hours.

Closest prior art is D1 (see above).

D2 describes a tablet core comprising oxcarbazepine and hydroxypropylmethyl cellulose (see example 1). Since licarbazepine is the principal metabolite of oxcarbazepine and since the molecular structure of both compounds is very close to each other, the person skilled in the art was motivated to use HPMC as excipient for a tablet formulation comprising licarbazepine.

Hence, the subject-matter of present claims 2-3 and 5-14 does not involve an inventive step.

4 Industrial applicability

For the assessment of the present claim 14 on the question whether it is industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

The subject-matter of claims 1-13 is industrially applicable.

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

J. L. B
Firma Responsable

Fecha 20- Sep-6

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

OLARTERAISBECK

06/189. 83

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-084725-00000-0000
Fec: 2005-09-20 17:17:55 Dep. 2020 NUECREACION
Tra 11 PATENTE/VI
Ex: 379 FASE NACIONAL II
Act 411. PRESENTACION Folio: 61

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

22/10/06

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: NOVARTIS AG

Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel,
Suiza.

Nacionalidad o Domicilio: SUIZA

Lugar de Constitución: SUIZA

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: OSKAR KALB, MARIE-CHRISTINE WOLF

Dirección: Belchenstrasse 9, 79539 Lörrach, Alemania; Rue du Rhin 43,
68300 St. Louis, Francia

Nacionalidad o Domicilio: ALEMAN, FRANCESA

3

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/002988

Fecha Marzo 21, 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/092294

Fecha Octubre 6, 2005

4

Título (54) FORMULACIONES DE MATRIZ ORALES QUE COMPRENDEN
LICARBAZEPINA

Clasificación Internacional (51) A61K 9/22, 9/26, 31/55.

Prioridad

SI

☒

N

☐

(33) País de Origen

GB

GB

(32) Fecha

Marzo 22, 2004

Marzo 25, 2004

(31) Número de Solicitud

0406379.8

0406738.5

5

Comprobante de pago No. 06 - 70.984

Fecha Septiembre 14, 2006

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica oral de liberación controlada, la cual comprende 10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-[b,f]azepin-5-carboxamida (licarbazepina).

2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, la cual comprende licarbazepina y una sustancia hinchable hidrofílica o lipofílica.

3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde está presente una sustancia hinchable hidrofílica en una proporción del 5 al 35 por ciento en peso de la composición total.

4. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, la cual comprende del 55 al 80 por ciento en peso de licarbazepina de la composición total.

5. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, la cual comprende licarbazepina, que tiene un tamaño de partícula promedio de entre 20 y 50 micras.

6. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, la cual consiste en un núcleo de tableta y un recubrimiento, en donde el núcleo comprende licarbazepina, opcionalmente un relleno, y cuando menos una sustancia hinchable hidrofílica que es un éter de celulosa.

7. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde se emplea hidroxil-propil-