

OK



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

06-94731

**SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION**

TITULO: TABLETAS DE DESINTEGRACION QUE COMPRENDEN
LICARBAZEPINA

SOLICITANTE: NOVARTIS AG

DIRECCIÓN: LICHTSTRASSE 35, CH-4056 BASEL, SUIZA

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 20 de septiembre de 2006

P2006092124

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

S LICITANTE
(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
O 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

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/002987Fecha Marzo 21, 2005Publicación Internacional No. WO 2005/092290Fecha Octubre 6, 2005

8

Título (54) TABLETAS DE DESINTEGRACION QUE COMPRENDEN
LICARBAZEPINA**Clasificación Internacional (51) A61K 9/20; 31/55; C07D 223/00, A61P 25/18,**
25/24.

SI

Prioridad☒

N

☐

(33) País de Origen

GB

GB

(32) Fecha

Marzo 22, 2004

Marzo 25, 2004

(31) Número de Solicitud

0406381.4

0406737.7

9

Comprobante de pago No. 06 - 70.983Fecha Septiembre 14, 2006

10

ANEXOS

☒

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
 Rad: 08-084731- -00000-0000
 Fea: 2006-09-20 17:20:47 Dep. 2020 NUECREACIONES
 Trz 11 PATENTEIYB
 Ene: 375 FASENACIONALI
 An: 11 REPRESENTACION Folio: 65

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 70,983
 FECHA : SEPTIEMBRE 14 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARTE RAISBERG	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	32202044	14/09/2006	\$,406,000.

***** C O N C E P T O *****

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

SOM: 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 Ralsbeck 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 Minjusti.

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:

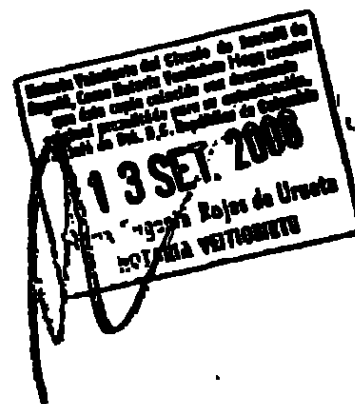
- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

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.




Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA RIVERA
Licencia 274 - 2007

Certificación:

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

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

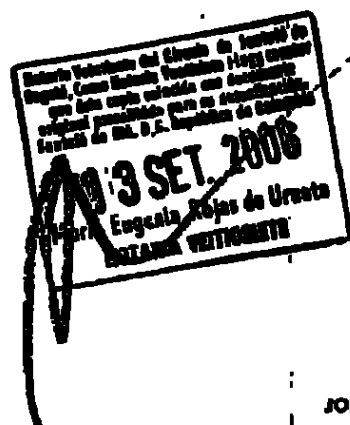
Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

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 Ralsbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro
Zaylen Chohin
Jacqueline Chaparro
Josi Luis Lombardo
Valeria Medeiros
Simón Salinas
Oficina
Guillermo Chohin
Graciela Melo

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 grant to Carlos R. Olarte and/or J. Ian Ralsbeck 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 like wise power to substitute those presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Ralsbeck 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, Lemas 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.

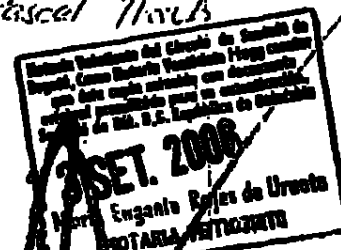
Signature/Firma:

Date/Fecha: June 27, 2006

City/Country/Ciudad, País: Basel, Switzerland

Alfonso Cornejo

Pascal Thach



9

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 Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/50, Switzerland and of Mr. Pascal 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).

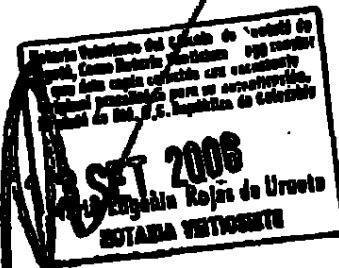
BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)

Dr. Matthias 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. 177 / 2006



(Hagare: Com. 40011 : 27 (1946) 100, 1951)

This official document is

2. is signed by C. J. ...

3. in his/her function as Director of the Department of Health

4. and certify that you are of the _____

Controlled by the U.S. Coast Guard

5. in Basel (UAE) b. on

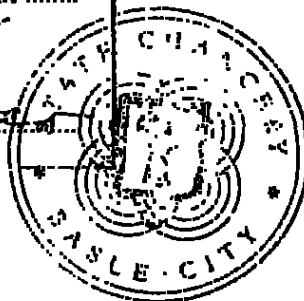
7. by the State Chancellor of the Canton of Basel Stadt

Б. №. _____

9. Seal/stamp: 10. Signature:

13. Signatures:

Heidi Fischer



Nota del traductor:

El documento de cesión adjunto de Novartis AG, firmado por Oskar Kalb y Marie-Christine Wolf lleva la siguiente certificación notarial:

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

Yo, el suscrito Notario Público de Basilea, Suiza certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del Dr. Oskar Kalb, ciudadano Alemán, residente en Lörrach, Alemania y de la señora Marie-Christine Wolf, ciudadana francesa residente en St. Louis, Francia.

La autenticidad de las firmas se estableció por comparación.

Basilea, Suiza, este día 1º de Septiembre de 2006.

(Firmado) Dr. M. Staehelin, Notario

Protocolo legal No. 994/2006.

Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8227/13..., fechada el 4 de Septiembre de 2006.



Traductor Oficial
JORGE L. SIERRA REYES
Licencia 276 - 1993 Ministerio

Certificación:

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

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. 8347



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

CO Case 33690-CO-PCT

**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

DISINTEGRATING TABLETS 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
Belchenstrasse 9, 79539 Lörrach, DE

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en



Marie-Christine WOLF
Rue du Rhin 43, 68300 St.Louis, FR

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

**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

DISINTEGRATING TABLETS 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
Belchenstrasse 9, 79539 Lörrach, DE

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en



Marie-Christine WOLF
Rue du Rhin 43, 68300 St.Louis, FR

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.

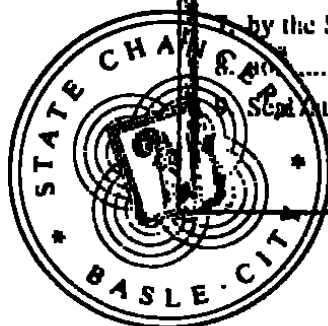
The authenticity of the signatures was established by comparison.

BASEL, Switzerland, this 1st (first) day of September 2006 (twothousandandsix)

M. Staehelin, Notar

Dr. M. Staehelin
Notar

Leg.Prot.Nr. 994 /2006



APOSTILLE	
(Hague Convention of October 5 th , 1961)	
1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)	
This official document	
2. Is signed by <i>Dr. M. Staehelin</i>	
3. in his/her function as <i>Notar</i>	
4. and certified <i>Seal of the</i>	
Certified 4. Sep. 2006	
5. in Basel (Canton)	6. on
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt	
Stamp: <i>9727/18'09</i>	10. Signature: <i>Heidi Fischer</i>

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



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

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/092290 A1

(51) International Patent Classification:
31/55, C07D 223/00, A61P 25/18, 25/24

A61K 9/20,

(74) Agent: BOTH, Peter, R.; Novartis AG, Corporate Intel-
lectual Property, CH-4002 Basel (CH).

(21) International Application Number:

PCT/EP2005/002987

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

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

0406381.4

22 March 2004 (22.03.2004)

GB

0406737.7

25 March 2004 (25.03.2004)

GB

(71) Applicant (for all designated States except AT, US): NO-
VARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel
(CH).

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): KALE, Oskar
[DE/DB]; Bolchenstrasse 9, 79539 Lärnach (DE). WOLF,
Marie-Christine [I/R/IR]; 43, rue du Rhin, 68300 St.
Louis (I/R).

(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, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, 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, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SG, SK, SL, SM, SY, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA,
ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, 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).

Published:

— with international search report

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

WO 2005/092290 A1

(54) Title: DISINTEGRATING TABLETS 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.

15

Disintegrating tablets 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), 18(8), 769-778 (1988)] 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 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.

25

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-1 033 988. 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 have the form of disintegrating tablets with modified release granules comprising the compounds of the invention, especially

17

licarbazepine. In such oral dosage forms, the compounds of the invention, especially
licarbazepine, can be present in the modified release granules in an amount of from 60 to
90%, preferably from 75 to 85%, e. g. in an amount of about 80%, by weight of the modified
release granules or in an amount of from 50 to 80%, preferably from 60 to 70%, e. g. in an
5 amount of about 65%, by weight of the total composition.

The compounds of the invention, especially licarbazepine, are preferably employed in coarse
form, i. e. having a median particle size (x_{50}) of from about 150 to about 300 μm , preferably
from about 200 to about 250 μm , more preferably from about 210 to about 230 μm , e. g. of
10 about 220 μm .

In one embodiment of the invention, the oral dosage form comprises in the modified release
granules at least one retarding agent selected from the group of compounds, consisting of
polymethacrylates, ethylcellulose, hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose and
15 methylcellulose, preferably consisting of polymethacrylates and ethylcellulose.

Polymethacrylates, ethylcellulose, hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose and
methylcellulose commonly used in tablet formulations may be used, and reference is made
to the extensive literature on suitable polymethacrylates and cellulose derivatives, in
20 particular to Fiedler's "Lexikon der Hilfsstoffe", 4th ed., ECV Aulendorf (1998), 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.

Preferred retarding agents in oral dosage forms of the invention are, e. g., polymethacrylates
25 having a relative molecular mass of $\geq 100'000$ Da, for example copolymers of acrylic or
methacrylic acid esters, e. g. known as Eudragit, for example Eudragit RL 30D (HoPE, page
402), and ethylcellulose, such as Aquacoat[®], a 30% by weight aqueous ethylcellulose
dispersion available from FMC, or Surelease[®], available from Colorcon.

30 Polymethacrylates can be present in the modified release granules in an amount of from 5 to
25%, preferably from 10 to 20%, e. g. in an amount of about 15%, by weight of the modified
release granules.

Ethylcellulose, hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose and methylcellulose can be present in the modified release granules in an amount of from 2 to 10%, preferably from 4 to 8%, e. g. in an amount of about 6%, by weight of the modified release granules.

- 5 In a further aspect the present invention relates to pharmaceutical oral controlled release compositions comprising linciclib, characterized in that in use from 70 to 90%, preferably from 80 to 90%, of said linciclib are released within 6 hours, indicated in standard in-vitro dissolution tests at 37°C in phosphate buffer preferably having a pH of about 6.8 for a 500 mg dosage form.

10

Clinical studies, for instance, 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 modified release characteristics, bioavailability, food effect, safety, tolerability, C_{max} and/or AUC of the oral dosage forms of the invention can be determined.

15

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.

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

25

30

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

b

It is surprising, therefore, that it was discovered that an oral dosage form of lincarcapine 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.

- 5 Accordingly, the present invention relates in a further aspect to oral dosage forms 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
10 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
15 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
20 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.

25 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.,
30 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.

20

A "fasted" subject conveniently may receive the drug substance, e. g. llicarbazepine, 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. llicarbazepine.

5

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.

10

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.

15

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.

20

In a study wherein the drug substance is, for instance, llicarbazepine, the oxcarbazepine film coated tablet (600 mg) and the oral dosage form of the invention comprising, e. g., 500 mg of llicarbazepine can be administered together with 240 ml of tap water to the subjects. The llicarbazepine 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

25

30

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).

- 5 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
10 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.

- 15 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
20 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).

- 25 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.

- Accordingly, in a further aspect the present invention relates to a method of reducing the
30 intra-subject variability of the bioavailability levels of linciclib in a patient during oral linciclib therapy, said method comprising administering an oral dosage form of the invention comprising linciclib 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.

27

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

- 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.
- 5
- 10 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 l-carbazepine in the range of from about 500 to about 3000 mg per day.
- 15 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 granulation, with subsequent compression and coating. Granulation methods are described, for example, in R. Voigt, "Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie", Verlag Chemie, 8th edition, pages 158-169.
- 20
- 25
- Granules may be produced in a manner known per se, for example using wet granulation methods known for the production of "built-up" granules or "broken-down" granules.
- 30 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 a pan granulator, on a disc granulator or in a fluidised bed, by spray-drying or 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 premix or, e. g., may be obtained by mixing a compound of the invention with one or more excipients. The wet granules are preferably dried, for example by tray drying or in a fluidised bed.

5

The granules thus obtainable may be coated. Suitable coating materials include those conventionally used in coating tablets, granules, or the like. In a preferred embodiment, the coating is water soluble. In another preferred embodiment, the coating is gastric juice resistant, but soluble in intestinal juices.

10

The oral dosage forms of the invention may contain, in addition to a compound of the invention and at least one retarding agent and at least one disintegrant, conventional excipients depending on the exact nature of the formulation. Suitable categories of excipients include fillers, lubricants, film coating agents, binders, glidants, solubilizers and surface-active substances.

15

Excipients disclosed in the literature, for instance in LdH or HoPE, the contents of which are incorporated herein by reference, may be used in the pharmaceutical compositions according to the invention. Conveniently the excipients comprise not more than 50%, preferably not more than 40%, more preferably 35%, by weight of the total composition.

20

An example of suitable fillers is microcrystalline cellulose, which is preferably present in the pharmaceutical compositions according to the invention. Examples include Avicel[®] (FMC), for example Avicel[®] PH101, 102, 105, RC581 or RC 591 (LdH, page 216), Emcocel[®] (Mendell Corp.), Elcema[®] (Degussa), Filtrak[®], Heweten[®] and Pharmacel[®]. Preferably the weight ratio of microcrystalline cellulose to the compounds of the invention is from about 1:8 to about 1:14, more preferably from about 1:10 to about 1:12.

25

Examples of suitable 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[®] and Explosol[®], and starch derivatives, such as amylose; (ii) crosslinked sodium carboxymethylcellulose (croscarmellose sodium), e. g. Ac-di-sol[®], Primellose[®], Pharmacel[®] XL, Explocel[®] and Nymcel[®] ZSX; (iii) alginic acid and alginates, e. g. sodium alginate; (iv)

30

methacrylic acid-divinylbenzene copolymer salts, e. g. Amberlite® IRP-88; (v) polymers of vinylpyrrolidone, e. g. crosslinked polyvinylpyrrolidones, such as crospovidones, Polyplasdone® XL (LdH, page 1245) and Kollidon® CL; and (vi) magnesium aluminium silicate and bentonite. In a preferred embodiment of the invention, natural starch, e. g. maize starch, and/or crocarmellose sodium are used.

Examples of suitable glidants include: silica, colloidal silica, e. g. Aerosil 200 (LdH, page 117), magnesium trisilicate, powdered cellulose, starch, talc and tribasic calcium phosphate. Colloidal silica, e. g. Aerosil 200, is preferably present in the pharmaceutical compositions according to the invention.

Examples of suitable lubricants include: stearic acid, magnesium stearate, calcium stearate, zinc stearate, talc, polyethylene glycol, sodium benzoate, sodium n-dodecyl sulfate (LdH, page 517), mineral oil and polyoxyethylene monostearate. A combination of lubricants may also be used. Magnesium stearate is preferably present in the pharmaceutical compositions according to the invention.

Examples of suitable surfactants include: alkyl sulfates, such as n-dodecyl sulfates, for example potassium, magnesium or, preferably, sodium n-dodecyl sulfate, e. g. Duponol® C (LdH, page 517), n-tetradecyl sulfates, n-hexadecyl sulfates or n-octadecyl sulfates, non-ionic surfactants of the fatty acid polyhydroxy alcohol ester type, such as sorbitan monolaurate, sorbitan monooleate, sorbitan monostearate, sorbitan monopalmitate, sorbitan tristearate or sorbitan trioleate, polyoxyethylene adducts of fatty acid polyhydroxy alcohol esters, such as polyoxyethylene sorbitan monolaurate, polyoxyethylene sorbitan monooleate, polyoxyethylene sorbitan monostearate, polyoxyethylene sorbitan monopalmitate, polyoxyethylene sorbitan tristearate or polyoxyethylene sorbitan trioleate, polyethylene glycol fatty acid esters, such as polyoxyethyl stearate, polyethylene glycol 400 stearate or polyethylene glycol 2000 stearate, phosphatides, such as lecithin, acacia, tragacanth, polyoxyethylated fats, polyoxyethylated oleotriglycerides, linolized oleotriglycerides, polyethylene oxide condensation products of fatty alcohols, alkylphenols or fatty acids or 1-methyl-3-(2-hydroxyethyl)-imidazolid-2-one. The term "polyoxyethylated" means, that the substances in question contain polyoxyethylene chains, the degree of polymerization of which generally lies between 2 and 40, in particular between 10 and 20. An alkyl sulfate is preferred.

2

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

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

Furthermore, the invention relates to:

- 15
- A disintegrating tablet having modified release granules comprising lincarbazepine and at least one polymer as retarding agents adapted to be administered once a day; in particular such disintegrating tablet wherein the at least one polymer is selected from polymethacrylates, ethylcellulose, hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose and methylcellulose. Such disintegrating tablet preferably has no food effect.
- 20
- A pharmaceutical oral controlled release composition comprising lincarbazepine displaying a plateau profile between about 4 and 25 hours after administration.
 - A method of orally administering lincarbazepine for the treatment of affective
25 disorders, said method comprising orally administering to a patient in need of lincarbazepine therapy once-a-day an oral dosage form of the invention.

It follows a description, by way of example only, of preferred compositions and processes of the invention.

30 Abbreviations

Ac	acetyl
aqu.	aqueous

28

- danoyl 5-(dimethylamino)-1-naphthalenesulfonyl
- Et ethyl
- HPLC high pressure liquid chromatography
- Me methyl
- 5 NMR nuclear magnetic resonance
- RT or rt room temperature
- THF tetrahydrofuran
- Ts tosyl

10 **Example 1: Disintegrating tablet comprising licarbazepine in modified release granules**

500 mg of drug substance (coarse drug substance; $x_{50} = 220 \mu\text{m}$) are employed per tablet.

a) *Tablet composition (tablet weight: 790 mg)*

15

<u>Components (in mg)</u>	
Licarbazepine	500.00
Eudragit E30D	100.00
Ethylcellulose, aqueous dispersion	35.00
Microcrystalline cellulose	45.00
Croscarmellose sodium	40.00
Starch Sta-rx®	62.50
Aerosil 200	3.75
Magnesium stearate	3.75

b) *Preparation*

20

The licarbazepine is spray-granulated in a fluid bed dryer (Aeromatic Fleider MP1) using a dispersion of Eudragit E30D and ethylcellulose. The granules are dried and screened using a Frewitt mill equipped with 1 mm mesh. The microcrystalline cellulose, the croscarmellose sodium, the starch and the Aerosil 200 are also screened and added to the granules. The blend is mixed using a bin blender (Turbula). The magnesium stearate is screened through a hand screen (0.8 mm mesh) and also added. The final blend is mixed using a bin blender

27

(Turbula) and compressed using a Korsch PH250 tableting press. The tablets are ovaloid, curved, 18 mm long, 7.1 mm wide and without a breaking bar (tablet weight: 790 mg).

Example 2: In a manner analogous to that described in Example 1, also deintegrating tablets comprising licarbazepine in modified release granules can be prepared, which comprise 750 mg, 250 mg or 125 mg of drug substance per tablet.

Example 3: 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*-dibenzo[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 $\text{RuCl}_2[(1R,2R)\text{-}p\text{-TsNCH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{NH}_2](\eta^6\text{-}p\text{-cymene})$, Aldrich, Switzerland) (8.8 mg, 0.0138 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 with brine, the solution is concentrated under reduced pressure. The residue is purified by flash chromatography on silica gel using a 8:1 EtOAc-MeOH mixture as eluent to afford *R*(-)-10,11-dihydro-10-hydroxy-5*H*-dibenzo[b,f]azepine-5-carboxamide (enantiomeric purity (ee) > 99 %, determined by HPLC on Chiracel OD, retention time 9.46 min). $[\alpha]_D^{25} = -195.3^\circ$ (ethanol). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.70-7.20 (m, 8 H), 5.30 (br s, 1 H), 5.10-4.80 (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-data refer to Lit.: Benes, J. et al., *J. Med. Chem.* 1999, 42, 2582-2587. Molecular weight: 254.291.

25

Example 4: Enantioselective transfer hydrogenation of 10-oxo-10,11-dihydro-dibenzo[b,f]azepine-5-carboxylic acid amide to *S*(+)-10,11-dihydro-10-hydroxy-5*H*-dibenzo[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 $\text{RuCl}_2[(1S,2S)\text{-}p\text{-TsNCH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{NH}_2](\eta^6\text{-}p\text{-cymene})$ (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, 858 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,

30



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 8:1 EtOAc-MeOH mixture as eluent to afford 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). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.70-7.20 (m, 8 H), 5.30 (br s, 1 H), 5.10-4.80 (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-data refer to Lit.: Benes, J. et al., *J. Med. Chem.* 1999, 42, 2582-2587. Molecular weight: 254.291.

10 *Alternative process:*

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*S*,2*S*)-*p*-dansylNCH(C₆H₅)CH(C₆H₅)NH₂](η⁶-*p*-cymene) (8.6 mg, 0.012 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 8:1 EtOAc-MeOH mixture as eluent to afford S(+)-10,11-dihydro-10-hydroxy-5H-dibenzo[b,f]azepine-5-carboxamide.

Example 5: RuCl[(1*S*,2*S*)-*p*-dansylNCH(C₆H₅)CH(C₆H₅)NH₂](η⁶-*p*-cymene)

a) (S,S)-5-dimethylamino-naphthalene-1-sulfonic acid (2-amino-1,2-diphenyl-ethyl)-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 for 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 chromatography affords (S,S)-5-dimethylamino-naphthalene-1-sulfonic acid (2-amino-1,2-diphenyl-ethyl)-amide as yellow oil, which crystallizes by drying in vacuum. Molecular weight: 445.59. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.36 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 8.17 (dd, *J* = 7.2 Hz, 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),

29

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) $RuCl[(1S,2S)\text{-}p\text{-dansyl}NCH(C_6H_4)CH(C_6H_4)NH_2](\eta^6\text{-}p\text{-cymene})$

- 5 A solution of (S,S)-5-dimethylamino-naphthalene-1-sulfonic acid (2-amino-1,2-diphenyl-ethyl)-amide (80mg, 0.18 mmol), NEt_3 (36 mg, 0.36 mmol) and $[RuCl_2(p\text{-cymene})]_2$ (55 mg, 0.09mmol) in 2-propanol is heated at 80°C for 1 h. The solvent is removed after that, and 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.
5
2. The pharmaceutical composition according to claim 1 being a disintegrating tablet with modified release granules comprising 10,11-dihydro-10-hydroxy-5H-dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide.
- 10 3. The pharmaceutical composition according to claim 2 wherein the 10,11-dihydro-10-hydroxy-5H-dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide is present in the granules in an amount of from 60 to 90 % by weight of the modified release granules.
4. A pharmaceutical composition according to claim 2 or 3 comprising 10,11-dihydro-10-hydroxy-5H-dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide having a median particle size between 150
15 and 300 μm .
5. A pharmaceutical composition according to any one of claims 2 to 4 wherein the modified release granules comprise as retarding agent at least one polymer selected from
20 polymethacrylates, ethylcellulose, hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose and methylcellulose.
6. A pharmaceutical composition according to claim 5 comprising polymethacrylates and ethylcellulose wherein the polymethacrylates are present in the granules in an amount of
25 5 to 25 % by weight of the modified release granules.
7. A pharmaceutical composition according to claim 5 or 6 comprising polymethacrylates and ethylcellulose wherein the ethylcellulose is present in the granules in an amount of from 2 to 10 % by weight of the modified release granules.
30
8. A pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 7 comprising 10,11-dihydro-10-hydroxy-5H-dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide in an amount of from 50 to 80 % by weight of the total composition.

9. A pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 8 comprising microcrystalline cellulose.
10. A pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 9 comprising at least
5 one natural starch as disintegrant.
11. The pharmaceutical composition according to claim 10 comprising maize starch as disintegrant.
- 10 12. A pharmaceutical oral controlled release composition comprising 10,11-dihydro-10-hydroxy-5H-dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide, wherein in use 70 to 90 % of said 10,11-dihydro-10-hydroxy-5H-dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide are released within 6 hours indicated in standard in-vitro dissolution tests at 37°C in phosphate buffer having a pH of about 6.8 for a 500 mg dosage form.
- 15 13. The pharmaceutical oral controlled release composition comprising 10,11-dihydro-10-hydroxy-5H-dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide according to claim 12, wherein in use 80 to 90 % of said 10,11-dihydro-10-hydroxy-5H-dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide are released within 6 hours indicated in standard in vitro dissolution tests at 37°C in
20 phosphate buffer having a pH of about 6.8 for a 500 mg dosage form.
14. A pharmaceutical oral controlled release composition according to any one of claims 1 to 13 having no food effect.
- 25 15. A disintegrating tablet having modified release granules comprising 10,11-dihydro-10-hydroxy-5H-dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide and at least one polymer as retarding agent adapted to be administered once a day.
- 30 16. The disintegrating tablet according to claim 15 wherein the at least one polymer is selected from polymethacrylates, ethylcellulose, hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose and methylcellulose.
17. A disintegrating tablet according to claim 15 or 16 having no food effect.

18. A pharmaceutical oral controlled release composition comprising 10,11-dihydro-10-hydroxy-5H-dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide displaying a plateau profile between about 4 and 25 hours after administration.
- 5 19. Use of 10,11-dihydro-10-hydroxy-5H-dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide and excipients as defined in any one of claims 1 to 18 for the preparation of a medicament for the treatment of patients with affective disorders.
- 10 20. A method of orally administering 10,11-dihydro-10-hydroxy-5H-dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide for the treatment of affective disorders, said method comprising orally administering to a patient in need of 10,11-dihydro-10-hydroxy-5H-dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide therapy once a day a pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 18.

TABLETAS DE DESINTEGRACIÓN QUE COMPRENDEN**LICARBAZEPINA****Descripción de la Invención**

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

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

15 En la presente invención licarbazepina, mezclas de (S)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz[b,f]azepina-5-carboxamida y (R)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz[b,f]azepina-5-carboxamida que comprenden uno de los dos enantiómeros en exceso, o uno de los enantiómeros esencialmente puros o puros de licarbazepina, se pueden utilizar como sustancia de fármaco y todos juntos son referidos como "compuestos de la invención".

20 Licarbazepina (también conocida como MHD) es bien conocida de la literatura [ver, por ejemplo, Schuetz H. y colaboradores, Xenobiotica (GB), 16(8), 769-778 (1986)] y se puede preparar sintéticamente, por ejemplo partiendo de oxcarbazepina, de acuerdo a métodos convencionales, por ejemplo según lo descrito en el documento US-
25 3,637,661.

Los enantiómeros puros de licarbazepina pueden obtenerse a partir de racematos por medio de procedimientos conocidos como tales. Por ejemplo, el racemato se puede separar en sus enantiómeros a través de la formación de diastereómeros, por ejemplo según lo descrito en el documento WO-02/092572, o, alternativamente, por la formación de sal con un ácido quiral de enantiómero puro, o por medio de cromatografía, por ejemplo por CLAP, usando los sustratos cromatográficos con ligandos quirales. En una modalidad de la invención, los enantiómeros puros de licarbazepina son preparados por un proceso enantioselectivo descrito en los Ejemplos.

La licarbazepina se indica que es conveniente para el tratamiento de alteraciones psicosomáticas, epilepsia, neuralgia trigeminal y espasticidad cerebral. Fue demostrado que el racemato de licarbazepina y ambos de sus enantiómeros puros son de igual eficacia contra la epilepsia. Los mecanismos por los cuales los compuestos de la invención ejercen sus efectos anticonvulsivos, no se entienden completamente, pero su actividad puede deberse en parte a los efectos del flujo de iones a través de membranas neuronales. Sin embargo, la farmacocinética, sitios de absorción y mecanismos de acción de los compuestos de la invención no se entienden detalladamente.

La licarbazepina es ligeramente soluble en agua (3.2 mg/ml a 25°C). En vista de esta propiedad física, una formulación parenteral de licarbazepina se puede preparar según lo descrito, por ejemplo, en el documento EP-1 033 988. A pesar de los méritos de la forma de dosificación parenteral conocida, permanece una necesidad de

establecer una forma de dosificación oral ventajosa de los compuestos de la invención. Uno de los problemas que pueden ocurrir usando una forma de dosificación oral es la fluctuación de los niveles de sangre de los compuestos de la invención en la administración repetida, lo cual puede asociarse a efectos secundarios.

Después de pruebas exhaustivas, ahora se han encontrado sorprendentemente composiciones de liberación controlada orales farmacéuticas ventajosas, las cuales son capaces de administrarse una vez al día y que particularmente son toleradas bien y tienen una buena biodisponibilidad en una amplia variedad de poblaciones de pacientes.

Por lo tanto, en un aspecto, la presente invención se relaciona a composiciones de liberación controlada orales farmacéuticas adaptadas para administrarse una vez al día, que comprenden por lo menos uno de los compuestos de la invención (mas adelante en la presente referidas como "formas de dosificación orales de la invención"), en particular muestran un índice de fluctuación bajo para una mejor tolerancia y un control continuo del síntoma con un valor adecuado de C_{min} (Concentración de Plasma Mínima) y además tienen la ventaja de una alta AUC (Área Bajo la Curva) y un valor bajo de C_{max} (Concentración de Plasma Máxima).

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 seguras para pacientes que las utilicen y aumentan la adaptación de los pacientes a 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" según lo usado en la presente se entiende cada 20 a 28 horas, en particular una vez cada 24 horas.

Las formas de dosificación oral preferidas de la invención tienen la forma de tabletas de desintegración con gránulos de liberación modificada, que comprenden compuestos de la invención, especialmente licarbazepina. En tales formas de dosificación oral, los compuestos de la invención, especialmente licarbazepina, pueden estar presentes en los gránulos de liberación modificada en una cantidad de 60 a 90%, preferiblemente de 75 a 85%, por ejemplo en una cantidad de aproximadamente 80%, en peso de los gránulos de liberación modificada o en una cantidad de 50 a 80%, preferiblemente de 60 a 70%, por ejemplo en una cantidad de aproximadamente 65%, en peso de la composición total.

Los compuestos de la invención, especialmente licarbazepina, se utilizan preferiblemente en forma compacta, es decir que tienen un tamaño de partícula mediano (X_{50}) de aproximadamente 150 a aproximadamente 300 μm , preferiblemente de aproximadamente 200 a aproximadamente 250 μm , preferiblemente de aproximadamente 210 a aproximadamente 230 μm , por ejemplo aproximadamente 220 μm .

En una modalidad de la invención, la forma de dosificación oral comprende en los gránulos de liberación modificada, por lo menos un agente retardador seleccionado del grupo de compuestos, que consiste de polimetacrilatos, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y metilcelulosa, preferiblemente que consisten de

polimetacrilatos y etilcelulosa.

Polimetacrilatos, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y metilcelulosa, usados comúnmente en formulaciones de tableta pueden utilizarse, y se hace referencia a la literatura extensa sobre polimetacrilatos adecuados y derivados de celulosa, en particular de Fiedler's "Lexikon der Hilfsstoffe", 4th ed., ECV Aulendorf (1996), más adelante en la presente referido como "LdH", y de "Handbook of Pharmaceutical Excipients", Wade and Weller, 3rd ed. (2000), más adelante en la presente referido como "HoPE", que son incorporados en la presente por referencia.

Los agentes retardadores preferidos en las formas de dosificación oral de la invención son, por ejemplo, polimetacrilatos que tienen una masa molecular relativa de $\geq 100'000$ Da, por ejemplo copolímeros de ésteres de ácido acrílico o metacrílico, por ejemplo conocidos como Eudragit, por ejemplo Eudragit RL 30D (HoPE, página 402), y etilcelulosa, tal como Aquacoat®, un 30% en peso de dispersión de etilcelulosa acuosa disponible de FMC, o Surelease®, disponible de Colorcon.

Los polimetacrilatos pueden estar presentes en los gránulos de liberación modificada en una cantidad de 5 a 25%, preferiblemente de 10 a 20%, por ejemplo en una cantidad de aproximadamente 15%, en peso de gránulos de liberación modificada.

La etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y metilcelulosa pueden estar presentes en los gránulos de liberación modificada en una cantidad de 2 a 10%, preferiblemente de 4 a 8%, por

ejemplo en una cantidad de aproximadamente 6%, en peso de gránulos de liberación modificada.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a composiciones de liberación controlada orales farmacéuticas que comprenden licarbazepina, caracterizadas en que en el uso, de 70 a 90%, preferiblemente de 80 a 90% de tal licarbazepina se libera dentro de 6 horas, indicado en pruebas de disolución in vitro estándares a 37°C en un amortiguador de fosfato que preferiblemente tiene un pH de aproximadamente 6.8 para una forma de dosificación de 500 mg.

Los estudios clínicos, por ejemplo, se pueden efectuar de una manera convencional. Por ejemplo, se pueden efectuar durante 7 o más días usando una dosis de 500 mg de un compuesto de la invención. Convenientemente, por lo menos se reclutan 6, por ejemplo 10, sujetos. En tales estudios, se pueden determinar las características de liberación modificada, biodisponibilidad, efecto alimenticio, seguridad, tolerancia, C_{max} y/o AUC de las formas de dosificación oral de la invención.

La biodisponibilidad de una sustancia de fármaco depende de sus propiedades fisicoquímicas, tal como solubilidad, y propiedades farmacocinéticas, por ejemplo sitio, velocidad y grado de absorción. Además, se conoce, que los alimentos inducen cambios en la fisiología del tracto gastrointestinal (GI). Estos cambios pueden resultar *inter alia* en retraso en la evacuación gástrica, estimulación del flujo de bilis y cambios en pH. El alimento también puede alterar el metabolismo del lumen e interactuar física o químicamente con una sustancia de fármaco. No es sorprendente, por lo tanto, que el alimento también puede

efectuar la biodisponibilidad de una sustancia de fármaco. El término "efecto alimenticio" según lo usado en la presente significa, que la biodisponibilidad de una sustancia de fármaco en un sujeto en estado de alimentación difiere de la biodisponibilidad de esta sustancia de fármaco en un sujeto en estado de ayuno. Los efectos del alimento son complicados y difíciles de predecir y dependerán, por ejemplo, de la naturaleza de la comida, por ejemplo de su contenido nutricional, volumen de fluido, contenido calórico y temperatura. Esto afirma, que la presencia o ausencia de un efecto alimenticio para una sustancia de fármaco dada, solamente puede determinarse después de una prueba exhaustiva.

Es indeseable, que la biodisponibilidad de una sustancia de fármaco difiera por depender de si un paciente está en un estado de alimentación o ayuno. Esto será por lo menos incómodo para el paciente, quien tendrá que medir el tiempo de su medicación en relación al consumo de alimentos.

Es sorpresivo, por lo tanto, que fuera descubierto que una forma de dosificación oral de licarbazepina se pueda administrar a un paciente sin considerar la condición del paciente, es decir si el paciente está en un estado de alimentación o ayuno.

Por consiguiente, la presente invención se relaciona en un aspecto adicional con formas de dosificación oral de la invención que no tiene ningún efecto alimenticio cuando se administran 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 con instrucciones escritas, para el uso, tales instrucciones indican que la forma de dosificación oral se puede tomar igualmente por pacientes que han comido o que están en una condición de ayuno.

5 Más particularmente, la presente invención se refiere a una forma de dosificación oral de la invención empaquetada en combinación con, por ejemplo instrucciones escritas, en donde las instrucciones indican que la forma de dosificación oral se puede tomar igualmente con o sin alimento.

10 La presencia o ausencia de un efecto alimenticio puede cuantificarse midiendo la AUC y/o midiendo la C_{max} de acuerdo a los métodos bien conocidos en la técnica. Normalmente, tales mediciones son hechas tomando muestras de fluido biológico cronometradas y graficando la concentración del suero de la sustancia de fármaco, por
15 ejemplo licarbazepina, contra tiempo. Los valores obtenidos representan un número de valores tomados de sujetos a través de una población de pacientes y, por lo tanto, se expresan como valores promedio de la población de pacientes total. Comparando los valores promedios de AUC y/o C_{max} , uno puede determinar si la sustancia de fármaco, por ejemplo
20 licarbazepina, exhibe un efecto alimenticio.

 Un sujeto "alimentado" convenientemente se puede considerar como un sujeto, que ha ayunado por lo menos 10 horas antes de recibir una comida rica en grasa reconocida por FDA estándar. La sustancia de fármaco, por ejemplo licarbazepina, puede entonces administrarse con
25 agua poco después de finalizar la comida, por ejemplo dentro de 5

minutos de la misma. Preferiblemente ningún alimento se debe tomar por un período de, por ejemplo, 4 horas después de la administración de la sustancia de fármaco, por ejemplo licarbazepina, aunque cantidades pequeñas de agua se pueden permitir después de, por ejemplo, 2 horas después de la administración de la sustancia de fármaco, por ejemplo licarbazepina.

Un sujeto "en ayuno" puede recibir convenientemente la sustancia de fármaco, por ejemplo licarbazepina, con agua después de por lo menos 10 horas de ayuno. Después de lo cual, ningún alimento se puede tomar por un período de, por ejemplo, 4 horas, aunque cantidades pequeñas de agua se pueden tomar después de, por ejemplo, 2 horas después de la administración de la sustancia de fármaco, por ejemplo licarbazepina.

Una "comida rica en grasa reconocida por FDA estándar" de acuerdo a lo referido en la presente puede comprender cualquier comida, que se esperará que proporcione una perturbación máxima debido a la presencia del alimento en el tracto GI. La comida rica en grasa puede comprender normalmente 50% de su valor calórico en grasa. Un ejemplo representativo puede ser 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.

Al estudiar el efecto alimenticio de la biodisponibilidad de una sustancia de fármaco, uno puede utilizar cualquier diseño de estudio convencional conocido en la técnica, por ejemplo un diseño cruzado de dos secuencias, dos períodos, dos tratamientos, una sola dosis

balanceada, aleatorio. El análisis se puede llevar a cabo usando el software del SAS Institute, Cary, North Carolina, por ejemplo SAS PROC GLM.

Un diseño de estudio conveniente para determinar la biodisponibilidad, incluyendo el efecto alimenticio, de una forma de dosificación oral de la invención sería un estudio cruzado de una sola dosis oral, etiqueta abierta, aleatorio, en donde uno 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, opcionalmente también incluye tabletas revestidas de película de oxcarbazepina, y evaluar el efecto alimenticio en sujetos masculinos sanos que están en un estado de alimentación o ayuno.

En un estudio en donde la sustancia de fármaco es, por ejemplo, licarbazepina, la tableta revestida de película de oxcarbazepina (600 mg) y la forma de dosificación oral de la invención que comprende, por ejemplo, 500 mg de licarbazepina se pueden administrar junto con 240 ml de agua corriente a los sujetos. La forma de servicio clínico de licarbazepina (500 mg) administrada como polvo tiene que solubilizarse en agua corriente antes de la administración del fármaco. Durante los periodos de tratamiento que requieren condiciones de ayuno, la dosis sencilla de fármacos de estudio se administra después de un ayuno nocturno de por lo menos 10 horas. Durante los periodos de tratamiento que requieren condiciones de alimentación, cada sujeto requiere comer un desayuno rico en grasa reconocido por FDA estándar dentro de 30

minutos antes de la administración del fármaco. Ningún desayuno se sirve antes de la administración del fármaco durante los periodos de tratamiento que requieren condiciones de ayuno, y los sujetos tienen que continuar ayunando hasta 4 horas después de la dosis. El

5 monitoreo de seguridad y tolerancia incluye el monitoreo continuo de acontecimientos adversos, exámenes físicos, mediciones de pulsaciones y presión arterial, registros de ECG y pruebas de laboratorio rutinarias (química sanguínea, urinálisis y hematología).

Durante un primer período de 7 días, a los sujetos serán dadas

10 una de las formas de dosificación oral de la invención bajo condiciones de ayuno, y durante el segundo período a los sujetos se les dará el mismo tratamiento bajo condiciones de alimentación. Los sujetos ayunarán durante la noche por un mínimo de 10 horas en la tarde antes de la primera dosificación de un compuesto de la invención (período 1).

15 Siguiendo la dosificación por ejemplo en el momento del desayuno, las muestras de la sangre farmacocinéticas se pueden extraer y utilizar para los análisis en intervalos del tiempo adecuados, por ejemplo 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 32 y 48 horas después de la administración.

20 El perfil de absorción del compuesto de la invención puede cuantificarse midiendo el AUC en dosis sencillas o en estado de régimen.

Los niveles de plasma constantes del compuesto de la invención indican, que los niveles de plasma del compuesto de la invención

25 muestran índices de fluctuación bajos. Los valores de C_{min} y C_{max} del

compuesto de la invención se pueden mantener dentro de un intervalo pequeño. Para medir la fluctuación entre C_{min} y C_{max} , los niveles de plasma del compuesto de la invención son medidos en estado de régimen, y el índice de fluctuación es calculado de acuerdo a $(C_{min} - C_{max})/C_{av}$ (en donde C_{max} es la concentración máxima, C_{min} es la concentración mínima y C_{av} es la concentración promedio, observadas dentro de cierto intervalo de tiempo, por ejemplo 24 horas, en estado de régimen).

La fluctuación baja de C_{min} y C_{max} puede evitar los valores máximos de los niveles de plasma del compuesto de la invención, los cuales pueden ser tóxicos para el paciente. Una fluctuación más baja puede proporcionar una tolerancia y seguridad mejores para el paciente tratado con un compuesto de la invención.

Por consiguiente, en un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un método de reducción de la variabilidad intra-sujeto de los niveles de biodisponibilidad de licarbazepina en un paciente durante la terapia oral de licarbazepina, tal método comprende administrar una forma de dosificación oral de la invención que comprende licarbazepina como sustancia de fármaco, la cual no muestra ningún efecto alimenticio cuando se administra indiscriminadamente a tal paciente en estado de alimentación o ayuno, 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" según lo utilizado en la presente

incluye, pero no se limita a, depresión uni- y bipolar, trastorno bipolar, trastorno disfórico pre-menstrual, depresión post-parto, depresión d post-menopausia, síntomas depresivos relacionados con neurodegeneración, depresión que ocurre después del cese de la absorción de producto psicoestimulante, estados sicóticos, por ejemplo manía, esquizofrenia y cambios bruscos excesivos de humor cuando se desea la 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 estándares a animales o en estudios clínicos estándares, por ejemplo en estudios clínicos en pacientes con trastornos bipolares, con administración de, por ejemplo, dosificaciones de licarbazepina en el intervalo de aproximadamente 500 a aproximadamente 3000 mg por día.

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

Convenientemente las formas de dosificación oral de la invención pueden producirse comprimiendo un compuesto de la invención con, por ejemplo excipientes de elaboración de tableta convencionales para formar un centro de tableta usando procesos de elaboración de tableta convencionales y posteriormente para revestir el centro. Los centros de la tableta se pueden producir usando métodos de granulación convencionales, por ejemplo granulación húmeda o seca, con

compresión y revestimiento posteriores. Los métodos de granulación se describen, por ejemplo, en R. Voigt, "Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie", Verlag Chemie, 8th edition, páginas 156-169.

Los gránulos se pueden producir de una manera conocida per se, por ejemplo usando métodos de granulación húmeda conocidos para la producción de gránulos "compuestos" o "no compuestos".

Los métodos para la formación de gránulos compuestos, pueden comprender, por ejemplo, rociar simultáneamente la masa de granulación con solución de granulación y secar, por ejemplo en un tambor granulador, granulador de bandeja, granulador de disco o lecho fluidizado, secado por aspersión o solidificación por aspersión, u operando discontinuamente, por ejemplo en un lecho fluidizado, una mezcladora de lotes o en un tambor de secado por aspersión.

Dependiendo del método usado, la masa de granulación puede estar en la forma de una premezcla o, por ejemplo, puede obtenerse mezclando un compuesto de la invención con uno o más excipientes. Los gránulos húmedos son secados preferiblemente, por ejemplo por secado por bandeja o en un lecho fluidizado.

Los gránulos obtenidos así pueden ser revestidos. Los materiales de revestimiento adecuados incluyen los usados convencionalmente en tabletas revestidas, gránulos, o similares. En una modalidad preferida, el revestimiento es soluble en agua. En otra modalidad preferida, el revestimiento es resistente al jugo gástrico, pero soluble en jugos intestinales.

Las formas de dosificación oral de la invención pueden contener,

además de un compuesto de la invención y por lo menos de un agente retardador y por lo menos un desintegrante, excipientes convencionales que dependen de la naturaleza exacta de la formulación. Las categorías adecuadas de excipientes incluyen rellenos, lubricantes, agentes de revestimiento de película, aglutinantes, deslizantes, solubilizantes y sustancias tensioactivas.

Los excipientes descritos en la literatura, por ejemplo en LdH o HoPE, cuyos contenidos se incorporan en la presente por referencia, se pueden utilizar en composiciones farmacéuticas de acuerdo a la invención. Los excipientes comprenden convenientemente no más de 50%, preferiblemente no más de 40%, más preferiblemente 35%, en peso de la composición total.

Un ejemplo de rellenos adecuados es celulosa microcristalina, que está preferiblemente presente en composiciones farmacéuticas de acuerdo a la invención. Los ejemplos incluyen Avicel® (FMC), por ejemplo Avicel® PH01, 102, 105, RC581 o RC 591 (LdH, página 216), Emcocel® (Mendell Corp.), Elcema® (Degussa), Filtrak®, Heweten y Pharmacel®. Preferiblemente la relación de peso de la celulosa microcristalina con los compuestos de la invención es de aproximadamente 1:8 a aproximadamente 1:14, más preferiblemente de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 1:12.

Los ejemplos de desintegrantes adecuados incluyen: (i) almidones naturales, tales como almidón de malz, almidón de papa, y similares, almidones directamente compresibles, Sta-rx® 1500, almidones modificados, por ejemplo almidones de carboximetilo y glicolato de

almidón de sodio, disponible como Primojel , Explotab y Explosol®, y derivados del almidón, tales como amilosa; (ii) carboximetilcelulosa de sodio reticulada (sodio de croscarmelosa), por ejemplo Ac-di-sol , Primellose®, Pharmacel® XL, Explocel® y Nymcel® ZSX; (iii) ácido
5 algínico y alginatos, por ejemplo alginato de sodio; (iv) sales de copolímero de divinilbenceno del ácido metacrílico, por ejemplo Amberlite® IRP-88; (v) polímeros de vinilpirrolidona, por ejemplo polivinilpirrolidonas reticuladas, tales como crospovidonas, Poliplasdone® XL (LdH, página 1245) y Kollidon®; y (vi) silicato de
10 aluminio de magnesio y bentonita. En una modalidad preferida de la invención, se utiliza almidón natural, por ejemplo almidón de maíz, y/o sodio de croscarmelosa.

Los ejemplos de deslizantes adecuados incluyen: sílice, sílice coloidal, por ejemplo Aerosil 200 (LdH, página 117), trisilicato de
15 magnesio, celulosa pulverizada, almidón, talco y fosfato de calcio tribásico. El sílice coloidal, por ejemplo Aerosil 200, preferiblemente está presente en composiciones farmacéuticas de acuerdo a la invención.

Los ejemplos de lubricantes adecuados incluyen: ácido esteárico,
20 estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, talco, polietilenglicol, benzoato de sodio, n-dodecilsulfato de sodio (LdH, página 517), aceite mineral y monoestearato de polioxietileno. Una combinación de lubricantes puede también utilizarse. El estearato de magnesio preferiblemente está presente en composiciones
25 farmacéuticas de acuerdo a la invención.

Los ejemplos de tensioactivos adeudados incluyen: sulfatos de alquilo, tal como sulfato de n-dodecilo, por ejemplo potasio, magnesio o, preferiblemente, n-dodecilsulfato de sodio, por ejemplo Duponol C (LdH, página 517), sulfatos de n-tetradecilo, sulfatos de n-hexadecilo o sulfatos de n-octadecilo, tensioactivos no iónicos del tipo polihidroxi alcohol éster del ácido graso, tal como monolaurato de sorbitán, monooleato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, triestearato de sorbitán o trioleato de sorbitán, aductos de polioxietileno de polihidroxi alcohol ésteres del ácido graso, tal como monolaurato de polioxietileno sorbitán, monooleato de polioxietileno sorbitán, monoestearato de polioxietileno sorbitán, monopalmitato de polioxietileno sorbitán, triestearato de polioxietileno sorbitán o trioleato de polioxietileno sorbitán, ésteres de ácido graso de polietilenglicol, tal como estearato de polioxietilo, estearato de polietilenglicol 400 o estearato de polietilenglicol 2000, fosfátidos, tal como lecitina, acacia, tragacanto, grasas polioxietiladas, oleotriglicéridos polioxietilados, oleotriglicéridos linolizados, productos de condensación de polietilenóxido de alcoholes grasos, alquilfenoles o ácidos grasos o 1-metil-3-(2-hidroxietil)-imidazolid-2-ona. El término "polioxietilado" significa, que las sustancias en cuestión contienen cadenas de polioxietileno, cuyo grado de polimerización generalmente se ubica entre 2 y 40, en particular 10 y 20. Se prefiere un sulfato de alquilo.

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 comprende un sistema de liberación

inmediata y un sistema de matriz con propiedades de liberación continua. Una tableta de doble capa puede comprender dos dosis de los compuestos de la invención, por ejemplo licarbazepina, una parte que se adapta para proporcionar una dosis de liberación continua y otra parte adaptada para proporcionar una dosis de liberación inmediata. Para
5 tabletas que comprenden licarbazepina por liberación inmediata, es importante liberar por lo menos 90 % de la dosis dentro de 0.5 horas y 100% de la dosis dentro de 1.5 horas bajo condiciones de disolución de prueba de licarbazepina in vivo de la invención.

10 En una modalidad de la invención, preferiblemente se usa una dosis de licarbazepina de 500 mg.

Además, la invención se refiere a:

- Una tableta de desintegración que tiene gránulos de liberación modificada que comprenden licarbazepina y por lo menos un
15 polímero como agentes retardadores adaptados para administrarse una vez al día; en particular a tal tableta de desintegración en donde por lo menos un polímero se selecciona de polimetacrilatos, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y metilcelulosa. Tal tableta de desintegración preferiblemente no tiene ningún efecto alimenticio.

- 20 • Una composición de liberación controlada oral farmacéutica que comprende licarbazepina que exhibe un perfil de meseta entre aproximadamente 4 y 25 horas después de la administración.

- Un método oral de administración de licarbazepina para el
tratamiento de trastornos afectivos, tal método comprende administrar
25 oralmente a un paciente en necesidad de la terapia de licarbazepina,

una vez al día una forma de dosificación oral de la invención.

Esto obedece a una descripción, solamente a modo de ejemplo, de las composiciones preferidas y procesos de la invención.

Abreviaturas

5	Ac	acetilo
	Acu.	acuoso
	dansilo	5-(dimetilamino)-1-naftalensulfonilo
	Et	etilo
	CLAP	cromatografía líquida de alta presión
10	Me	metilo
	RMN	resonancia magnética nuclear
	TA o ta	temperatura ambiente
	THF	tetrahidrofurano
	Ts	tosilo

15 **Ejemplo 1:** Tableta de desintegración que comprende licarbazepina en gránulos de liberación modificada

500 mg de sustancia de fármaco (sustancia de fármaco compacta; $X_{50} = 220 \mu\text{m}$) se utilizan por tableta.

a) *Composición de tableta (peso de tableta: 790 mg)*

20 **Componentes (en mg)**

	Licarbazepina	500.00
	Eudragit E30D	100.00
	Dispersión acuosa de etilcelulosa	35.00
	Celulosa microcristalina	45.00
25	Croscarmelosa sódica	40.00

Almidón Sta-rx	62.50
Aerosil 200	3.75
Estearato de magnesio	3.75

b) Preparación

5 La licarbazepina es granulada por aspersión en un secador de lecho fluido (Aeromatic Fielder MP1) usando una dispersión de Eudragit E30D y etilcelulosa. Se secan y tamizan los gránulos usando un molino Frewitt equipado con una malla de 1 mm. La celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, almidón y Aerosil 200 también se tamizan y
10 agregan a los gránulos. La combinación se mezcla usando un mezclador de deposito (Turbula). El estearato de magnesio se tamiza a través de un tamiz manual (malla de 0.8 mm) y también se agrega. La combinación final se mezcla usando un mezclador de deposito (Turbula) y se comprime usando a una prensa de elaboración de tabletas Korsch
15 PH250. Las tabletas son ovaladas, curvadas, de 18 mm de largo, 7.1 mm de ancho y sin barra de división (peso de la tableta: 790 mg).

Ejemplo 2: De una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1, también se pueden preparar tabletas de desintegración que comprenden licarbazepina en gránulos de liberación modificada, las cuales
20 comprenden 750 mg, 250 mg o 125 mg de la sustancia de fármaco por tableta.

Ejemplo 3: La hidrogenación de transferencia enantioselectiva de amida del ácido 10-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxílico a R(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz[b,f]azepina-5-carboxamida

25 A una mezcla de amida del ácido 10-oxo-10,11-dihidro-

dibenzo[b,f]azepina-5-carboxílico (300 mg, 1.189 mmol) y RuCl[(1R,2R)-p-TsNCH(C₆H₅)CH(C₆H₅)NH₂](η^6 -p-cimeno), Aldrich, Suiza) (8.8 mg, 0.0138 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml) se agrega gota a gota una solución premezclada de ácido fórmico y NEt₃ (5:2, 328 mg:289 mg) a 23°C y se
5 agita durante 10 minutos. La solución clara se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con CH₂Cl₂ (20 ml) y neutralizó con NaHCO₃ acu. Después de lavarse con salmuera, la solución se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice usando una mezcla 6:1 de
10 EtOAc-MeOH como eluyente para producir la R(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida (pureza enantiomérica (ee) > 99%, determinada por CLAP en Chiracel OD, tiempo de retención 9.46 min). $[\alpha]_D^{25} = -195.3^\circ$ (etanol). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 7.70-7.20 (m, 8 H), 5.30 (s amplio s, 1 H), 5.10-4.60 (s amplio, 2 H), 3.75-3.40 (m, 1 H), 3.20-2.90 (m, 1 H), 2.50 (s amplio, 2 H). Los datos de RMN se
15 refieren a Lit.: Benes, J. y colaboradores, J. Med. Chem. 1999, 42, 2582-2587. Peso molecular: 254.291.

Ejemplo 4: Hidrogenación de transferencia enantioselectiva de amida del ácido 10-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxílico a S(+)-
20 10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz[b,f]azepina-5-carboxamida

A una mezcla de amida del ácido 10-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxílico (300 mg, 1.189 mmol) y RuCl[(1S,2S)-p-TsNCH(C₆H₅)CH(C₆H₅)NH₂](η^6 -p-cimeno) (11 mg, 0.0173 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml) se agrega en dos porciones una solución premezclada de
25 ácido fórmico y NEt₃ (5:2, 656 mg:578 mg) a 23°C y se agitó durante 10

minutos. Después que el ácido fórmico se agregó (50 µl) y la solución clara se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, diluye con CH₂Cl₂ (20 ml) y se neutraliza con NaHCO₃ acu. Después de lavarse con salmuera, la solución se concentró bajo presión reducida. El residuo es purificado por cromatografía instantánea en gel de sílice usando una mezcla 6:1 de EtOAc-MeOH como eluyente para producir S(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida (ee > 99% por CLAP en Chiracel OD, tiempo de retención 12.00 min). $[\alpha]_D^{25} = +196.6^\circ$ (etanol). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 7.70-7.20 (m, 8 H), 5.30 (s amplio, 1 H), 5.10-4.60 (s amplio, 2 H), 3.75-3.40 (m, 1 H), 3.20-2.90 (m, 1 H), 2.50 (s amplio, 2 H). Los datos de RMN se refieren a Lit: Benes, J. y colaboradores, J. Med. Chem. 1999, 42, 2582-2587. Peso molecular: 254.291.

Proceso alternativo:

A una mezcla de amida del ácido 10-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxílico (300 mg, 1.189 mmol) y RuCl[(1S,2S)-p-dansilNCH(C₆H₅)CH(C₆H₅)NH₂](η⁶-p-cimeno) (8.5 mg, 0.012 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml) se agregó gota a gota una solución premezclada de ácido fórmico y NEt₃ (5:2, 328 mg:289 mg) a 23°C y se agitó durante 10 minutos. La solución clara se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, diluye con CH₂Cl₂ (20 ml) y se neutralizó con NaHCO₃ acu. Después de lavarse con salmuera, la solución se concentró bajo presión reducida. El residuo es purificado por cromatografía instantánea en gel de sílice usando una mezcla 6:1 de EtOAc-MeOH como eluyente para producir S(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-

5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida.

Ejemplo 5: $\text{RuCl}[(1S,2S)\text{-p-dansilNCH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{NH}_2](\eta^6\text{-p-cimeno})$

a) (2-amino-1,2-difenil-etil)-amida del ácido (S,S)-5-dimetilamino-naftalen-1-sulfónico

5 A una solución de (S,S)-difeniletildiamina (250 mg, 1.2 mmol) y trietilamina (0.5 ml) en THF se agregó gota a gota una solución de cloruro de dansilo (318 mg, 1.2 mmol) en THF (2 ml) a 0°C. Después de agitar durante 16 h a TA, el solvente se eliminó al vacío y el residuo se disuelve en metilencloruro (20 ml). La solución orgánica se lavó con
10 solución de NaHCO_3 (5 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , y después de la filtración el solvente se eliminó. La cromatografía instantánea produce (2-amino-1,2-difenil-etil)-amida del ácido (S,S)-5-dimetilamino-naftalen-1-sulfónico como un aceite de color amarillo, el cual se cristalizó secándose al vacío. Peso molecular: 445.59. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3):
15 8.36 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 8.17 (dd, $J = 7.2$ Hz, 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) $\text{RuCl}[(1S,2S)\text{-p-dansilNCH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{NH}_2](\eta^6\text{-p-cimeno})$

20 Una solución de (2-amino-1,2-difenil-etil)-amida del ácido (S,S)-5-dimetilamino-naftalen-1-sulfónico (80 mg, 0.18 mmol), NEt_3 (36 mg, 0.36 mmol) y $[\text{RuCl}_2(\text{p-cimeno})]_2$ (55 mg, 0.09 mmol) en 2-propanol se calentó a 80°C durante 1 h. El solvente se eliminó después de eso, y el residuo de color rojo oscuro se lavó con agua (2 ml). El sólido se secó al vacío y
25 se utilizó sin ninguna purificación. M: 715.34.

REIVINDICACIONES

1. Una composición de liberación controlada oral farmacéutica que comprende 10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz[b,f]azepina-5-carboxamida.

2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que es una tableta de desintegración con gránulos de liberación modificada que comprenden 10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz[b,f]azepina-5-carboxamida.

3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde 10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz[b,f]azepina-5-carboxamida está presente en los gránulos en una cantidad de 60 a 90% en peso de los gránulos de liberación modificada.

4. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2 ó 3, que comprende 10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz[b,f]azepina-5-carboxamida que tiene un tamaño de partícula mediano entre 150 y 300 μm .

5. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en donde los gránulos de liberación modificada comprenden como agente retardador por lo menos un polímero seleccionado de polimetacrilatos, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y metilcelulosa.

6. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, que comprende polimetacrilatos y etilcelulosa, en donde los polimetacrilatos están presentes en los gránulos en una

cantidad de 5 a 25% en peso de gránulos de liberación modificada.

7. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5 ó 6, que comprende polimetacrilatos y etilcelulosa, en donde la etilcelulosa está presente en los gránulos en una cantidad de 2 a 10% en peso de gránulos de liberación modificada.

8. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende 10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz[b,f]azepina-5-carboxamida en una cantidad de 50 a 80% en peso de la composición total.

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

10. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende por lo menos un almidón natural como desintegrante.

11. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, que comprende almidón de maíz como desintegrante.

12. Una composición de liberación controlada oral farmacéutica comprende 10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz[b,f]azepina-5-carboxamida, en donde en uso del 70 a 90% de la 10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz[b,f]azepina-5-carboxamida se libera dentro de 6 horas indicadas en pruebas de disolución in vivo estándar a 37°C en amortiguador de fosfato que tiene un pH de aproximadamente 6.8 para una forma de dosificación de 500 mg.

13. La composición de liberación controlada oral farmacéutica comprende 10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz[b,f]azepina-5-

carboxamida de acuerdo a la reivindicación 12, en donde en uso del 80 a 90% de la 10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz[b,f]azepina-5-carboxamida se libera dentro de 6 horas indicadas en pruebas de disolución in vitro estándar a 37°C en amortiguador de fosfato que tiene un pH de aproximadamente 6.8 para una forma de dosificación de 500 mg.

14. Una composición de liberación controlada oral farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que no tiene ningún efecto alimenticio.

15. Una tableta de desintegración que tiene gránulos de liberación modificada, que comprende 10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz[b,f]azepina-5-carboxamida y por lo menos un polímero como agente retardador adaptado para administrarse una vez al día.

16. La tableta de desintegración de acuerdo con la reivindicación 15, en donde por lo menos un polímero se selecciona de polimetacrilatos, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y metilcelulosa.

17. Una tableta de desintegración de acuerdo con la reivindicación 15 ó 16, que no tiene ningún efecto alimenticio.

18. Una composición de liberación controlada oral farmacéutica, que comprende 10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz[b,f]azepina-5-carboxamida exhibe un perfil de meseta entre aproximadamente 4 y 25 horas después de la administración.

19. Uso de 10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz[b,f]azepina-5-carboxamida y excipientes como se define en cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 18 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de pacientes con trastornos afectivos.

20. Un método de administración oral de 10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz[b,f]azepina-5-carboxamida para el tratamiento de trastornos afectivos, el método comprende administrar oralmente a un paciente en necesidad de una terapia de 10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz[b,f]azepina-5-carboxamida una vez al día de una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18.

RESUMEN

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

10

15

20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/EP2005/002987

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/20 A61K31/55 C07D223/00 A61P25/18 A61P25/24

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 A61P

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, PAJ, WPI Data, CHEM ABS Data

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)	1-3, 8, 18, 19
Y	page 15, paragraph 2.2 - page 18, last line ; claims	1-20
Y	WO 03/101430 A (DESYIN ARZNEIMITTEL GMBH; FRANKE, HANSHERMANN; LENNARTZ, PETER) 11 December 2003 (2003-12-11)	1-20
P, A	page 2, last paragraph; claims WO 2004/026314 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS PHARMA GMBH; WOLF, MARIE-CHRISTINE; KALB, OSKAR;) 1 April 2004 (2004-04-01) the whole document	1-20
	-/-	

☒ 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 of 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

28 June 2005

Date of mailing of the international search report

08/07/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 6018 Patentamt 2
NL - 6280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-3240, Tx. 31 851 apo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Minas, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/EP2005/002987

62

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4 409 212 A (MONDADORI ET AL) 11 October 1983 (1983-10-11) claim 6	1-20
A	WO 01/32183 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H; LANG,) 10 May 2001 (2001-05-10) claims	1-20
A	WO 98/35681 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H; SCHLU) 20 August 1998 (1998-08-20) claims; examples	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/EP2005/002987

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 20 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 8.4(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/EP2005/002987

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 03101430 A	11-12-2003	DE 10224170 A1 DE 10250566 A1 AU 2003240654 A1 BR 0311327 A CA 2485932 A1 WO 03101430 A1 EP 1509207 A1 MD 20040296 A US 2004185095 A1 US 2004142033 A1 AU 2003236658 A1 BR 0311512 A CA 2485080 A1 WO 03101428 A1 EP 1509205 A1	11-12-2003 11-12-2003 19-12-2003 22-02-2005 11-12-2003 11-12-2003 02-03-2005 31-05-2005 23-09-2004 22-07-2004 19-12-2003 22-02-2005 11-12-2003 11-12-2003 02-03-2005
WO 2004026314 A	01-04-2004	AU 2003277876 A1 CA 2498890 A1 WO 2004026314 A1 EP 1542697 A1	08-04-2004 01-04-2004 01-04-2004 22-06-2005
US 4409212 A	11-10-1983	CH 649080 A5 AU 8263382 A BE 892882 A1 IT 1147841 B JP 57181013 A PH 17334 A ZA 8202568 A	30-04-1985 21-10-1982 18-10-1982 26-11-1986 08-11-1982 01-08-1984 29-12-1982
WO 0132183 A	10-05-2001	AU 777705 B2 AU 1997801 A BR 0015188 A CA 2388609 A1 CN 1407894 A CZ 20021529 A3 WO 0132183 A2 EP 1242091 A2 HU 0203556 A2 JP 2003514780 T MX PA02004389 A NO 20022058 A NZ 518378 A PL 366314 A1 SK 5842002 A3 TR 200200951 T2 ZA 200203394 A	28-10-2004 14-05-2001 05-11-2002 10-05-2001 02-04-2003 14-08-2002 10-05-2001 25-09-2002 28-02-2003 22-04-2003 02-09-2002 27-06-2002 29-10-2004 24-01-2005 06-08-2002 21-01-2003 29-07-2003
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	15-05-2003 06-09-2001 08-09-1998 14-03-2000 20-08-1998 15-03-2000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/EP2005/002987

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9835681	A	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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 Rad: 06-084731-00000-0000
 Fec: 2006-09-20 17:20:47 Dep. 2020 MUECREACIONES
 Tra. 11 PATENTE/II
 Evt: 375 FASE NACIONAL I
 Act 411 PRESENTACION
 SUPERIN, L. Fe 10/2/55

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 ☐

Fdo B

Firma Responsable

Fecha 21- Sep-1

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

67

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 7

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
NOVARTIS AG

REFERENCIA	Radicación No.	6 94731
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/002987
	Fecha inicio fase nacional	22/10/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	1753
	Folios	1

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

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

17 NOV. 2006

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

aalvaado