



No. 10-002709- -00000-0000

Fecha: 2010-01-13 14:29:23 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra: 11 PATENTEIYII Lve: 378 FASLNACIONALI  
Act 411 PRESENTACION Folios: 68

PETITC

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE**  
**PCT**  
**ENTRADA EN FASE NACIONAL**

**SOLICITUD DE:**

☒ **Patente de Invención**

**Patente de Modelo de Utilidad**

☒ **Capítulo I**

**Capítulo II**

**SOLICITANTE** (71) **Nombre y Dirección:** **OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.**  
**9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome, Chiyoda-ku,**  
**Tokio 1018535, Japón**  
**Lugar de constitución:** **Tokio, Japón**

**REPRESENTANTE** (74) **Nombre:** **HUMBERTO RUBIO CAMACHO** **IDENTIFICACIÓN**  
**O APODERADO** **Dirección:** **Carrera 7 No. 74 - 64, Of. 506** **C.C. 17192.062**  
**Teléfono:** **3132408 Fax: 3131647** **T.P. 50.007 CSJ**

**INVENTOR(ES)** (72) **Nombre y Dirección:** **1- Shogo HIRAOKA**  
**c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.,**  
**1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi,**  
**Osaka 5410045, Japón**  
**2- Takakuni MATSUDA**  
**c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.,**  
**1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi,**  
**Osaka 5410045, Japón**  
**3- Junichi HATANAKA**  
**c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.,**  
**1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi,**  
**Osaka 5410045, Japón**

**PCT (86)**

**Solicitud Internacional No.** **PCT/JP2008/064076** **Fecha** **30 DE JULIO DE 2008**  
**Publicación Internacional No.** **WO 2009/017250** **Fecha** **5 DE FEBRERO DE 2009**

**TÍTULO (54)** **"MÉTODOS PARA PRODUCIR SUSPENSIÓN DE**  
**ARIPIRAZOLE Y UNA FORMULACIÓN LIOFILIZADA"**

**Clasificación Internacional (51)** **A61K 9/10, A61K 9/19, A61K 47/30**

| <b>Prioridad</b>                                        | <b>(33) País de origen</b> | <b>(32) Fecha</b>          | <b>(31) Número de solicitud</b> |
|---------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------------|
| <b>SI</b> <input checked="" type="checkbox"/> <b>NO</b> | <b>JAPON</b>               | <b>31 DE JULIO DE 2007</b> | <b>2007-200088</b>              |

**Comprobante de pago No.** **10-2,497** **Fecha:** **12 DE ENERO DE 2010**  
**10-2,498** **12 DE ENERO DE 2010**

2

**EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN  
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION  
DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL**

---

(21) No. SOLICITUD: (51) INT. CL.:  
(22) FECHA DE PRESENTACIÓN: (71) SOLICITANTE: **OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.**  
(30) PRIORIDAD: **JAPONESA**  
(31) No. DE SOLICITUD: **2007-200088** (72) INVENTORES: **Shogo HIRAOKA  
Takakuni MATSUDA  
Junichi HATANAKA**  
(32) FECHA DE PRESENTACIÓN: **31 DE JULIO DE 2007**  
(33) PAÍS: **JAPON** (74) APODERADO: **Humberto RUBIO CAMACHO**

Solicitud Internacional No. **PCT/JP2008/064076** Fecha **30 DE JULIO DE 2008**  
Publicación Internacional No. **WO 2009/017250** Fecha **5 DE FEBRERO DE 2009**

**FECHA ENTRADA EN FASE NACIONAL:**

---

**(54) TITULO: "MÉTODOS PARA PRODUCIR SUSPENSIÓN DE ARIPIRAZOLE Y UNA FORMULACIÓN LIOFILIZADA"**

---

**RESUMEN:**

Un método para producir una suspensión de aripiprazole que comprende los siguientes pasos:

- (a) combinar aripiprazole en cantidad y un vehículo para formar una suspensión primaria;
- (b) someter la suspensión primaria a una primera pulverización para formar una suspensión secundaria; y
- (c) someter la suspensión secundaria a una segunda pulverización para formar una suspensión final.

ANEXOS

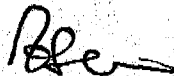
- X Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- X Comprobante de pago de la tasa por excedente de Reivindicaciones.
- X Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica. *Copia autentica reposa en el Exp 06-036842*
- X Poderes, si fuere el caso. *Copia autentica reposa en el Exp 06-036842*
- Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- Declaraciones
- X Copia de la publicación PCT
- X Copia informe búsqueda internacional.
- X Copia de Opinión escrita
- X Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- Copia del informe del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional (IPEA). (Incluye modificaciones)
- Traducción de los anexos del examen preliminar internacional.
- Copia de las modificaciones efectuadas de acuerdo con el Artículo PCT en Fase Nacional.
- De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- Arte final 12 x 12
- De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- Otros

(11) Figura característica:

(12)

HUMBERTO RUBIO CAMACHO

FIRMA



C.C. 17'192.062 de Bogotá

T.P. 50.007 Consejo Superior de  
La Judicatura

PARA USO EXCLUSIVO DE  
HUMBERTO RUBIO & CIA. LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 2.497  
FECHA : ENERO 12 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-002709- -00000-0000

Fecha: 2010-01-13 14:29:23 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 68

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE          | TIPO PAGO        | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO     |
|----------------------|------------------|-----------------|-----------|----------|------------|--------------|
| HUMBERTO RUBIO & CIA | ABOGCONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 80848106 | 12/01/2010 | 3.204.000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT.   | RENTISTICO              | CONCEPTO                            | TOTAL CONCEPTO |
|---------|-------------------------|-------------------------------------|----------------|
| 1       | 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 554.000.00     |
| TOTAL : |                         |                                     | \$ 554.000.00  |

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

5

**PARA USO EXCLUSIVO DE  
HUMBERTO RUBIO & CIA. LTDA.**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 2.498

FECHA : ENERO 12 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-002709-00000-0000

Fecha: 2010-01-13 14:29:23

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 68

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE               | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO     |
|---------------------------|--------------|-----------------|-----------|----------|------------|--------------|
| HUMBERTO RUBIO & CIA ABOG | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 80848106 | 12/01/2010 | 3.204.000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                           | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------|------------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-09 | OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I     |                |
|       |             | 99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS | 390.000.00     |
|       |             | TOTAL :                            | \$ 390.000.00  |

SON: TRESCIENTOS NOVENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA  
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER  
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
5 February 2009 (05.02.2009)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 2009/017250 A1**

(51) International Patent Classification:

A61K 9/10 (2006.01) A61K 47/38 (2006.01)  
A61K 9/19 (2006.01) A61K 47/32 (2006.01)  
A61K 31/496 (2006.01)

CO., LTD., 1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi,  
Osaka, 5410045 (JP).

(21) International Application Number:

PCT/JP2008/064076

(22) International Filing Date: 30 July 2008 (30.07.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

2007-200088 31 July 2007 (31.07.2007) JP

(74) Agents: Saegusa & Partners et al.; Kitahama TNK  
Building, 1-7-1, Doshomachi, Chuo-kuOsaka-shi, Osaka,  
5410045 (JP).

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

(71) Applicant (for all designated States except US): OT-  
SUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. [JP/JP];  
9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo,  
1018535 (JP).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): HIRAOKA, Shogo  
[JP/JP]; c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.,  
1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410045  
(JP). MATSUDA, Takakuni [JP/JP]; c/o OTSUKA  
PHARMACEUTICAL CO., LTD., 1-7-1, Doshomachi,  
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410045 (JP). HATANAKA,  
Junichi [JP/JP]; c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL

(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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL,  
NO, 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

WO 2009/017250 A1

(54) Title: METHODS FOR PRODUCING ARIPIRAZOLE SUSPENSION AND FREEZE-DRIED FORMULATION

(57) Abstract: Disclosed are a method for producing an aripiprazole suspension, wherein the aripiprazole has a mean particle size of 1 to 10  $\mu$ m, the method comprising the steps of: (a) combining bulk aripiprazole and a vehicle to form a primary suspension; (b) subjecting the primary suspension to first pulverization using e.g., a high shear pulverizing machine, a dispersion machine that applies shear force to a material to be processed, a colloid mill, an ultrasonic dispersion machine, or a high-pressure jet type emulsifying dispersion machine to form a secondary suspension; and (c) subjecting the secondary suspension to second pulverization using e.g., a high-pressure jet type emulsifying dispersion machine to form a sterile final suspension; and a method for producing a freeze-dried formulation from the aripiprazole suspension.

# PATENT COOPERATION TREATY

From the  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

## PCT

To:

see form PCT/ISA/220

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

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

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

**FOR FURTHER ACTION**  
See paragraph 2 below

International application No.  
PCT/JP2008/064076

International filing date (day/month/year)  
30.07.2008

Priority date (day/month/year)  
31.07.2007

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC  
INV. A61K9/10 A61K9/19 A61K31/496  
ADD. A61K47/38 A61K47/32

Applicant  
OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

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

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

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

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

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

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas  
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl  
Fax: +31 70 340 - 3016

Date of completion of  
this opinion

see form  
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Marchand, Petra

Telephone No. +31 70 340-9527



**WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.  
PCT/JP2008/064076

**Box No. I Basis of the opinion**

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
  - ☒ the international application in the language in which it was filed
  - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
  - a. type of material:
    - ☐ a sequence listing
    - ☐ table(s) related to the sequence listing
  - b. format of material:
    - ☐ on paper
    - ☐ in electronic form
  - c. time of filing/furnishing:
    - ☐ contained in the international application as filed.
    - ☐ filed together with the international application in electronic form.
    - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.  
PCT/JP2008/064076

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

**1. Statement**

|                               |             |                            |
|-------------------------------|-------------|----------------------------|
| Novelty (N)                   | Yes: Claims | <u>4.5.8-11.21</u>         |
|                               | No: Claims  | <u>1-3.6.7.12-20.22-25</u> |
| Inventive step (IS)           | Yes: Claims |                            |
|                               | No: Claims  | <u>1-25</u>                |
| Industrial applicability (IA) | Yes: Claims | <u>1-25</u>                |
|                               | No: Claims  |                            |

**2. Citations and explanations**

see separate sheet

**Re Item V**

**Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;  
citations and explanations supporting such statement**

**1 Reference is made to the following documents:**

- D1: WO 2005/041937 A (OTSUKA PHARMA CO LTD [JP]; KOSTANSKI JANUSZ W [US]; MATSUDA TAKAKUNI []) 12 May 2005 (2005-05-12)  
D2: WO 2005/041970 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; GLEESON MARGARET [US]; KIM SOOJIN [US];) 12 May 2005 (2005-05-12)  
D3: US 2007/148100 A1 (JENKINS SCOTT [US]) 28 June 2007 (2007-06-28)

**2 Novelty (Article 33(2) PCT)**

2.1 The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-3, 6, 7, 12-20, and 22-25 is not new in the sense of Article 33(2) PCT.

2.2 The document D1 discloses (page 2, line 11 - page 4, line 18; page 5, line 25 - page 6, line 25; page 9, lines 11-22; page 10, line 1 - page 11, line 2; page 15, lines 9-19; page 16, lines 1-6; examples 1 and 2; claims 25-29) a method for producing an aripiprazole suspension comprising the steps of a) combining bulk aripiprazole and a vehicle to form a primary suspension, and b) subjecting the primary suspension to pulverization to the desired particle size (preferably 1-10 micrometer, most preferably 2.5 micrometer; see page 5, line 22 - page 6, line 3). The pulverization is preferably carried out by aseptic wet milling (page 10, lines 5-9; example 1); other techniques for particle size reduction which may be employed include aseptic controlled crystallization, high shear homogenization, high pressure homogenization, and microfluidization (page 5, lines 22-25; example 2). The suspensions comprise a suspending agent which is preferably carboxymethylcellulose sodium (page 6, lines 20-25; examples 1 and 2).

The mere indication that two pulverizations are carried out is not sufficient to distinguish the subject matter of claim 1 of the present application from D1, because claim 1 does not specify the nature of the two pulverization steps. The second step of

claim 1 could therefore in principle be identical to the first step.

D1 also discloses the freeze-drying of the final aripiprazole suspensions, either by cooling to  $-40^{\circ}\text{C}$ , and drying at a temperature below  $0^{\circ}\text{C}$ , if the monohydrate is desired; or by using a three phase process including the step of cooling to  $-40^{\circ}\text{C}$ , primary drying at a temperature below  $0^{\circ}\text{C}$ , followed by secondary drying at a temperature above  $0^{\circ}\text{C}$ , if an anhydrous form of aripiprazole is desired.

The subject-matter of independent claims 1, 24, and 25, as well as dependent claims 2, 3, 6, 7, 12, 13, 17-20, 22, and 23 is therefore considered not new in view of D1.

- 2.3 The document D2 discloses (paragraphs 2, 26, 30, 88, 131-134, 140-150, and 158-160; example 1; tables 2 and 3; claims 24 and 25) methods for producing an aripiprazole suspension comprising the steps of combining bulk aripiprazole in an aqueous vehicle comprising polymeric stabilizers (e.g. hydroxypropyl methyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, or polyvinyl pyrrolidone in example 1; tables 2 and 3) to form a primary suspension, and subjecting the primary suspension to pulverization to form a final suspension. The pulverization is carried out for example by milling (example 1). Alternative methods include homogenization, freezing, emulsion techniques, precipitation, supercritical fluid techniques, or combinations thereof (paragraph 30; claim 24 and 25).

The subject-matter of independent claim 1 as well as dependent claims 12, 13, 17-20, 22, and 23 is therefore not new in view of D2.

- 2.4 The document D3 discloses (page 1, lines 5-10; page 2, lines 20-28; page 4, line 8 - page 6, line 8; page 7, lines 3-7; examples 1-3; claims 1-5 and 15-20) a method for producing an aripiprazole suspension of particles smaller than 100 micrometer, by impinging crystallization and sonication, which involves the following steps: a) combining bulk sterile aripiprazole with a particle size larger than 100 micrometer and a vehicle (ethanol 95%) to form a primary suspension, subjecting the primary suspension to first pulverization to form a secondary suspension by impinging crystallization, and performing a second pulverization step by sonicating the newly formed crystal slurry to obtain a final suspension.

The subject-matter of independent claim 1, as well as dependent claims 13-16 and 22 is therefore not new in view of D3.

**3 Inventive step (Article 33(3) PCT)**

- 3.1 The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-25 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.
- 3.2 The subject-matter of claims 1-3, 6, 7, 12-20, and 22-25 is not new and can therefore not involve an inventive step .
- 3.1 Dependent claims 4, 5, 8-11, and 21 do not appear to contain any additional features which, in combination with the features of any claim to which they refer, are either new or involve an inventive step with respect to the prior art named in the present proceedings. The reasons therefor are that the additional features of the said dependent claims concern minor modifications of the subject-matter of D1 or D2, which lie within the normal practice of the skilled person.

**4 Industrial applicability (Article 33(4) PCT)**

- 4.1 Claims 1-25 meet the criterion of industrial applicability in the sense of Article 33(4) PCT.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/JP2008/064076

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/10 A61K9/19 A61K31/496  
ADD. A61K47/38 A61K47/32

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)

A61K

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

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

EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Relevant to claim No. |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | <p>WO 2005/041937 A (OTSUKA PHARMA CO LTD [JP]; KOSTANSKI JANUSZ W [US]; MATSUDA TAKAKUNI []) 12 May 2005 (2005-05-12)</p> <p>page 2, line 11 - page 4, line 18<br/>page 5, line 25 - page 6, line 25<br/>page 9, line 11 - line 22<br/>page 10, line 1 - page 11, line 2<br/>page 15, line 9 - line 19<br/>page 16, line 1 - line 6<br/>examples 1,2<br/>claims 25-29</p> <p style="text-align: center;">-/-</p> | 1-25                  |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

### \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 October 2008

Date of mailing of the international search report

03/11/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Marchand, Petra

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/JP2008/064076

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                | Relevant to claim No. |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | WO 2005/041970 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; GLEESON MARGARET [US]; KIM SOOJIN [US];) 12 May 2005 (2005-05-12)<br>paragraph [0002]<br>paragraph [0026]<br>paragraph [0030]<br>paragraph [0088]<br>paragraph [0131] - paragraph [0134]<br>paragraph [0140] - paragraph [0150]<br>paragraph [0158] - paragraph [0160]<br>example 1<br>tables 2,3<br>claims 24,25 | 1-25                  |
| X         | US 2007/148100 A1 (JENKINS SCOTT [US])<br>28 June 2007 (2007-06-28)<br>page 1, line 5 - line 10<br>page 2, line 20 - line 28<br>page 4, line 8 - page 6, line 8<br>page 7, line 3 - line 7<br>examples 1-3<br>claims 1-5,15-20                                                                                                                                    | 1,13-20,<br>22-25     |
| A         | ILLIG K J ET AL: "Use of Microfluidizer processing for preparation of pharmaceutical suspensions"<br>PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY, ADVANSTAR COMMUNICATIONS, EUGENE, OR, US,<br>vol. 20, no. 10,<br>1 January 1996 (1996-01-01), pages 78-88,<br>XP008097589<br>ISSN: 0147-8087<br>cited in the application<br>the whole document                                    | 1-25                  |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/JP2008/064076

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s)                                                                                                                                    | Publication<br>date                                                                                                        |
|-------------------------------------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| WO 2005041937 A                           | 12-05-2005          | AU 2004285448 A1<br>BR PI0415531 A<br>CA 2543242 A1<br>CN 1870980 A<br>EP 1675573 A2<br>JP 2007509148 T<br>KR 20060118450 A<br>MX PA06004489 A<br>UA 82561 C2 | 12-05-2005<br>26-12-2006<br>12-05-2005<br>29-11-2006<br>05-07-2006<br>12-04-2007<br>23-11-2006<br>20-06-2006<br>25-04-2008 |
| WO 2005041970 A                           | 12-05-2005          | AU 2004284904 A1<br>BR PI0415754 A<br>CA 2543248 A1<br>CN 1871007 A<br>EP 1675593 A1<br>JP 2007509153 T<br>KR 20070090070 A<br>MX PA06004333 A                | 12-05-2005<br>19-12-2006<br>12-05-2005<br>29-11-2006<br>05-07-2006<br>12-04-2007<br>05-09-2007<br>05-06-2006               |
| US 2007148100 A1                          | 28-06-2007          | NONE                                                                                                                                                          |                                                                                                                            |

**MÉTODOS PARA PRODUCIR SUSPENSIÓN DE ARIPIPAZOLE Y UNA FORMULACIÓN LIOFILIZADA**

5 DESCRIPCIÓN

CAMPO TÉCNICO

[0001]

10 La presente invención se relaciona con un método para producir una suspensión de aripiprazole, y también un método para producir formulaciones liofilizadas.

ANTECEDENTES

15 [0002]

El aripiprazole es una droga comúnmente conocida como un agente anti-sicótico atípico. Se ha propuesto para la administración del aripiprazole el uso de una suspensión acuosa de aripiprazole como formulación inyectable. En particular, una  
20 suspensión obtenida mediante la suspensión de aripiprazole con un tamaño promedio de partículas de cerca de 1 hasta cerca de 10  $\mu\text{m}$  en un vehículo acuoso, se sabe tiene unas excelentes propiedades de liberación sostenida y biodisponibilidad (Documento de Patente 3).

25 [0003]

En evidencias anteriores, la pulverización aséptica de aripiprazole en cantidad era difícil a nivel de producción comercial. Por ejemplo, un método de molienda de bolas, que usa abalorios de cerámica ampliamente usados en molienda húmeda, tiene  
30 problemas: la fricción de los abalorios puede causar contaminación; adicionalmente, los molinos de bola capaces de la esterilización en línea no están disponibles comercialmente en la actualidad.

[0004]

35 Además, el método de pulverización por molino de bola puede implicar posiblemente un problema de traspaso en el que algunas de las partículas grandes pueden pasarse por los abalorios. Como se muestra en el Documento de Patente 4, es preferible usar el aripiprazole en cantidad que tenga un tamaño de partícula pequeño,  
40 que preferiblemente tenga un tamaño promedio de partícula de cerca

de 100  $\mu\text{m}$  o menos, más preferiblemente que cerca del 95% de los cristales tengan un tamaño de partícula menor a 100  $\mu\text{m}$  con una distribución limitada en el tamaño de partículas. Sin embargo, la producción de dicho aripiprazole en cantidad que tenga un tamaño  
5 promedio de partícula de cerca de 100  $\mu\text{m}$  o menos requiere técnicas de cristalización particulares como un método de cristalización por colisión a chorro, como se describe en el Documento de Patente 4.

[0005]

10 Por otro lado, la reducción del tamaño de las partículas puede llevarse a cabo usando un homogeneizador de alta presión; sin embargo, cuando un 10% de la suspensión de aripiprazole con un tamaño promedio de partículas de más de 100  $\mu\text{m}$  se pulveriza con un homogeneizador de alta presión, se generan obstrucciones en la  
15 línea, imposibilitando la pulverización. Por lo tanto, es deseable usar el aripiprazole preferiblemente con un tamaño promedio de las partículas de 100  $\mu\text{m}$  o menos.

[0006]

Sin embargo, al suspender dicho aripiprazole con un tamaño  
20 promedio de partícula de cerca de 100  $\mu\text{m}$  o menos en una solución portadora se ve acompañada por formación de espuma. Por lo tanto, es necesario el mezclado al vacío para la preparación de una suspensión homogénea (véase el Documento de Patente 3, Ejemplo 1 y párrafo 0089).

25 [0007]

Cuando la mezcla se lleva a cabo en vacío, se puede introducir aire desde el exterior, lo cual exige medidas para evitar la contaminación del ambiente exterior. Una mejora en este aspecto es deseable.

30 [0008]

El Documento de Patente 1 revela un método para preparar pequeñas partículas que contienen una droga con una baja solubilidad en el agua, que comprende los siguientes pasos:

(a) mezclar a alta cizalladura y combinar una droga poco  
35 soluble en el agua y una o más sustancias de superficie activa en un portador acuoso en la ausencia de un solvente orgánico, dentro de un primer rango de temperatura en el punto de fusión de la droga con baja solubilidad en el agua o por debajo del mismo, para formar una suspensión caliente que contienen la droga, en donde la  
40 droga está derretida;

(b) homogeneizar la suspensión caliente en un primer rango de presión y dentro del primer rango de temperatura para formar una homogeneización que contiene la droga, en donde la droga está derretida;

5 (c) enfriar la homogeneización caliente en un segundo rango de temperatura por debajo del punto de derretimiento de la droga con baja solubilidad en el agua, para formar temporalmente una homogeneización estable y fría que contiene la droga;

10 (d) aplicar un proceso de estabilización energética de partículas a la homogeneización enfriada dentro de un segundo rango de temperatura por debajo del punto de derretimiento de la droga, y en un segundo rango de presión para formar una dispersión enfriada de pequeñas partículas estabilizadas que contienen la droga; y

15 (e) secar la dispersión enfriada para formar pequeñas partículas secas que contienen la droga de poca solubilidad en el agua.

[0009]

20 Sin embargo, en el método del Documento de Patente 1, es esencial la preparación de una emulsión calentada a una temperatura mayor a la del punto de derretimiento de la droga, y hay un problema para mantener la forma de cristal.

[0010]

25 El Documento de Patente 2 presenta la solubilización efectiva o medios de dispersión para compuestos de baja solubilidad mediante la adición de una combinación de una cantidad predeterminada de un componente aceitoso (grasa), un emulsor, y ciclodextrina. Muestra que se usa un homomixer para una emulsificación tosca, y que se usa un homogeneizador de alta  
30 presión o un homogeneizador ultrasónico para una emulsificación fina. Sin embargo, en el Documento de Patente 2, la composición que contiene un compuesto de baja solubilidad que es solubilizado o dispersado, toma la forma de una emulsión grasa, y no una suspensión acuosa.

35 [0011]

El Documento de Patente 3 presenta un método para preparar una formulación estéril liofilizada que comprende los siguientes pasos:

40 (a) preparar aripiprazole esterilizado en cantidad con la distribución de tamaño de partículas deseada;

(b) preparar un vehículo esterilizado para el aripiprazole esterilizado en cantidad;

(c) combinar el aripiprazole esterilizado y el vehículo esterilizado para formar una suspensión primaria esterilizada que  
5 incluya una mezcla de sólidos esterilizada;

(d) reducir el tamaño promedio de las partículas de la mezcla de sólidos esterilizada en la suspensión primaria esterilizada, por ejemplo, mediante una molienda húmeda aséptica dentro de un rango de cerca de 1 a cerca de 100  $\mu\text{m}$ ,  
10 particularmente cerca de 1 a 10  $\mu\text{m}$ , para formar una suspensión final esterilizada; y

(e) liofilizar la suspensión estéril final para formar la formulación liofilizada.

Enseña que la molienda húmeda de bola es preferible como el  
15 procedimiento de molienda húmeda aséptica del paso (d).

[0012]

El Documento que No es de Patente 1 revela que los microfluidizadores tienen dos ventajas sobre otros métodos para reducir el tamaño promedio de las partículas: los productos  
20 finales no tienen contaminantes, y la producción puede incrementarse fácilmente.

Documento de Patente 1: Publicación Japonesa de Patente No-Examinada No. 2003-531162

Documento de Patente 2: Publicación Japonesa de Patente No-  
25 Examinada No. 2005-22989

Documento de Patente 3: Publicación Japonesa de Patente No-Examinada No. 2007-509148

Documento de Patente 4: Publicación Japonesa de Patente No-Examinada No. 2007-509153

30 Documento de Patente 5: Patente Japonesa No. 3760264

Documento de Patente 6: Patente Japonesa No. 3750023

Documento que No es de Patente 1: Kathleen J. Illing, et al., "Use of Microfluidizer Processing for Preparation of Pharmaceutical Suspensions", Pharm. Tech., OCTOBER 1996, páginas 78 a 88.

35 Documento que No es de Patente 2: "Study on Crystal Transformation of Aripiprazole" Satoshi Aoki, et al., The Fourth Japan-Korea Symposium on Separation Technology (October 6th-8th, 1996), p.937-940of

PRESENTACIÓN DE LA INVENCIÓN

PROBLEMAS A SER RESUELTOS POR LA INVENCIÓN

[0013]

5 Las suspensiones preparadas mediante la suspensión de aripiprazole con un tamaño promedio de partícula de cerca de 1 a cerca de 10  $\mu\text{m}$  en un vehículo acuoso se conocen por tener unas excelentes propiedades de liberación sostenida. La molienda húmeda de bola del aripiprazole que preferiblemente tenga un tamaño  
10 promedio de partícula de cerca de 100  $\mu\text{m}$  o menos, más preferiblemente de cerca de 95% de los cristales que tienen un tamaño de partícula de 100  $\mu\text{m}$  o menos, se conoce como un proceso para producir dichas suspensiones de aripiprazole con un tamaño promedio de las partículas de 1 a 10  $\mu\text{m}$ , como se muestra en  
15 Documento de Patentes 3 y 4.

[0014]

Sin embargo, la producción de aripiprazole en cantidad con un tamaño promedio de partícula de cerca de 100  $\mu\text{m}$  o menos requirió de métodos especiales, como un método de cristalización  
20 por colisión a chorro, para producir una droga en cantidad. Durante el paso de suspensión del aripiprazole en cantidad con un tamaño promedio de partícula de cerca de 100  $\mu\text{m}$  o menos en un vehículo, se necesitó del mezclado al vacío.

[0015]

25 Por esta razón, se ha deseado un método de producción que pueda usar un polvo en cantidad que contenga partículas de aripiprazole con un tamaño de partículas de 100  $\mu\text{m}$  o más en una cantidad de 10% o más, preferiblemente polvo en cantidad con un tamaño promedio de las partículas de más de 100  $\mu\text{m}$ ,  
30 particularmente cerca de 110  $\mu\text{m}$  a 1000  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente 200  $\mu\text{m}$  a 400  $\mu\text{m}$ , producido en cristalización en cantidad, sin la necesidad de mezclado al vacío.

[0016]

Además, el método de molienda húmeda de bola tiene  
35 inconvenientes: la fricción de abalorios puede causar contaminación, y los molinos de bola capaces de hacer una esterilización en línea actualmente no están disponibles a nivel comercial. Por lo tanto, se ha deseado un método que rara vez induzca la contaminación y use un aparato de producción capaz de  
40 hacer la esterilización en línea.

MEDIOS PARA RESOLVER LOS PROBLEMAS

[0017]

Los actuales inventores descubrieron que incluso cuando se  
5 usa el aripiprazole en cantidad que contenga 10% o más de  
partículas de aripiprazole con un tamaño de partículas de 100  $\mu\text{m}$  o  
más y que tenga un tamaño promedio de las partículas de 20 a 1000  
 $\mu\text{m}$ , preferiblemente aripiprazole en cantidad con un tamaño  
promedio de las partículas de más de 100  $\mu\text{m}$ , particularmente  
10 preferible 110  $\mu\text{m}$  a 1000  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente 200  $\mu\text{m}$  a 400  $\mu\text{m}$ ,  
los anteriores problemas pueden resolverse realizando un primer  
paso de pulverización usando una máquina pulverizadora de alta  
cizalladura como un homomixer de alta cizalladura, una máquina de  
dispersión que aplica fuerza de corte al material que se va a  
15 procesar, un molino coloidal, una máquina de dispersión  
ultrasónica, o una máquina de dispersión de emulsificación por  
chorro a alta presión como un homogeneizador de alta presión; y  
además realizar un segundo paso de pulverización usando una  
máquina de dispersión de emulsificación por chorro a alta presión  
20 como un homogeneizador de alta presión.

La presente invención se ha logrado basándose en estos  
hallazgos e investigaciones adicionales, y ofrece el siguiente  
método de producción:

Ítem 1: Un método para producir una suspensión de  
25 aripiprazole que comprende los siguientes pasos:

(a) combinar el aripiprazole en cantidad y un vehículo para  
formar una suspensión primaria;

(b) someter la suspensión primaria a una primera  
pulverización para formar una suspensión secundaria; y

30 (c) someter la suspensión secundaria a una segunda  
pulverización para formar una suspensión final.

Ítem 2: El método de acuerdo con el Ítem 1, en donde en la  
primera pulverización del paso (b), la suspensión secundaria se  
forma al pulverizar la suspensión primaria usando una máquina  
35 pulverizadora de alta cizalladura, una máquina de dispersión que  
aplica una fuerza de corte al material que se va a procesar, un  
molino coloide, una máquina de dispersión ultrasónica, o una  
máquina de dispersión de emulsificación por chorro a alta presión,  
y en la segunda pulverización del paso (c), la suspensión final se  
40 forma al pulverizar la suspensión secundaria usando una máquina de

dispersión de emulsificación por chorro a alta presión.

Ítem 3: El método de acuerdo con el Ítem 1 o 2, en donde en la primera pulverización del paso (b), la suspensión secundaria se forma al pulverizar la suspensión primaria usando una máquina pulverizadora de alta cizalladura o una máquina de dispersión que aplica una fuerza de corte al material que se va a procesar, y en la segunda pulverización del paso (c), la suspensión final se forma al pulverizar la suspensión secundaria usando un homogeneizador de alta presión.

Ítem 4: El método de acuerdo con el Ítem 3, en donde en el paso (c), el homogeneizador de alta presión se usa a una presión de pulverización de 300 a 1000 bares.

Ítem 5: El método de acuerdo con el Ítem 3 o 4, en donde en el paso (c), el homogeneizador de alta presión se usa a una presión de pulverización de 300 a 600 bares.

Ítem 6: El método de acuerdo a cualquiera de los Ítems 3 a 5, en donde en el paso (c), el homogeneizador de alta presión se usa a una temperatura de entrada de 1 a 70°C.

Ítem 7: El método de acuerdo con el Ítem 1 o 2, en donde en la primera pulverización del paso (b), la suspensión secundaria se forma al pulverizar la suspensión primaria usando un homogeneizador de alta presión, y en la segunda pulverización del paso (c), la suspensión final se forma al pulverizar la suspensión secundaria usando un homogeneizador de alta presión.

Ítem 8: El método de acuerdo con el Ítem 1, 2, o 7 en donde en la primera pulverización del paso (b), la suspensión secundaria se forma al pulverizar la suspensión primaria usando el homogeneizador de alta presión a una presión de pulverización de 50 a 200 bares, y en la segunda pulverización del paso (c), la suspensión final se forma al pulverizar la suspensión secundaria usando un homogeneizador de alta presión a una presión de pulverización de 200 a 1000 bares, en donde la diferencia entre la presión de pulverización del paso (b) y la presión de pulverización en (c) es de 100 a 900 bares.

Ítem 9: El método de acuerdo con el Ítem 8, en donde en el paso (b), la presión de pulverización del homogeneizador de alta presión está en el rango de 50 a 200 bares, y en el paso (c), la pulverización se lleva a cabo varias veces y la presión de la pulverización se eleva paso a paso dentro del rango de 200 a 1000 bares.

Ítem 10: El método de acuerdo con el ítem 9, en donde en el paso (c), la presión de pulverización final del homogeneizador de alta presión es de 300 a 600 bares.

Ítem 11: El método de acuerdo con cualquiera de los ítems 7 a 10, en donde en los pasos (b) y (c), el homogeneizador de alta presión se usa a una temperatura de entrada de 1 a 50°C.

Ítem 12: El método de acuerdo con cualquiera de los ítems 1 a 11, en donde el vehículo contiene al menos un agente de suspensión seleccionado de entre el grupo compuesto por celulosa de carboximetilo, sales de celulosa de carboximetilo, celulosa de hidroxipropil, celulosa de hidroxipropiletil, celulosa de hidroxipropilmetil y polivinil pirrolidona.

Ítem 13: El método de acuerdo con cualquiera de los ítems 1 a 12, en donde el aripiprazole en cantidad contiene 10% o más de partículas de aripiprazole con un tamaño de partículas de 100  $\mu\text{m}$  o más, y tiene un tamaño promedio de partículas de 20  $\mu\text{m}$  a 1000  $\mu\text{m}$ .

Ítem 14: El método de acuerdo con cualquiera de los ítems 1 a 13, en donde el aripiprazole en cantidad tiene un tamaño promedio de partículas mayor a 100  $\mu\text{m}$ .

Ítem 15: El método de acuerdo con cualquiera de los ítems 1 a 14, en donde el aripiprazole en cantidad tiene un tamaño promedio de partículas de 110  $\mu\text{m}$  a 1000  $\mu\text{m}$ .

Ítem 16: El método de acuerdo con cualquiera de los ítems 1 a 15, en donde el aripiprazole en cantidad tiene un tamaño promedio de partículas de 200  $\mu\text{m}$  a 400  $\mu\text{m}$ .

Ítem 17: El método de acuerdo con cualquiera de los ítems 1 a 16, en donde el aripiprazole en la suspensión de aripiprazole tiene un tamaño promedio de partículas de 1 a 10  $\mu\text{m}$ .

Ítem 18: El método de acuerdo con cualquiera de los ítems 1 a 17, en donde el aripiprazole en la suspensión de aripiprazole tiene un tamaño promedio de partículas de 1 a 5  $\mu\text{m}$ .

Ítem 19: El método de acuerdo con cualquiera de los ítems 1 a 18, en donde el aripiprazole en la suspensión de aripiprazole tiene un tamaño promedio de partículas de 2 a 4  $\mu\text{m}$ .

Ítem 20: El método de acuerdo con cualquiera de los ítems 1 a 19, en donde el aripiprazole en la suspensión de aripiprazole tiene un tamaño promedio de partículas de 2 a 3  $\mu\text{m}$ .

Ítem 21: El método de acuerdo con cualquiera de los ítems 1 a 6, que comprende los siguientes pasos:

(I) combinar aripiprazole esterilizado en cantidad con un

tamaño promedio de las partículas de 200  $\mu\text{m}$  a 400  $\mu\text{m}$  y un vehículo estéril (preferiblemente un vehículo estéril que contenga sal de celulosa de sodio carboximetilo) para formar una suspensión primaria esterilizada;

5 (II) someter la suspensión primaria esterilizada a una primera pulverización usando una máquina pulverizadora de alta cizalladura o una máquina de dispersión que aplica una fuerza de corte al material que se va a procesar para formar una suspensión secundaria estéril; y

10 (III) someter la suspensión secundaria estéril a una segunda pulverización usando un homogeneizador de alta presión para formar una suspensión final esterilizada; en donde el aripiprazole en la suspensión estéril final (en otras palabras, la suspensión de aripiprazole esterilizado deseada) tiene un tamaño promedio de  
15 partículas de 1 a 10  $\mu\text{m}$  (preferiblemente 1 a 5  $\mu\text{m}$ , particularmente 2 a 4  $\mu\text{m}$ ).

Ítem 22: El método de acuerdo con cualquiera de los ítems 1 a 21, en donde el aripiprazole en cantidad está en la forma seleccionada de entre el grupo compuesto por monohidrato y  
20 Cristales de Anhídrido B.

Ítem 23: El método de acuerdo con cualquiera de los ítems 1 a 22, que además comprende el paso de filtrar la suspensión final con un filtro que tiene una graduación nominal de filtración de 10 a 225  $\mu\text{m}$ .

25 Ítem 24: Un método para producir una formulación liofilizada de Hidrato de Aripiprazole A, método que comprende los siguientes pasos: enfriar la suspensión producida por el método de acuerdo con cualquiera de los ítems 1 a 23 y que contiene el Hidrato de Aripiprazole A de -20 a -55°C para congelar la suspensión; y  
30 subsecuentemente realizar el secado a una temperatura menor a 0°C.

Ítem 25: Un método para producir una formulación liofilizada que contiene aripiprazole en forma anhídrida, método que comprende los siguientes tres pasos:

(1) enfriar la suspensión de aripiprazole producida por el  
35 método de acuerdo con cualquiera de los ítems 1 a 23 usando aripiprazole en cantidad en forma de un monohidrato o cristales anhídridos de -20 a -55°C para congelar la suspensión;

(2) realizar un primer secado a una temperatura menor que 0°C; y

40 (3) realizar un segundo secado a una temperatura mayor que

29

24

0°C.

EFFECTOS DE LA INVENCION

[0018]

5 La presente invención ofrece efectos excelentes, como se describe a continuación.

[0019]

10 (a) El método para producir una suspensión de aripiprazole de acuerdo con la presente invención, que comprende una pulverización en dos pasos de aripiprazole en cantidad, es particularmente efectiva cuando se usa aripiprazole en cantidad que contenga al menos 10% de partículas de aripiprazole con un tamaño de partícula de 100  $\mu\text{m}$  o más y que tenga un tamaño promedio de las partículas de 20  $\mu\text{m}$  a 1000  $\mu\text{m}$ , preferiblemente aripiprazole  
15 en cantidad con un tamaño promedio de las partículas de más de 100  $\mu\text{m}$ , particularmente 110  $\mu\text{m}$  a 1000  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente 200  $\mu\text{m}$  a 400  $\mu\text{m}$ . Sin embargo, sin importar el tamaño promedio de las partículas, el método de la presente invención fácilmente produce una suspensión de aripiprazole con un tamaño promedio de las  
20 partículas de 1 a 10  $\mu\text{m}$ , preferiblemente 1 a 5  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente 2 a 4  $\mu\text{m}$ , y mucho más preferiblemente 2 a 3  $\mu\text{m}$ .

[0020]

25 (b) Al llevar a cabo la pulverización en dos pasos, en concordancia con la presente invención, esto es, un primer paso de pulverización usando una máquina pulverizadora de alta cizalladura (por ejemplo, un homomixer de alta cizalladura), una máquina de dispersión que aplica una fuerza de corte al material que se va a procesar, un molino coloide, una máquina de dispersión ultrasónica, o una máquina de dispersión de chorro a alta presión (por ejemplo,  
30 un homogeneizador de alta presión), y un segundo paso de pulverización usando una máquina de dispersión de chorro a alta presión (por ejemplo, un homogeneizador de alta presión), puede prepararse una suspensión de aripiprazole que tenga un tamaño promedio de las partículas de 1 a 10  $\mu\text{m}$ , incluso usando polvo en  
35 cantidad con un gran tamaño promedio de partículas, particularmente aripiprazole en cantidad con un tamaño promedio de las partículas de más de 100  $\mu\text{m}$  obtenido por cristalización en cantidad, etc. Por lo tanto, a diferencia del Documento de Patente 4, no son necesarias técnicas especiales de cristalización como un  
40 método de cristalización por colisión a chorro para la preparación

de aripiprazole en cantidad.

[0021]

(c) El método de la invención uses, as aripiprazole esterilizado en cantidad, el aripiprazole en cantidad que contiene  
5 al menos 10% de partículas de aripiprazole con un tamaño de partículas de 100  $\mu\text{m}$  o más y con un tamaño promedio de las partículas de 20  $\mu\text{m}$  a 1000  $\mu\text{m}$ , preferiblemente aripiprazole en cantidad con un tamaño promedio de las partículas de más de 100  $\mu\text{m}$ , particularmente 110  $\mu\text{m}$  a 1000  $\mu\text{m}$ , y más preferiblemente 200  $\mu\text{m}$  a  
10 400  $\mu\text{m}$ , y por lo tanto el paso de combinar aripiprazole en cantidad y un vehículo, el primer paso de pulverización y el segundo paso de pulverización puede realizarse sin adoptar un proceso de mezcla al vacío como se usa en el Documento de Patente 3. Esto elimina la posibilidad de mezcla del aire exterior con la  
15 formulación durante la producción de la formulación estéril, ofreciendo grandes ventajas para un método de producción de productos estériles.

[0022]

(d) Además, ya que no ocurre desgaste como en la molienda por bola, no hay problemas de contaminación causados por dicho  
20 desgaste.

[0023]

(e) El traspaso de partículas grandes, el cual es un problema en la molienda húmeda de bola, es menos probable que  
25 ocurra, y por lo tanto se obtiene una suspensión homogénea libre de partículas gruesas de aripiprazole. Como resultado, la suspensión de aripiprazole puede filtrarse con un tamaño de poro menor para remover sustancias extrañas después de la pulverización, y es ventajoso desde el punto de vista del control de sustancias  
30 extrañas.

[0024]

(f) En la producción aséptica a escala comercial, limpieza-in-situ o limpieza-in-situ (CIP) y la esterilización-in-situ o esterilización-in-situ (SIP) son difíciles con respecto a aparatos  
35 como molinos de bola; sin embargo, los aparatos de producción usados en el método de pulverización (primer paso de pulverización y segundo paso de pulverización) de la invención permite la CIP y SIP. Por lo tanto, el aparato se mantiene estéril fácilmente en la esterilización en línea.

40 [0025]

(g) Cuando se selecciona la celulosa de carboximetilo o una sal de la misma como agente de suspensión para un vehículo en el método de producción actual, es posible evitar la pulverización excesiva en la cual el tamaño promedio de las partículas cae por debajo de 1  $\mu\text{m}$ .

#### MEJOR FORMA PARA LLEVAR A CABO LA INVENCION

[0026]

El método de producción de la presente invención se describe abajo en detalle.

[0027]

En la presente invención, el término "tamaño promedio de las partículas" se refiere a un diámetro de volumen promedio según la medida por métodos de dispersión láser (LLS). La distribución del tamaño de las partículas se mide mediante métodos LLS, y el tamaño promedio de las partículas se calcula a partir de la distribución del tamaño de las partículas.

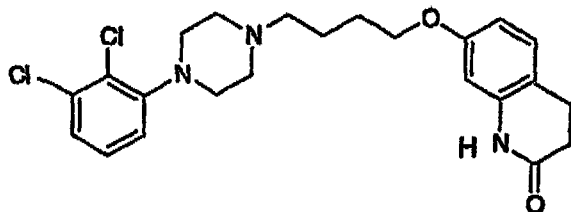
[0028]

#### Aripiprazole en cantidad

El aripiprazole tiene la estructura

[0029]

[Fórmula 1]



[0030]

y es un agente anti-sicótico atípico útil en el tratamiento de esquizofrenia. Tiene una baja solubilidad acuosa ( $<1\mu\text{g/ml}$  a temperatura ambiente).

[0031]

La droga aripiprazole en cantidad o polvo en cantidad puede tener cualquier tamaño promedio de las partículas y distribución del tamaño de las partículas. Generalmente, es preferible usar aripiprazole en cantidad que contenga partículas de aripiprazole con un tamaño de partículas de 100  $\mu\text{m}$  o más en una proporción de al menos 10% y con un tamaño promedio de las partículas de 20  $\mu\text{m}$  a 1000  $\mu\text{m}$ , preferiblemente aripiprazole en cantidad con un tamaño promedio de las partículas de más de 100  $\mu\text{m}$ , particularmente 110

µm a 1000 µm, y más preferiblemente 200 µm a 400 µm.

[0032]

Además, el cristal del aripiprazole en cantidad no está limitado y varias formas pueden usarse. Algunos ejemplos de las formas del cristal de aripiprazole incluyen al monohidrato presentado en el Documento que No es de Patente 2 (en la especificación actual, el término "un monohidrato" como tal se refiere al monohidrato presentado en el Documento que No es de Patente 2), Hidrato A y Cristales de Anhídrido B que se presentan en el Documento de Patente 5, Cristales de Anhídrido C, Cristales de Anhídrido D, Cristales de Anhídrido E, Cristales de Anhídrido F, y Cristales de Anhídrido G que se presentan en el Documento de Patente 6. Entre estos, un monohidrato y Cristales de Anhídrido B son los preferibles.

En la presente invención, al usar un cristal de monohidrato (el Documento que No es de Patente 2) como aripiprazole en cantidad, se obtiene una suspensión de Hidrato A (Documento de Patente 5) mediante el método de la invención. También, al usar Hidrato A como aripiprazole en cantidad, se puede obtener una suspensión de Hidrato A mediante el método de la invención. Los Cristales de Anhídrido B (Documento de Patente 5), Cristales de Anhídrido C, Cristales de Anhídrido D, Cristales de Anhídrido E, Cristales de Anhídrido F, y Cristales de Anhídrido G (Documento de Patente 6) pueden usarse también como aripiprazole en cantidad. Con estos cristales, se obtiene una suspensión de aripiprazole en la cual se mezclan el Hidrato A y el anhídrido de aripiprazole. Adicionalmente, Cristales de Anhídrido B, Cristales de Anhídrido C, Cristales de Anhídrido D, Cristales de Anhídrido E, Cristales de Anhídrido F, o Cristales de Anhídrido G pueden re-cristalizarse a partir de etanol y agua, o similares antes de preparar un monohidrato, y el monohidrato resultante puede usarse como aripiprazole en cantidad.

[0033]

#### Vehicle

El vehículo usado en la invención generalmente incluye:

- (1) uno o más agentes de suspensión,
- (2) agua para inyección,
- (3) opcionalmente uno o más agentes de aditivos alimentarios o agentes isotónicos,
- (4) opcionalmente uno o más reductores, y

(5) opcionalmente uno o más agentes ajustadores del pH.

[0034]

El agente de suspensión estará presente en una cantidad dentro del rango de cerca de 0.2 a cerca de 10% por peso, preferiblemente cerca de 0.3 a cerca de 5% por peso, más preferiblemente cerca de 0.4 a cerca de 0.9% por peso, basándose en el peso total de la formulación estéril inyectable (la suspensión de aripiprazole de la invención). Algunos ejemplos de agentes de suspensión adecuados para ser usados incluyen, pero no se limitan a uno, dos o más de los siguientes: celulosa de carboximetilo o una sal de la misma (por ejemplo, celulosa de carboximetilo de sodio), celulosa de hidroxipropil, celulosa de hidroxipropiletil, celulosa de hidroxipropilmetil, y polivinilpirrolidona, con celulosa de carboximetilo o una sal de la misma, particularmente sal de sodio, como la preferida. Otros agentes de suspensión adecuados para ser usados en el vehículo para el aripiprazole incluyen varios polímeros, oligómeros bajo peso molecular, productos naturales, y surfactantes, incluyendo surfactantes no-iónicos e iónicos, tales como cloruro de cetil piridinium, gelatina, caseína, lecitina (fosfatidos), dextrina, glicerol, goma arábiga, colesterol, tragacanto, ácido esteárico, cloruro de benzalconio, estearato de calcio, monostearato de glicerol, alcohol cetostearil, cera emulsora de cetomacrogol, ésteres de sorbitan, éteres de polioxietileno alquilo (por ejemplo, éteres de macrogol tales como cetomacrogol 1000), derivados de polioxietileno de aceite de castor, ésteres de ácido graso de polioxietileno de sorbitan (por ejemplo, los comercialmente disponibles Tweens (marca registrada); por ejemplo, Tween 20 (marca registrada) y Tween 80 (marca registrada) (ICI Specialty Chemicals)); glicoles de polietileno (por ejemplo, Carbowaxs 3350 (marca registrada) y 1450 (marca registrada), y Carbopol 934 (marca registrada) (Union Carbide)), bromuro dodecil trimetil de amonio, estearatos de polioxietileno, dióxido de silicio coloidal, fosfatos, sulfato dodecil de sodio, calcio carboximetil-celulosa, celulosa de hidroxipropilos (por ejemplo, HPC, HPC-SL, y HPC-L), metil-celulosa, hidroxietil-celulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, ftalato de hidroxipropilmetil-celulosa, celulosa no-cristalina, silicato de magnesio aluminio, trietanolamina, polivinil alcohol (PVA), polímero de 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenol con óxido de etileno y formaldehído (también conocido como tyloxapol, superione,

y triton), poloxámeros (por ejemplo, Pluronic F68 (marca registrada) y F108 (marca registrada), los cuales son copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno); poloxaminas (por ejemplo, Tetronic 908 (marca registrada), también conocido  
 5 como Poloxamine 908 (marca registrada), el cual es un copolímero en bloque tetra-funcional derivado de una adición secuencial de óxido de propileno y óxido de etileno a etilenodiamina (BASF Wyandotte Corporation, Parsippany, N.J.)); un fosfolípido cargado como glicerol dimiristoilo fosfatidilo, dioctilsulfosuccinato  
 10 (DOSS); Tetronic 1508 (marca registrada) (T-1508) (BASF Wyandotte Corporation), dialquilo-ésteres de ácido sulfosuccínico de sodio (por ejemplo, Aerosol OT (marca registrada), el cual es un éster-dioctilo de ácido sulfosuccínico de sodio (American Cyanamid)); Duponol P (marca registrada), el cual es un sulfato de sodio  
 15 lauril (DuPont); Tritons X-200 (marca registrada), el cual es un sulfonato alquilo arilo de poliéter (Rohm and Haas); Crodestas F-110 (marca registrada), la cual es una mezcla de estearato de sacarosa y diesterato de sacarosa (Croda Inc.); p-isononilfenoxipoli-(glicidol), también conocido como Olin-10G  
 20 (marca registrada) o Surfactant 10-G (marca registrada) (Olin Chemicals, Stamford, Conn.); Crodestas SL-40 (Croda, Inc.); y SA90HCO, el cual es  $C_{18}H_{37}CH_2(CON(CH_3))_2CH_2(CHOH)_4(CH_2OH)_2$  (Eastman Kodak Co.); decanoil-N-metilglucamida; n-decil  $\beta$ -D-glucopiranosida; n-decil  $\beta$ -D-maltopiranosida; n-dodecil  $\beta$ -D-glucopiranosida; n-dodecil  $\beta$ -D-maltosida; heptanoil-N-metilglucamida; n-heptil- $\beta$ -D-glucopiranosida; n-heptil  $\beta$ -D-tiogluco-  
 25 sidosa; n-hexil  $\beta$ -D-glucopiranosida; nonanoil-N-metilglucamida; n-nonil  $\beta$ -D-glucopiranosida; octanoil-N-metilglucamida; n-octil- $\beta$ -D-glucopiranosida; octil  $\beta$ -D-tiogluco-  
 30 piranosida; y similares.

[0035]

La mayoría de estos agentes de suspensión son conocidos excipientes farmacéuticos, y se describen en detalle en el Manual de Excipientes Farmacéuticos (Handbook of Pharmaceutical  
 35 Excipients), publicado en conjunto por la American Pharmaceutical Association y The Pharmaceutical Society of Great Britain (The Pharmaceutical Press, 1986), específicamente anexado como referencia. Los agentes de suspensión están disponibles comercialmente y/o pueden prepararse mediante técnicas previamente  
 40 conocidas.

[0036]

En la invención, es preferible usar celulosa de carboximetil o una sal de la misma, celulosa de hidroxipropil, celulosa de hidroxipropiletil, celulosa de hidroxipropilmetil, o polivinilpirrolidona como agente de suspensión para un vehículo. El uso de celulosa de carboximetilo (en adelante se denomina ocasionalmente como "CMC") o una sal de la misma (preferiblemente sal de sodio (en adelante se denomina ocasionalmente como "CMCNa")) particularmente garantiza la prevención de pulverización excesiva en la cual el tamaño promedio de las partículas cae por debajo de 1  $\mu$ m, incluso cuando la pulverización en el segundo paso de pulverización se realiza repetidamente o se realiza durante un período prolongado.

[0037]

El rango de viscosidad de la celulosa de carboximetilo o la sal de sodio de la misma, puede seleccionarse adecuadamente entre un amplio rango. Generalmente, la viscosidad de un 4% de solución acuosa a 25°C está preferiblemente cerca de 20 a 400 cps, particularmente cerca de 50 a 200 cps.

[0038]

Si se desea, el vehículo de la presente invención puede contener un aditivo alimentario (también conocido como un agente protector criogénico/liofilizador) o agente isotónico. El agente estará presente en una cantidad dentro del rango de cerca de 1 a cerca de 10% por peso, preferiblemente de cerca de 1.5 a cerca de 8% por peso, más preferiblemente de cerca de 2 a cerca de 5% por peso, basándose en el peso total de la formulación estéril inyectable (la suspensión de aripiprazole de la invención). Algunos ejemplos de agentes de aditivos alimentarios o agentes isotónicos adecuados para ser usados aquí incluyen, pero no se limitan a uno, dos o más de los siguientes: manitol, sacarosa, maltosa, xylitol, glucosa, almidones, sorbitol, y similares, con manitol siendo el preferido para formulaciones en las que el tamaño promedio de las partículas es cerca de 1 micrón o más.

[0039]

Según se necesite, el vehículo de la presente invención puede contener un reductor. El reductor se empleará en una cantidad para ajustar el pH de una suspensión acuosa de aripiprazole hasta de cerca de 6 a cerca de 8, preferiblemente cerca de 7. Para lograr dicho pH, el reductor, dependiendo del

tipo, usualmente será empleado en una cantidad dentro del rango de cerca de 0.02 a cerca de 2% por peso, preferiblemente desde cerca de 0.03 a cerca de 0.1% por peso, basándose en el peso total de la formulación estéril inyectable (la suspensión de aripiprazole de la invención). Algunos ejemplos de reductores adecuados para ser usados aquí incluyen, pero no se limitan a uno, dos o más de los siguientes: fosfato de sodio, fosfato de potasio, o TRIS reductor, siendo preferido el fosfato de sodio.

[0040]

El vehículo de la invención puede incluir opcionalmente un agente para ajustar el pH que se emplea en una cantidad para ajustar el pH de la suspensión acuosa de aripiprazole dentro del rango desde cerca de 6 a cerca de 7.5, preferiblemente cerca de 7, y puede ser un ácido o una base dependiendo de si el pH de la suspensión acuosa del aripiprazole liofilizado tiene que elevarse o reducirse para alcanzar el pH neutro deseado de cerca de 7. Así, cuando el pH tiene que reducirse, se puede emplear un agente ácido ajustador del pH como el ácido clorhídrico o ácido acético, preferiblemente ácido clorhídrico. Cuando el pH tiene que elevarse, se empleará un agente básico ajustador del pH como el hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, óxido de magnesio o hidróxido de magnesio, preferiblemente hidróxido de sodio.

[0041]

Método de producción de la invención

El método de producción de la invención se describe abajo.

Como se describe arriba, la presente invención ofrece un método para producir una suspensión de aripiprazole, método que comprende los siguientes pasos:

- (a) combinar aripiprazole en cantidad y un vehículo para formar una suspensión primaria;
- (b) someter la suspensión primaria a una primera pulverización para formar una suspensión secundaria; y
- (c) someter la suspensión secundaria a una segunda pulverización para formar una suspensión final.

De acuerdo con una representación preferida de la invención, se proporciona el siguiente método: Un método para producir una suspensión de aripiprazole esterilizado en la cual el aripiprazole tiene un tamaño promedio de partículas de 1 a 10  $\mu\text{m}$ , preferiblemente 1 a 5  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente 2 a 4  $\mu\text{m}$ , mucho más preferiblemente cerca de 2 a 3  $\mu\text{m}$ , método que comprende los

siguientes pasos:

(A) combinar aripiprazole esterilizado en cantidad y un vehículo estéril para formar una suspensión primaria esterilizada;

(B) someter la suspensión primaria esterilizada a una primera pulverización usando una máquina pulverizadora de alta cizalladura, una máquina de dispersión que aplica una fuerza de corte al material que se va a procesar, un molino coloide, una máquina de dispersión ultrasónica, o a máquina de dispersión de emulsificación por chorro a alta presión, para formar una suspensión secundaria estéril; y

(C) someter la suspensión secundaria estéril a una segunda pulverización usando una máquina de dispersión de emulsificación por chorro a alta presión para formar una suspensión final esterilizada.

[0043]

Al llevar a cabo el método para preparar la suspensión de aripiprazole esterilizado de la invención, se requiere que todo esté estéril para que el aripiprazole esterilizado y un vehículo estéril se combinen asépticamente para formar una suspensión estéril.

Sin embargo, cuando es posible realizar la esterilización después que se obtenga la suspensión de aripiprazole deseada, el aripiprazole esterilizado y el vehículo estéril no necesariamente deben usarse en el método que incluye los pasos (A), (B) y (C) arriba.

[0044]

(A) Paso de combinar aripiprazole esterilizado en cantidad y un vehículo estéril para formar una suspensión primaria esterilizada

Este paso (A) comprende los siguientes pasos (A-1), (A-2) y (A-3).

(A-1) Paso de preparar aripiprazole esterilizado en cantidad

Este paso normalmente prepara aripiprazole esterilizado en cantidad que contiene 10% o más de partículas de aripiprazole con un tamaño de partículas de 100  $\mu\text{m}$  o más y con un tamaño promedio de las partículas de 20  $\mu\text{m}$  a 1000  $\mu\text{m}$ , preferiblemente aripiprazole esterilizado en cantidad con un tamaño promedio de las partículas de más de 100  $\mu\text{m}$ , particularmente preferible 110  $\mu\text{m}$  a 1000  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente 200  $\mu\text{m}$  a 400  $\mu\text{m}$ .

El método para esterilizar aripiprazole en cantidad no es limitado, y puede seleccionarse de entre una variedad de métodos

incluyendo cristalización aséptica, esterilización en autoclave, esterilización con gas, y esterilización por radiación. Entre estas, la cristalización aséptica es preferible.

[0045]

5 La cristalización aséptica es un proceso en el que una solución preparada al disolver aripiprazole en un solvente se esteriliza por esterilización por filtración, etc., y luego se lleva a cabo la cristalización. Una variedad de dichos procesos pueden usarse sin limitación, como un método de cristalización  
10 continua o método de cristalización por lote.

[0046]

La esterilización en autoclave, esterilización con gas, o esterilización por radiación puede realizarse en concordancia con métodos convencionales que pueden esterilizar el aripiprazole.

15 [0047]

La forma cristalina de aripiprazole esterilizado se sabe que existe en la forma de monohidrato, Hidrato A, Cristales de Anhídrido B, Cristales de Anhídrido C, Cristales de Anhídrido D, Cristales de Anhídrido E, Cristales de Anhídrido F, y Cristales de  
20 Anhídrido G, etc., todos los cuales pueden emplearse en la formulación de la presente invención. Entre estos, el monohidrato y los Cristales de Anhídrido B son los más preferibles.

[0048]

(A-2) Paso de preparar un vehículo estéril para el aripiprazole esterilizado en cantidad  
25

Se prepara un vehículo para el aripiprazole esterilizado en cantidad disolviendo uniformemente el agente de suspensión antes mencionado, y opcionalmente un aditivo alimentario o un agente isotónico, un reductor, y un agente para ajustar el pH en agua  
30 para inyección, y esterilizando la solución vehículo resultante.

[0049]

El método para esterilizar la solución vehículo no es limitado, pero preferiblemente es una filtración con un filtro. El tamaño de poro del filtro es preferiblemente cerca de 0.2  $\mu\text{m}$ .

35 [0050]

(A-3) Paso de combinar el aripiprazole esterilizado y el vehículo estéril para formar una suspensión primaria esterilizada

El aripiprazole esterilizado en cantidad y el vehículo estéril se mezclan de forma aséptica para formar una suspensión  
40 primaria esterilizada. El proceso de mezcla aséptica no es

limitado siempre y cuando sea una técnica de mezclado aséptico conocida, tal como un método de mezclado aséptico que use un equipo mecánico de mezclado con aspas. Las condiciones al momento del mezclado no son limitadas. Por ejemplo, las condiciones de mezclado preferidas son aquellas en que las partículas del polvo se mezclan en un vehículo sin crear espuma.

[0051]

La concentración del aripiprazole esterilizado en cantidad a dispersar en el vehículo estéril pueden seleccionarse de entre una amplia variedad, pero generalmente es cerca de 10 a 400 mg/ml, preferiblemente 50 a 250 mg/ml, más preferiblemente cerca de 100 mg/ml.

[0052]

El procedimiento de mezclado en el paso (A-3) puede realizarse bajo presión ordinaria (presión atmosférica) o presión adicional. A diferencia del Documento de Patente 3, no hay necesidad de usar vacío o condiciones de presión reducida. Bajo presión adicional, generalmente, el procedimiento de mezclado preferiblemente se lleva a cabo a una presión absoluta de cerca de 0 a 0.3 MPa. Las condiciones preferidas de temperatura en el paso (A-3) es cerca de 5 a 80°C, particularmente cerca de 10 a 40°C. A diferencia del Documento de Patente 1, no hay necesidad de emplear temperaturas al punto de derretimiento o más para el aripiprazole en cantidad.

[0054]

(B) Paso de someter la suspensión primaria esterilizada a una primera pulverización usando una máquina pulverizadora de alta cizalladura (por ejemplo, Homomixer de Alta Cizalladura), una máquina de dispersión que aplica una fuerza de corte al material que se va a procesar, un molino coloide, una máquina de dispersión ultrasónica, o una máquina de dispersión de emulsificación por chorro a alta presión (por ejemplo, Homogeneizador de Alta Presión) para formar una suspensión secundaria estéril

El tamaño de las partículas del aripiprazole se reduce a un nivel deseado por un primer paso de pulverización. Algunos ejemplos de máquinas pulverizadoras usadas en el primer paso de pulverización incluyen a aquellas que puedan producir adecuadamente partículas que tengan un tamaño de partícula deseado, como una máquina pulverizadora de alta cizalladura, una máquina de dispersión que aplica una fuerza de corte al material que se va a

procesar, un molino coloide, una máquina de dispersión ultrasónica (máquina pulverizadora), o a máquina de dispersión de emulsificación por chorro a alta presión (por ejemplo, homogeneizador de alta presión). Preferiblemente se usan o una  
5 máquina pulverizadora de alta cizalladura o una máquina de dispersión que aplica una fuerza de corte al material que se va a procesar. Tal como una máquina pulverizadora de alta cizalladura, por ejemplo, un homomixer de alta cizalladura, disponible en varios productos comerciales, tal como "Clearmix" (marca comercial,  
10 producida por M-Technique Co., Ltd.). Sin embargo, no están limitadas siempre y cuando se trate de una máquina pulverizadora de alta cizalladura que con cierre hermético y sin espuma.

[0055]

Las condiciones bajo las cuales se lleva a cabo la  
15 pulverización usando un homomixer de alta cizalladura pueden ser tales que se obtenga adecuadamente un tamaño de partícula deseado. El tamaño de partícula deseado puede ser tal que la ruta de flujo de un homogeneizador usado en el segundo paso de pulverización no se tapone. Las condiciones típicas pueden ser tales que el tamaño  
20 promedio de las partículas se reduzca a cerca de 5 a 100  $\mu\text{m}$ , preferiblemente 5 a 50  $\mu\text{m}$ .

En el primer paso de pulverización, la pulverización preferiblemente se lleva a cabo usando los aparatos antes mencionados a una velocidad circunferencial del aspa que rota  
25 (rotor) de normalmente 5 a 50 m/s, preferiblemente 10 a 40 m/s, y más preferiblemente cerca de 15 a 35 m/s. Es particularmente efectivo el operar una máquina pulverizadora de alta cizalladura, tal como un homomixer de alta cizalladura (por ejemplo, aquellos disponibles bajo el nombre comercial de Clearmix), a dicha  
30 velocidad circunferencial. Por ejemplo, se obtuvieron suspensiones secundarias con un tamaño promedio de las partículas de 10 a 20  $\mu\text{m}$  de una suspensión primaria (4L, escala de laboratorio) sometida a una primera pulverización usando un Clearmix CLM-1.5S a una velocidad circunferencial de 28.3 m/s, así como de suspensiones  
35 primarias (40L, incrementado) sometidas a una primera pulverización usando un Clearmix CLM-9S o Clearmix CLM-15S a una velocidad circunferencial de 28.3 m/s.

[0056]

Las condiciones de temperatura en el paso (B) son cerca de 5  
40 a 80°C, particularmente cerca de 10 a 40°C.

[0057]

En lugar del Homomixer de Alta Cizalladura, una máquina de dispersión que aplica fuerza de cizalladura al material a ser dispersado, en otras palabras, puede usarse un aparato de dispersión que ejerce fuerza de cizalladura a partículas de aripiprazole durante el procesamiento. Hay disponibles varios productos comerciales tales como máquinas de dispersión, incluyendo una máquina de dispersión que aplica una fuerza de corte al material que se va a procesar (nombre comercial: "T-50 Basic" producido por IKA Japan, Inc.). Las condiciones para la pulverización mediante estas máquinas de dispersión pueden ser tales que se obtenga adecuadamente un tamaño de partícula deseado. El tamaño de partícula deseado puede ser tal que no se tapone la ruta de flujo de un homogeneizador usado en el segundo paso de pulverización. Las condiciones típicas pueden ser tales que el tamaño promedio de las partículas se reduzca a cerca de 5 a 100  $\mu\text{m}$ , preferiblemente 5 a 50  $\mu\text{m}$ .

También se pueden usar molinos coloides, máquina de dispersión ultrasónica (máquina pulverizadora) o máquina de dispersión de emulsificación por chorro a alta presión, sustancialmente bajo las mismas condiciones que se mencionaron arriba.

[0058]

La pulverización en el paso (B) puede realizarse bajo presión ordinaria (presión atmosférica) o presión adicional. A diferencia del Documento de Patente 3, no hay necesidad de usar vacío o condiciones de presión reducida. Bajo presión adicional, generalmente, el procedimiento de mezclado preferiblemente se lleva a cabo a una presión absoluta de cerca de 0 a 0.3 MPa.

[0059]

(C) Paso de someter la suspensión secundaria estéril a una segunda pulverización usando una máquina de dispersión de emulsificación por chorro a alta presión (por ejemplo, Homogeneizador de Alta Presión) para formar una suspensión final esterilizada

El tamaño de las partículas del aripiprazole se reduce a un nivel deseado por un segundo paso de pulverización. Algunos ejemplos de máquinas pulverizadoras usadas en el segundo paso de pulverización incluyen una máquina de dispersión de emulsificación por chorro a alta presión que procesa líquidos bajo alta presión. Una máquina de dispersión de emulsificación por chorro a alta

presión preferida es un homogeneizador de alta presión en el cual el líquido procesado por bomba presurizada se expulsa como un chorro a alta presión ajustando una válvula especialmente diseñada en una sección eyectora. Algunos modelos típicos de éste tipo

5 incluyen el EmulsiFlex (producido por Avestin) y homogeneizadores de alta presión producidos por APV, NIRO SOAVI, o Sanwa Machine Co., Inc. Otras máquinas de dispersión también pueden usarse, en las cuales los líquidos procesados son pasados a alta presión por orificios de varias formas dispuestos en una dirección tal que los

10 líquidos procesados colisionen entre sí. Algunos modelos típicos de éste tipo incluyen el Microfluidizer (producido por Microfluidics), Starburst (Sugino Machine Ltd.), y el Nanomizer (Yoshida Kikai Co., Ltd.), etc.

La presión de pulverización del homogeneizador de alta

15 presión es preferiblemente cerca de 300 a 1000 bares, más preferiblemente cerca de 300 a 600 bares. La temperatura de entrada del homogeneizador de alta presión puede seleccionarse de entre una amplia variedad, pero generalmente es cerca de 1 a 70°C, preferiblemente cerca de 5 a 40°C.

20 [0061]

Al llevar a cabo el segundo paso de pulverización bajo las anteriores condiciones, el tamaño promedio de las partículas del aripiprazole en la suspensión final se ajusta preferiblemente a cerca de 1 a 10  $\mu\text{m}$ , preferiblemente 1 a 5  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente

25 2 a 4  $\mu\text{m}$ , y mucho más preferiblemente 2 a 3  $\mu\text{m}$ . La suspensión de aripiprazole con un tamaño promedio de las partículas de 2 a 3  $\mu\text{m}$  es útil porque tiene un excelente perfil de absorción y no experimenta sedimentación durante el proceso de manufactura.

El segundo paso de pulverización del paso (C) puede llevarse

30 a cabo pasando la suspensión por un homogeneizador de alta presión varias veces. En dicho caso, se pueden emplear el método de paso discreto y el método de recirculación, dando resultados similares (véase Ejemplos 1-5 y Ejemplo 6 descritos más adelante). Los dos sistemas también se pueden combinar (véase Ejemplo 7, descritos

35 más adelante).

El método de paso discreto se refiere específicamente a un método en el cual una suspensión se procesa pasando partes de la suspensión a través de, por ejemplo, un homogeneizador de alta presión hasta que todas las partes de la misma sean procesadas

40 mientras que se recupera la suspensión procesada. Cuando la

39

suspensión sea procesada varias veces mediante el método de paso discreto, la suspensión recuperada se procesa pasando partes de la suspensión recuperada por un homogeneizador de alta presión hasta que todas las partes de la misma sean procesadas mientras que se recupera la suspensión procesada, y este proceso se repite.

El método de recirculación se refiere específicamente a un método en el cual un tanque o recipiente que contiene una suspensión, conectado a la entrada de, por ejemplo, un homogeneizador de alta presión, también está conectado a la salida del homogeneizador mediante una línea de reciclado, y la suspensión en el tanque o recipiente se procesa continuamente por el homogeneizador, sin que sea recuperada, para que la suspensión procesada sea reciclada mediante la línea de reciclado al tanque o recipiente en donde se mezcla con suspensión no procesada, y la mezcla se pasa continuamente por el homogeneizador, y así la suspensión se procesa con recirculación.

[0063]

La pulverización en el paso (C) no requiere vacío o condiciones de presión reducida, a diferencia del Documento de Patente 3.

Cuando un homogeneizador de alta presión se usa tanto en el primer y segundo paso de pulverización, pasos (B) y (C) del método de producción que comprende los pasos (A) a (C) antes mencionados de la invención preferiblemente se llevan a cabo como se muestra en los siguientes pasos (BB) y (CC), respectivamente.

[0067]

Paso (BB)

El paso (BB) de la invención es un primer paso de pulverización en el cual la suspensión primaria esterilizada que se obtuvo en el paso (A) se pulveriza usando un homogeneizador de alta presión a una presión de pulverización de 50 a 200 bares, preferiblemente 70 a 150 bares, para obtener una suspensión secundaria. Se determinó que cuando se adopta este paso, se soluciona el problema de taponamiento mencionado antes.

[0068]

En otras palabras, el uso del homogeneizador de alta presión a una presión de pulverización dentro del rango de 50 a 200 bares, preferiblemente 70 a 150 bares, evita el taponamiento de la ruta de flujo del homogeneizador de alta presión.

La temperatura de entrada del homogeneizador de alta presión

39

puede seleccionarse de entre una amplia variedad, pero generalmente es cerca de 1 a 50°C, preferiblemente cerca de 5 a 40°C.

[0069]

5 De esta manera se obtiene una suspensión secundaria estéril.

[0070]

Paso (CC)

El paso (CC) de la invención es un segundo paso de pulverización en el cual la suspensión secundaria estéril obtenida en el paso (BB) se pulveriza usando un homogeneizador de alta presión a una presión de pulverización de 200 a 1000 bares para obtener una suspensión final esterilizada. Este paso proporciona una suspensión de aripiprazole que tiene el tamaño promedio de las partículas deseado de 1 a 10 µm, preferiblemente 1 a 5 µm, más preferiblemente 2 a 4 µm, mucho más preferiblemente cerca de 2.5 µm.

15

[0071]

En el paso (CC), la presión de pulverización del homogeneizador de alta presión debe incrementarse, en comparación con la presión de la pulverización en el paso (BB). Generalmente, la presión de la pulverización en el paso (CC) se hace preferiblemente más alta que en el paso (BB) en cerca de 100 a 900 bares, particularmente cerca de 200 a 500 bares.

20

[0072]

La presión de pulverización preferida para el homogeneizador de alta presión en el paso (CC) es de 200 a 1000 bares, particularmente cerca de 300 a 600 bares.

25

Así mismo, cuando la pulverización se lleva a cabo varias veces en el paso (CC), la presión de la pulverización puede incrementarse en pasos dentro del rango de 200 a 1000 bares. En este caso, la presión final es preferiblemente cerca de 300 a 1000 bares, más preferiblemente cerca de 300 a 600 bares.

30

[0073]

La temperatura de entrada del homogeneizador de alta presión se selecciona adecuadamente de entre un amplio rango, pero generalmente es cerca de 1 a 50°C, preferiblemente cerca de 5 a 40°C.

35

[0074]

El segundo paso de pulverización del paso (CC) puede llevarse a cabo pasando la suspensión por un homogeneizador de

40

alta presión varias veces. Puede emplearse el método de paso discreto y un método de recirculación antes mencionado, dando resultados similares. Los dos métodos pueden combinarse.

[0075]

- 5 La pulverización en el paso (CC) no requiere vacío o condiciones de presión reducida, a diferencia del Documento de Patente 3.

En la invención, es posible realizar limpieza y esterilización de las superficies expuestas a líquidos para las máquinas usadas en la invención, tal como una máquina pulverizadora de alta cizalladura, una máquina de dispersión que aplica una fuerza de corte al material que se va a procesar, un molino coloide, una máquina de dispersión ultrasónica, y una máquina de dispersión de emulsificación por chorro a alta presión, al llevar a cabo limpieza-in-situ (CIP) y esterilización-in-situ (SIP). La esterilización en línea también es posible. La CIP puede llevarse a cabo usando agua, agua caliente, agua alcalina, agua ácida, o un solvente orgánico, con la adición opcional de uno o más agentes limpiadores usados convencionales, tales como detergents alcalinos, detergents neutros y detergents ácidos. La SIP puede llevarse a cabo usando vapor puro, agua caliente a alta presión, etc.

Así, se obtiene una suspensión de aripiprazole esterilizado en donde el aripiprazole tiene un tamaño promedio de partículas de 1 a 10  $\mu\text{m}$  mediante pulverización aséptica, en el paso (b), una suspensión primaria estéril de aripiprazole producida en el paso (a) usando una máquina pulverizadora de alta cizalladura (como el homomixer de alta cizalladura), una máquina de dispersión que aplica una fuerza de corte al material que se va a procesar, un molino coloide, una máquina de dispersión ultrasónica, o una máquina de dispersión de emulsificación por chorro a alta presión (tal como un homogeneizador de alta presión), cuyas superficies expuestas a líquidos han sido esterilizadas, para formar una suspensión secundaria estéril, y pulverizando asépticamente la suspensión secundaria estéril resultante en el paso (c) usando una máquina de dispersión de emulsificación por chorro a alta presión (tal como un homogeneizador de alta presión), cuyas superficies expuestas a líquidos han sido esterilizadas.

[0076]

- 40 Suspensión acuosa de aripiprazole
- 41

El aripiprazole en la suspensión acuosa de aripiprazole producido por el método de producción de la invención, tiene un tamaño promedio de partículas de 1 a 10  $\mu\text{m}$ , preferiblemente 1 a 5  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente 2 a 4  $\mu\text{m}$ , mucho más preferiblemente cerca de 2 a 3  $\mu\text{m}$ .  
[0077]

De acuerdo con el método de producción de la invención, no importa cuán grande sea el tamaño promedio de las partículas de aripiprazole en cantidad, el tamaño promedio de las partículas de aripiprazole en la suspensión finalmente obtenida se controla dentro del anterior rango. Por lo tanto, el método tiene grandes ventajas: existen pocas restricciones en la producción de polvo estéril en cantidad; cuando se usa polvo en cantidad con un tamaño de partícula grande, rara vez ocurre la insuflación por burbujas durante la preparación de la suspensión, y el proceso de remoción de espuma es más sencillo; no hay necesidad de presión reducida, y la posibilidad de contaminación por aire externo se reduce considerablemente.

De acuerdo con el método de producción de la invención, puede producirse una suspensión final homogénea libre de partículas gruesas de aripiprazole, y por lo tanto, la suspensión final obtenida (en otras palabras, la suspensión deseada de aripiprazole) puede filtrarse para remover sustancias extrañas, si así se desea. El filtro a ser usado tiene un tamaño de poro de forma que el filtro tenga una graduación nominal de filtración de 10 a 225  $\mu\text{m}$ , preferiblemente 20 a 70  $\mu\text{m}$ . Por lo tanto, el método de producción de la invención puede además comprender el paso de filtrar la suspensión final obtenida en el paso (c) con un filtro que tiene una graduación nominal de filtración de 10 a 225  $\mu\text{m}$ .  
[0078]

La suspensión final resultante (en otras palabras, la suspensión deseada de aripiprazole) preferiblemente tiene una concentración de aripiprazole de cerca de 10 a 400 mg/ml, más preferiblemente cerca de 50 a 250 mg/ml, mucho más preferiblemente 100 mg/ml.  
[0079]

La suspensión obtenida de aripiprazole esterilizado mediante el método de producción de la invención se administra, por ejemplo, intramuscularmente y subcutáneamente, como formulación para inyección.

Método para producir una formulación liofilizada

La suspensión de aripiprazole esterilizado obtenida mediante el método antes mencionado puede liofilizarse para producir una formulación liofilizada.

5 Más específicamente, la suspensión final de aripiprazole puede liofilizarse en una formulación liofilizada de una forma polimórfica deseada (un anhidrido, Hidrato A, o una mezcla de los mismos). Para obtener una formulación liofilizada de Hidrato de Aripiprazole A, se usa un monohidrato o Hidrato A como  
10 aripiprazole en cantidad, y el Hidrato, se somete una suspensión obtenida por el método de la invención al siguiente ciclo de liofilización.

El ciclo de liofilización comprende enfriar la suspensión a una temperatura de  $-20^{\circ}\text{C}$  a  $-55^{\circ}\text{C}$  a una tasa de enfriamiento  
15 adecuada para congelar la suspensión, y realizar un paso de secado a una temperatura menor de cerca de  $0^{\circ}\text{C}$  (preferiblemente cerca de  $0^{\circ}\text{C}$  a  $-15^{\circ}\text{C}$ ) bajo un vacío adecuado (por ejemplo cerca de 1 a 100 Pa) y durante un tiempo adecuado (por ejemplo hasta que se obtenga la formulación liofilizada; normalmente durante 10 a 100 horas).

20 Si se desea una formulación liofilizada que contiene aripiprazole en forma anhidrida, se usa aripiprazole en forma de un monohidrato o cristales anhidridos como el aripiprazole en cantidad, y la suspensión obtenida por el método de la invención se somete al siguiente ciclo de liofilización. El ciclo de  
25 liofilización comprende tres pasos (congelamiento, primer secado, segundo secado). Específicamente, el ciclo de liofilización comprende enfriar la suspensión a una temperatura de  $-20^{\circ}\text{C}$  a  $-55^{\circ}\text{C}$  a una tasa de enfriamiento adecuada para congelar la suspensión; realizar un primer secado a una temperatura menor a cerca de  $0^{\circ}\text{C}$   
30 (preferiblemente cerca de  $0^{\circ}\text{C}$  a  $-20^{\circ}\text{C}$ ) bajo un vacío adecuado (por ejemplo cerca de 1 a 100 Pa) y durante un tiempo adecuado (normalmente por cerca de 10 a 100 horas); y realizar un segundo secado a una temperatura por encima de cerca de  $0^{\circ}\text{C}$  (preferiblemente  $0^{\circ}\text{C}$  a  $60^{\circ}\text{C}$ ) bajo un vacío adecuado (por ejemplo  
35 cerca de 0.1 a 20 Pa) y durante un tiempo adecuado (por ejemplo hasta que se obtenga la formulación liofilizada; normalmente por cerca de 10 a 100 horas).

La formulación liofilizada así producida can puede reconstruirse fácilmente en una suspensión de aripiprazole deseada  
40 usando agua para inyección inmediatamente antes de la

administración. Por lo tanto, la formulación liofilizada es útil como una formulación preparada inmediatamente antes de usar. Incluso mediante un método de reconstitución tan simple como agregar agua para inyección a la formulación y agitar la mezcla a  
5 mano, se puede obtener una suspensión homogénea de aripiprazole.

#### EJEMPLOS

[0080]

Abajo se proporcionan algunos ejemplos para describir la  
10 presente invención en más detalle.

[0081]

En cada ejemplo, el tamaño promedio de las partículas es el diámetro promedio del volumen medido con un analizador de difracción del tamaño de partículas por dispersión de luz láser  
15 (LLS) (analizador de difracción del tamaño de partículas por dispersión láser SALD-3000J, Shimadzu Corp.). Los términos "10% de diámetro", "50% de diámetro", y "90% de diámetro" se refieren, en la distribución del tamaño de las partículas, al diámetro de la partícula en el punto en donde la curva de distribución  
20 integración (%) se cruza con el valor 10% del valor integrado, el diámetro de partícula del punto en la intersección con el valor 50%, y el diámetro de partícula del punto en la intersección con el valor 90%, respectivamente. Las condiciones de medición son las siguientes. Medio: agua; índice refractivo: 2.00 a 0.20i; celda:  
25 celda de flujo.

En cada ejemplo, ambos pasos de preparar un vehículo y combinar aripiprazole en cantidad y el vehículo para formar una suspensión primaria se llevaron a cabo a temperatura ambiente (20 a 30°C), a menos que se especifique lo contrario. El primer paso  
30 de pulverización para pulverizar la suspensión primaria se llevó a cabo a 20 a 45°C, a menos que se especifique lo contrario.

El homogeneizador de alta presión usado en cada ejemplo un homogeneizador de alta presión disponible comercialmente (nombre comercial "PANDA 2K Type", manufacturado por NIRO SOAVI).

35 [0082]

#### Ejemplo 1

(a) Se disolvieron en agua purificada celulosa de carboximetilo de sodio (18.30 g), 91.52 g de mannitol, y 1.63 g de monohidrato de fosfato de sodio dihidrógeno. El peso total fue  
40 2059.2 g. La solución fue ajustada a pH 7.0 con una solución

acuosa de hidróxido de sodio de 1 mol/L, y filtrada mediante un filtro de 0.2  $\mu\text{m}$ .

[0083]

En el filtrado resultante (1872 g), el monohidrato de aripiprazole en cantidad producido por cristalización por lote (208 g; tamaño promedio de las partículas del polvo en cantidad = 258  $\mu\text{m}$ ; 10% de diámetro = 99  $\mu\text{m}$ ; 50% de diámetro = 280  $\mu\text{m}$ ; 90% de diámetro = 609  $\mu\text{m}$ ) se dispersó para formar una suspensión primaria.

[0084]

El procedimiento de dispersión para preparar la suspensión primaria se realizó usando un Motor Tres-Uno (Three-One Motor producido por HEIDON) para batir con aspas de 100mm de diámetro a cerca de 200 a 400 rpm. (Lo mismo aplica para los siguientes ejemplos, a menos que se indique lo contrario.)

[0085]

(b) La suspensión primaria se pulverizó con un homomixer de alta cizalladura (nombre comercial: "Clearmix (CLM-1.5S)", producido por M Technique Co., Ltd.) a 18000 rpm durante 7.5 minutos por litro. Como resultado, se obtuvo una suspensión secundaria.

[0086]

(c) La suspensión secundaria obtenida fue enfriada o calentada para mantener la temperatura de entrada a cerca de 10°C, cerca de 20°C, cerca de 40°C, y cerca de 60°C. La suspensión se pulverizó pasándose 10 veces por un homogeneizador de alta presión a 600 bares mediante el método de paso discreto.

[0087]

El tamaño promedio de las partículas de las suspensiones pulverizadas una vez y pulverizadas 10 veces fue medido con un analizador de la distribución del tamaño de las partículas (SALD-3000J, Shimadzu Corp.). Los resultados se muestran abajo.

[0088]

Tabla 1

| Número de Veces Pulverizado | Tamaño Promedio de Partículas ( $\mu\text{m}$ ) |      |      |      |
|-----------------------------|-------------------------------------------------|------|------|------|
|                             | 10°C                                            | 20°C | 40°C | 60°C |
| 1                           | 5.1                                             | 5.0  | 4.5  | 4.9  |
| 10                          | 1.8                                             | 1.9  | 2.3  | 3.9  |

[0089]

La Tabla 1 muestra lo siguiente:

(i) Aún cuando se usó el monohidrato de aripiprazole en

cantidad producido por cristalización por lote, pasando la suspensión una vez por un homogeneizador de alta presión a 600 bares a una temperatura de entrada de 10 a 60°C en la segunda pulverización (paso (c)) permitió la preparación de una suspensión de aripiprazole con un tamaño promedio de las partículas de 1 a 10  $\mu\text{m}$ .

(ii) Pasar la suspensión 10 veces por un homogeneizador de alta presión a 600 bares a una temperatura de entrada de 10 a 60°C en la segunda pulverización (paso (c)) permitió la preparación de una suspensión de aripiprazole con un tamaño promedio de partícula de cerca de 2 a 4  $\mu\text{m}$ .

(iii) Pasar la suspensión 10 veces por un homogeneizador de alta presión a 600 bares a una temperatura de entrada de 10 a 40°C en la segunda pulverización (paso (c)) permitió la preparación de una suspensión de aripiprazole con un tamaño promedio de partícula de cerca de 2 a 3  $\mu\text{m}$ .

[0090]

Esto muestra que una suspensión con el tamaño promedio de las partículas deseado (1-10  $\mu\text{m}$ , preferiblemente 1-5  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente 2 a 4  $\mu\text{m}$ ) se obtiene incluso mediante el uso de polvo en cantidad con un gran tamaño promedio de partículas, el cual es uno de los efectos de la presente invención.

Los mismos resultados antes mencionados se obtienen incluso usando aripiprazole esterilizado en cantidad y un vehículo estéril. Lo mismo aplica para los siguientes ejemplos.

[0091]

#### Ejemplo 2

Celulosa de carboximetilo de sodio (45.76 g), 228.80 g de mannitol, y 4.07 g de monohidrato de fosfato de sodio dihidrógeno se disolvieron en agua purificada. El peso total fue 5148 g. La solución fue ajustada a pH 7.0 con una solución acuosa de hidróxido de sodio de 1 mol/L, y filtrada mediante un filtro de 0.2  $\mu\text{m}$ .

[0092]

En el filtrado resultante (1872 g), el monohidrato de aripiprazole en cantidad producido por cristalización por lote (208 g; tamaño promedio de las partículas del polvo en cantidad = 239  $\mu\text{m}$ ; 10% de diámetro = 99  $\mu\text{m}$ ; 50% de diámetro = 276  $\mu\text{m}$ ; 90% de diámetro = 632  $\mu\text{m}$ ) se dispersó para formar una suspensión primaria.

[0093]

La suspensión primaria se pulverizó con Clearmix (CLM-1.5S) a 18000 rpm durante 7.5 minutos por litro. Como resultado, se obtuvo una suspensión secundaria.

[0094]

5 La suspensión secundaria obtenida se enfrió para mantener la temperatura de entrada a cerca de 20°C, y se pulverizó pasándose 10 veces por un homogeneizador de alta presión a 300 bares, 600 bares, y 1000 bares mediante el método de paso discreto. El tamaño promedio de las partículas de las suspensiones pulverizadas una vez y pulverizadas 10 veces fue medido con un analizador de la distribución del tamaño de las partículas (SALD-3000J, Shimadzu Corp.). Los resultados se muestran abajo.

[0095]

Tabla 2

| Número de Veces Pulverizado | Tamaño Promedio de Partículas (µm) |           |            |
|-----------------------------|------------------------------------|-----------|------------|
|                             | 300 bares                          | 600 bares | 1000 bares |
| 1                           | 5.7                                | 4.5       | 4.3        |
| 10                          | 2.6                                | 1.9       | 2.5        |

15 [0096]

La Tabla 2 indica lo siguiente:

(i) Aún cuando se usó el monohidrato de aripiprazole en cantidad producido por cristalización por lote, pasar la suspensión una vez por un homogeneizador de alta presión de 300 a 1000 bares permitió la preparación de una suspensión de aripiprazole con un tamaño promedio de las partículas de 1 a 10 µm.

(ii) Pasar la suspensión 10 veces por un homogeneizador de alta presión a entre 300 a 1000 bares permitió la preparación de una suspensión de aripiprazole con un tamaño promedio de las partículas de 2 a 3 µm.

(iii) La preparación de una suspensión de aripiprazole con un tamaño promedio de las partículas de 2 a 3 µm también es posible a 1000 bares. Sin embargo, la suspensión deseada de aripiprazole puede obtenerse eficientemente a 300 a 600 bares.

30 [0097]

Ejemplo 3

35 Celulosa de carboximetilo de sodio (45.76 g), 228.80 g de mannitol, y 4.07 g de monohidrato de fosfato de sodio dihidrógeno se disolvieron en agua purificada. El peso total fue 5148 g. La solución fue ajustada a pH 7.0 con una solución de hidróxido de sodio de 1 mol/L y filtrada mediante un filtro de 0.2 µm. Se

usaron dos clases de celulosa de carboximetilo de sodio con una viscosidad de 93 cps (4% de solución acuosa, 25°C) y 187 cps (4% solución acuosa, 25°C).

[0098]

5           En el filtrado resultante (1872 g), el monohidrato de aripiprazole en cantidad producido por cristalización por lote (208 g; el tamaño promedio de las partículas del polvo en cantidad usado para estudiar la celulosa de carboximetilo de sodio con una viscosidad de 93 cps = 258  $\mu$ m; 10% de diámetro = 99  $\mu$ m; 50% de diámetro = 280  $\mu$ m; 90% de diámetro = 609  $\mu$ m; el tamaño promedio de las partículas del polvo en cantidad usado para estudiar la celulosa de carboximetilo de sodio con una viscosidad de 187 cps = 239  $\mu$ m; 10% de diámetro = 99  $\mu$ m; 50% de diámetro = 276  $\mu$ m; 90% de diámetro = 632  $\mu$ m) se dispersó para formar suspensiones primarias.

15       [0099]

Cada una de las suspensiones primarias se pulverizó con Clearmix (CLM-1.5S) a 18000 rpm durante 7.5 minutos por litro. Como resultado, se obtuvieron suspensiones secundarias.

[0100]

20           Las suspensiones secundarias obtenidas se enfriaron para mantener la temperatura de entrada a cerca de 20°C, y se pulverizó pasándose 10 veces por un homogeneizador de alta presión a 600 bares mediante el método de paso discreto. El tamaño promedio de las partículas de las suspensiones pulverizadas una vez y pulverizadas 10 veces fue medido con un analizador de la distribución del tamaño de las partículas (SALD-3000J, Shimadzu Corp.). Los resultados se muestran abajo.

25       [0101]

Tabla 3

| Número de Veces Pulverizado | Tamaño Promedio de Partículas ( $\mu$ m)            |         |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------|---------|
|                             | Viscosidad de la celulosa de carboximetilo de sodio |         |
|                             | 93 cps                                              | 187 cps |
| 1                           | 5.0                                                 | 4.5     |
| 10                          | 1.9                                                 | 1.9     |

30       [0102]

La Tabla 3 indica que la diferencia en la viscosidad de CMCNa no afecta la pulverización.

[0103]

Ejemplo 4

Celulosa de carboximetilo de sodio (33.28 g), 166.40 g de mannitol, y 2.96 g de monohidrato de fosfato de sodio dihidrógeno se disolvieron en agua purificada. El peso total fue 3744 g. La solución fue ajustada a pH 7.0 con una solución acuosa de hidróxido de sodio de 1 mol/L y filtrada mediante un filtro de 0.2  $\mu\text{m}$ .

En el filtrado resultante (1872 g), el monohidrato de aripiprazole en cantidad producido por cristalización por lote (208 g; tamaño promedio de las partículas del polvo en cantidad = 386  $\mu\text{m}$ ; 10% de diámetro = 118  $\mu\text{m}$ ; 50% de diámetro = 356  $\mu\text{m}$ ; 90% de diámetro = 1640  $\mu\text{m}$ ) se dispersó para formar una suspensión primaria. El procedimiento de dispersión para preparar la suspensión primaria se realizó usando un Motor Tres-Uno (producido por HEIDON) para batir con aspas de 50 mm de diámetro a cerca de 700 a 800 rpm.

[0104]

La suspensión primaria se pulverizó con Clearmix (CLM-1.5S) a 18000 rpm durante 7.5 minutos por litro. Como resultado, se obtuvo una suspensión secundaria.

[0105]

Sin control de temperatura, la suspensión secundaria obtenida se pulverizó pasándose 10 veces por un homogeneizador de alta presión a 600 bares mediante el método de paso discreto. El tamaño promedio de las partículas de las suspensiones pulverizadas una vez y pulverizadas 10 veces fue medido con un analizador de la distribución del tamaño de las partículas (SALD-3000J, Shimadzu Corp.). Los resultados se muestran abajo.

[0106]

Tabla 4

| Número de Veces Pulverizado | Tamaño Promedio de Partículas ( $\mu\text{m}$ ) |
|-----------------------------|-------------------------------------------------|
| 1                           | 5.0                                             |
| 10                          | 3.0                                             |

[0107]

La Tabla 4 muestra que aun sin controlar la temperatura de entrada, puede prepararse una suspensión de aripiprazole con un tamaño promedio de partícula de cerca de 3 a 5  $\mu\text{m}$ . Cuando se controla la temperatura de entrada, puede obtenerse una suspensión de aripiprazole con un tamaño promedio de las partículas de menos

de 3 micrones (véase Ejemplos 1 y 2).

[0108]

Ejemplo 5

5 Celulosa de carboximetilo de sodio (45.76 g), 228.80 g de mannitol, y 4.07 g de monohidrato de fosfato de sodio dihidrógeno se disolvieron en agua purificada. El peso total fue 5148 g. Para la preparación se usó celulosa de carboximetilo de sodio con una viscosidad de 93 cps (4% solución acuosa, 25°C) y 187 cps (4% solución acuosa, 25°C). La solución fue ajustada a pH 7.0 con una  
10 solución de hidróxido de sodio de 1 mol/L y filtrada mediante un filtro 0.2 µm.

[0109]

En el filtrado resultante (1872 g), el monohidrato de aripiprazole en cantidad producido por cristalización por lote  
15 (208 g; tamaño promedio de las partículas del polvo en cantidad = 239 µm; 10% de diámetro = 99 µm; 50% de diámetro = 276 µm; 90% de diámetro = 632 µm) se dispersó para formar suspensión primarias.

[0110]

Las suspensiones primarias fueron pulverizadas con Clearmix  
20 (CLM-1.5S) a 18000 rpm durante 7.5 minutos por litro. Como resultado, se obtuvieron suspensiones secundarias.

[0111]

Las suspensiones secundarias obtenidas se enfriaron para mantener la temperatura de entrada a cerca de 20°C, y se pulverizó  
25 pasándose 10 veces por un homogeneizador de alta presión a 300 bares mediante el método de paso discreto.

[0112]

El tamaño promedio de las partículas de las suspensiones pulverizadas una vez y pulverizadas 10 veces fue medido con un  
30 analizador de la distribución del tamaño de las partículas (SALD-3000J, Shimadzu Corp.). Los resultados se muestran abajo.

[0113]

Tabla 5

| Número de Veces Pulverizado | Tamaño Promedio de Partículas (µm)                  |         |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------|---------|
|                             | Viscosidad de la celulosa de carboximetilo de sodio |         |
|                             | 93 cps                                              | 187 cps |
| 1                           | 5.3                                                 | 5.7     |
| 10                          | 2.5                                                 | 2.6     |

[0114]

La Tabla 5 revela que en el segundo paso de pulverización, aunque la presión de pulverización del homogeneizador de alta presión es 300 bares, la diferencia en viscosidad CMCNa no afecta la pulverización, como en Ejemplo 3.

5 [0115]

Ejemplo 6

10 Celulosa de carboximetilo de sodio (183 g), 915 g de mannitol, y 16.3 g de monohidrato de fosfato de sodio dihidrógeno se disolvieron en agua purificada. El peso total fue 20592 g. La solución fue ajustada a pH 7.0 con una solución acuosa de hidróxido de sodio de 1 mol/L y filtrada mediante un filtro de 0.2 µm.

[0116]

15 En el filtrado resultante (18720 g), el monohidrato de aripiprazole en cantidad producido por cristalización por lote (2080 g; tamaño promedio de las partículas del polvo en cantidad = 246 µm; 10% de diámetro = 103 µm; 50% de diámetro = 260 µm; 90% de diámetro = 548 µm) se dispersó para formar una suspensión primaria.

[0117]

20 La suspensión primaria se pulverizó con Clearmix (CLM-9S) a 5700 rpm durante 2.1 minutos por litro. Como resultado, se obtuvo una suspensión secundaria.

[0118]

25 La suspensión secundaria obtenida (500 mL) se recirculó por un homogeneizador de alta presión, y se enfrió en la salida del homogeneizador de alta presión para ajustar la temperatura de entrada a cerca de 15°C a cerca de 25°C. La suspensión se pulverizó durante 32.5 minutos a una presión de pulverización de 500 bares, mientras se descargaba del homogeneizador de alta presión a una tasa de 155 mL/min.

30 [0119]

El tamaño promedio de las partículas de las suspensiones pulverizadas por 3.25 minutos y 32.5 minutos fue medido con un analizador de la distribución del tamaño de las partículas (SALD-35 3000J, Shimadzu Corp.). Los resultados se muestran abajo.

[0120]

Tabla 6

| Tiempo de Pulverización<br>(Minutos) | Tamaño Promedio de<br>Partículas<br>(µm) |
|--------------------------------------|------------------------------------------|
|--------------------------------------|------------------------------------------|

|      |     |
|------|-----|
| 3.25 | 3.5 |
| 32.5 | 1.7 |

[0121]

La Tabla 6 muestra que la pulverización deseada también es posible por el método de recirculación, como la pulverización mediante el método de paso discreto que se usó en los Ejemplos 1 a 5. Adicionalmente, se observa que aún cuando la pulverización por el método de recirculación se realiza repetidamente durante un largo tiempo, el tamaño promedio de las partículas no baja de 1  $\mu\text{m}$ .

[0122]

#### Ejemplo 7

10 Celulosa de carboximetilo de sodio (45.76 g), 228.80 g de manitol, y 4.07 g de monohidrato de fosfato de sodio dihidrógeno se disolvieron en agua purificada. El peso total fue 5148 g. La solución fue ajustada a pH 7.0 con una solución acuosa de hidróxido de sodio de 1 mol/L y filtrada mediante un filtro de 0.2  $\mu\text{m}$ .

[0123]

En el filtrado resultante (1872 g), el monohidrato de aripiprazole en cantidad producido por cristalización por lote (208 g; tamaño promedio de las partículas del polvo en cantidad = 20 256  $\mu\text{m}$ ; 10% de diámetro = 109  $\mu\text{m}$ ; 50% de diámetro = 272  $\mu\text{m}$ ; 90% de diámetro = 566  $\mu\text{m}$ ) se dispersó para formar una suspensión primaria.

[0124]

La suspensión primaria se pulverizó usando Clearmix (CLM-1.5S) a 18000 rpm durante 7.5 minutos por litro. Como resultado, 25 se obtuvo una suspensión secundaria.

[0125]

La suspensión secundaria obtenida (500mL) se enfrió para mantener la temperatura de entrada a cerca de 20°C, y se pulverizó pasándose cuatro veces por un homogeneizador de alta presión a 500 30 bares. Posteriormente, la suspensión fue circulada por un homogeneizador de alta presión, y se enfrió en la salida del homogeneizador de alta presión para ajustar la temperatura de entrada a cerca de 20°C. La suspensión se pulverizó aún más por el método de recirculación por 42 minutos a una presión de 35 pulverización de 500 bares, mientras se descargaba a una tasa de 155 mL/min.

[0126]

El tamaño promedio de las partículas de las suspensiones pulverizadas una vez, pulverizadas cuatro veces mediante el método de paso discreto, y pulverizadas cuatro veces mediante el método de paso discreto y pulverizadas aún más por 42 minutos por el método de recirculación, fue medido con un analizador de la distribución del tamaño de las partículas (SALD-3000J, Shimadzu Corp.). Los resultados se muestran abajo.

[0127]

Tabla 7

| Número de Veces Pulverizado, o Tiempo de Pulverización               | Tamaño Promedio de Partículas (µm) |
|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| 1                                                                    | 4.0                                |
| 4                                                                    | 2.6                                |
| 42 Minutos después de la Pulverización de Cuatro Veces <sup>1)</sup> | 1.6                                |

<sup>1)</sup> La suspensión se pulverizó cuatro veces mediante el método de paso discreto y se pulverizó aún más por 42 minutos por el método de recirculación.

10 [0128]

La Tabla 7 muestra que el método de paso discreto puede combinarse con el método de recirculación. Además, aún cuando la pulverización por recirculación se realiza repetidamente durante un largo tiempo, el tamaño promedio de las partículas no baja de 1 µm.

[0129]

Ejemplo 8

Celulosa de carboximetilo de sodio (450 g), 2250 g de mannitol, 40 g de monohidrato de fosfato de sodio dihidrógeno, y 160 g de una solución acuosa de hidróxido de sodio de 1 mol/L se disolvieron en agua purificada. El peso total fue 50625 g. La solución se filtro mediante un filtro de 0.2 µm. En el filtrado (748.8 g), el monohidrato de aripiprazole en cantidad producido por cristalización por lote (83.2 g; tamaño promedio de las partículas del polvo en cantidad = 256 µm; 10% de diámetro = 109 µm; 50% de diámetro = 272 µm; 90% de diámetro = 566 µm) se dispersó para formar una suspensión primaria.

[0130]

La suspensión primaria se pulverizó con una máquina de dispersión que aplica una fuerza de corte al material que se va a

procesar (nombre comercial: "T-50 Basic", producido por IKA Japan, Inc.) usando un eje de transmisión disponible bajo el nombre genérico de generador impulsor (nombre comercial: "S50N-G45G", producido por IKA Japan, Inc.) a 6400 rpm durante 7.5 minutos por litro. Como resultado, se obtuvo una suspensión secundaria.  
[0131]

La suspensión secundaria obtenida se enfrió para mantener la temperatura de entrada a cerca de 20°C, y se pulverizó cinco veces en total pasándose por un homogeneizador de alta presión once a 300 bares y cuatro veces a 500 bares mediante el método de paso discreto. El tamaño promedio de las partículas de las suspensiones pulverizadas una vez y se pulverizó cinco veces fue medido con un analizador de la distribución del tamaño de las partículas (SALD-3000J, Shimadzu Corp.). Los resultados se muestran abajo.

[0132]

Tabla 8

| Número de Veces Pulverizado | Tamaño Promedio de Partículas (µm) |
|-----------------------------|------------------------------------|
| 1                           | 6.4                                |
| 5                           | 2.7                                |

[0133]

La Tabla 8 indica que puede usarse cualquier máquina pulverizadora para la primera pulverización siempre y cuando tenga algún grado de fuerza de cizalladura para pulverizar polvo en cantidad. No solo se puede usar el ya mencionado Homomixer de Alta Cizalladura (por ejemplo, Clearmix) sino también máquinas de dispersión (por ejemplo, "T-50 Basic", producido por IKA Japan, Inc.).

[0134]

Ejemplo 9

Celulosa de carboximetilo de sodio (450 g), 2250 g de mannitol, 40 g de monohidrato de fosfato de sodio dihidrógeno, y 160 g de una solución acuosa de hidróxido de sodio de 1 mol/L se disolvieron en agua purificada. El peso total fue 50625 g. La solución se filtro mediante un filtro de 0.2 µm. En el filtrado (748.8 g), el monohidrato de aripiprazole en cantidad producido por cristalización por lote (83.2 g; tamaño promedio de las partículas del polvo en cantidad = 256 µm; 10% de diámetro = 109

µm; 50% de diámetro = 272 µm; 90% de diámetro = 566 µm) se dispersó para formar una suspensión primaria.

[0135]

La suspensión primaria se enfrió para mantener la temperatura de entrada a cerca de 20°C, y se pulverizó seis veces en total mediante el método de paso discreto pasándose por un homogeneizador de alta presión una vez a 100 bares (primer paso de pulverización), y una vez a 300 bares y cuatro veces a 500 bares (segundo paso de pulverización). El tamaño promedio de las partículas de las suspensiones pulverizadas una vez, pulverizadas dos veces, y pulverizadas seis veces fue medido con un analizador de la distribución del tamaño de las partículas (SALD-3000J, Shimadzu Corp.). Los resultados se muestran abajo.

[0136]

15 Tabla 9

| Número de Veces Pulverizado | Tamaño Promedio de Partículas (µm) |
|-----------------------------|------------------------------------|
| 1                           | 18.6                               |
| 2                           | 4.7                                |
| 6                           | 2.4                                |

[0137]

La Tabla 9 muestra que incluso un homogeneizador de alta presión puede usarse para el primer paso de pulverización sin inducir taponamiento en la línea, si se usa una menor presión de pulverización.

[0138]

Ejemplo 10

Celulosa de carboximetilo de sodio (16.64 g), 83.20 g de mannitol, y 1.48 g de monohidrato de fosfato de sodio dihidrógeno se disolvieron en agua purificada. El peso total fue 3704 g. La solución fue ajustada a pH 7.0 con una solución acuosa de hidróxido de sodio de 1 mol/L y filtrada mediante un filtro de 0.2 µm.

[0139]

En el filtrado resultante (1852 g), el monohidrato de aripiprazole en cantidad producido por cristalización por lote (208 g; tamaño promedio de las partículas del polvo en cantidad = 238 µm; 10% de diámetro = 72 µm; 50% de diámetro = 274 µm; 90% de

diámetro = 811 µm) se dispersó para formar una suspensión primaria.  
[0140]

La suspensión primaria se pulverizó con Clearmix (CLM-1.5S) a 18000 rpm durante 7.5 minutos por litro. Como resultado, se  
5 obtuvo una suspensión secundaria.  
[0141]

Sin control de temperatura, la suspensión secundaria obtenida se pulverizó pasándose 10 veces por un homogeneizador de alta presión a 600 bares mediante el método de paso discreto. El  
10 tamaño promedio de las partículas de las suspensiones pulverizadas una vez y pulverizadas 10 veces fue medido con un analizador de la distribución del tamaño de las partículas (SALD-3000J, Shimadzu Corp.). Los resultados se muestran abajo.  
[0142]

15 Tabla 10

| Número de Veces Pulverizado | Tamaño Promedio de Partículas (µm) |
|-----------------------------|------------------------------------|
| 1                           | 4.5                                |
| 10                          | 3.4                                |

[0143]

La Tabla 10 indica que incluso sin controlar la temperatura de entrada, puede prepararse una suspensión de aripiprazole con un tamaño promedio de partícula de cerca de 3 a 5 µm. Cuando se  
20 controla la temperatura de entrada, se puede obtener una suspensión de aripiprazole con un tamaño promedio de las partículas de menos de 3 micrones (véase Ejemplo 11 a continuación).

[0144]

25 Ejemplo 11

Celulosa de carboximetilo de sodio (16.64 g), 83.20 g de manitol, y 1.48 g de monohidrato de fosfato de sodio dihidrógeno se disolvieron en agua purificada. El peso total fue 3704 g. La solución fue ajustada a pH 7.0 con una solución acuosa de  
30 hidróxido de sodio de 1 mol/L y filtrada mediante un filtro de 0.2 µm.

[0145]

En el filtrado resultante (1852 g), el monohidrato de aripiprazole en cantidad producido por cristalización por lote  
35 (208 g; tamaño promedio de las partículas del polvo en cantidad =

5A

238  $\mu\text{m}$ ; 10% de diámetro = 72  $\mu\text{m}$ ; 50% de diámetro = 274  $\mu\text{m}$ ; 90% de diámetro = 811  $\mu\text{m}$ ) se dispersó para formar una suspensión primaria.  
[0146]

La suspensión primaria se pulverizó con Clearmix (CLM-1.5S)  
5 a 18000 rpm durante 7.5 minutos por litro. Como resultado, se obtuvo una suspensión secundaria.  
[0147]

La suspensión secundaria obtenida se enfrió para mantener la temperatura de entrada a cerca de 20°C, y se pulverizó pasándose  
10 10 veces por un homogeneizador de alta presión a 600 bares mediante el método de paso discreto.  
[0148]

El tamaño promedio de las partículas de las suspensiones pulverizadas una vez y pulverizadas 10 veces fue medido con un  
15 analizador de la distribución del tamaño de las partículas (SALD-3000J, Shimadzu Corp.). Los resultados se muestran abajo.  
[0149]

Tabla 11

| Número de Veces Pulverizado | Tamaño Promedio de Partículas ( $\mu\text{m}$ ) |
|-----------------------------|-------------------------------------------------|
| 1                           | 4.6                                             |
| 10                          | 1.9                                             |

[0150]  
20 La Tabla 11 indica que aún cuando la concentración de CMCNa es baja como agente de suspensión, el primer paso permite la preparación de una suspensión con un tamaño promedio de las partículas de 1 a 5  $\mu\text{m}$ , y el paso de 10 veces permite la preparación de una suspensión con un tamaño promedio de las  
25 partículas de 2  $\mu\text{m}$ .  
[0151]

Ejemplo 12

Celulosa de carboximetilo de sodio (16.64 g), 83.20 g de manitol, y 1.48 g de monohidrato de fosfato de sodio dihidrógeno  
30 se disolvieron en agua purificada. El peso total fue 3704 g. La solución fue ajustada a pH 7.0 con una solución acuosa de hidróxido de sodio de 1 mol/L y filtrada mediante un filtro de 0.2  $\mu\text{m}$ .  
[0152]

35 En el filtrado resultante (1852 g), el monohidrato de

5A

aripiprazole en cantidad producido por cristalización por lote (208 g; tamaño promedio de las partículas del polvo en cantidad = 258  $\mu$ m; 10% de diámetro = 99  $\mu$ m; 50% de diámetro = 280  $\mu$ m; 90% de diámetro = 609  $\mu$ m) se dispersó para formar una suspensión primaria.

5 [0153]

La suspensión primaria se pulverizó con Clearmix (CLM-1.5S) a 18000 rpm durante 7.5 minutos por litro. Como resultado, se obtuvo una suspensión secundaria.

[0154]

10 La suspensión secundaria obtenida fue enfriada o calentada para mantener la temperatura de entrada a cerca de 10°C, cerca de 20°C, cerca de 40°C, y cerca de 60°C, y se pulverizó pasándose 10 veces por un homogeneizador de alta presión a 600 bares mediante el método de paso discreto. El tamaño promedio de las partículas de las suspensiones pulverizadas una vez y pulverizadas 10 veces fue medido con un analizador de la distribución del tamaño de las partículas (SALD-3000J, Shimadzu Corp.). Los resultados se muestran abajo.

15 [0155]

20 Tabla 12

| Número de Veces Pulverizado | Tamaño Promedio de Partículas ( $\mu$ m) |      |      |      |
|-----------------------------|------------------------------------------|------|------|------|
|                             | 10°C                                     | 20°C | 40°C | 60°C |
| 1                           | 4.6                                      | 4.4  | 4.5  | 4.7  |
| 10                          | 1.8                                      | 2.1  | 2.3  | 4.2  |

[0156]

La Tabla 12 indica lo siguiente:

(i) Aún cuando la concentración de CMCNa es baja, puede prepararse una suspensión con un tamaño promedio de las partículas de 1 a 5  $\mu$ m como en Ejemplo 1.

25 (ii) Aún cuando la concentración de CMCNa es baja, puede prepararse una suspensión con un tamaño promedio de las partículas de 2 a 3  $\mu$ m como en Ejemplo 1, ajustando la temperatura de entrada a 40°C o menos.

30 [0157]

Ejemplo 13

Celulosa de carboximetilo de sodio (8.32 g), 41.60 g de mannitol, y 0.74 g de monohidrato de fosfato de sodio dihidrógeno se disolvieron en agua purificada. El peso total fue 1852 g. La solución fue ajustada a pH 7.0 con una solución acuosa de

35

hidróxido de sodio de 1 mol/L y filtrada mediante un filtro de 0.2  $\mu\text{m}$ .

[0158]

En el filtrado obtenido (740.8 g), el monohidrato de aripiprazole en cantidad producido por cristalización por lote (83.2 g; tamaño promedio de las partículas del polvo en cantidad = 256  $\mu\text{m}$ ; 10% de diámetro = 99  $\mu\text{m}$ ; 50% de diámetro = 280  $\mu\text{m}$ ; 90% de diámetro = 609  $\mu\text{m}$ ) se dispersó para formar una suspensión primaria. El procedimiento de dispersión para preparar la suspensión primaria se realizó usando un Motor Tres-Uno (producido por HEIDON) para batir con aspas de 50 mm de diámetro a cerca de 300 a 500 rpm.

[0159]

La suspensión primaria se pulverizó con Clearmix (CLM-1.5S) a 18000 rpm durante 7.5 minutos por litro. Como resultado, se obtuvo una suspensión secundaria.

[0160]

La suspensión secundaria obtenida (450 mL) se circuló por un homogeneizador de alta presión, y se enfrió en la salida del homogeneizador de alta presión para ajustar la temperatura de entrada a cerca de 20°C.

[0161]

La suspensión se pulverizó por el método de recirculación durante 72.5 minutos a una presión de pulverización de 500 bares, mientras se descargaba del homogeneizador de alta presión a una tasa de 155 mL/min. El tamaño promedio de las partículas de las suspensiones pulverizadas por 14.5 minutos y se pulverizó durante 72.5 minutos fue medido con un analizador de la distribución del tamaño de las partículas (SALD-3000J, Shimadzu Corp.). Los resultados se muestran abajo.

[0162]

Tabla 13

| Tiempo de Pulverización (Minutos) | Tamaño Promedio de Partículas ( $\mu\text{m}$ ) |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------|
| 14.5                              | 2.2                                             |
| 72.5                              | 1.5                                             |

[0163]

La Tabla 13 muestra que aunque la concentración de CMCNa es baja, la pulverización deseada es posible por el método de

recirculación; adicionalmente, aún cuando la pulverización por recirculación se realiza repetidamente durante un largo tiempo, el tamaño promedio de las partículas no baja de 1  $\mu\text{m}$ .

#### Ejemplo 14

5 Cada una de las suspensiones de aripiprazole obtenido por el método mostrado en los Ejemplos 1 a 13 (2.5 mL) se vertió en un frasco de vidrio, y el frasco fue taponado parcialmente con un tapón de caucho. Los frascos fueron transferidos a un liofilizador y se liofilizaron bajo las siguientes condiciones:

10 (a) Congelamiento: Los frascos se enfriaron a  $-40^{\circ}\text{C}$  a  $1^{\circ}\text{C}/\text{min.}$ , y luego se mantuvieron a  $-40^{\circ}\text{C}$  durante 6 horas;

(b) Secado: La temperatura de la cámara se redujo a cerca de 13 Pa, y la temperatura del estante del liofilizador se incrementó a  $-5^{\circ}\text{C}$  a una tasa de  $0.3^{\circ}\text{C}/\text{min.}$ ; luego se continuó con el secado  
15 durante 55.5 horas mientras el grado de vacío se mantuvo a cerca de 13 Pa, y la temperatura del estante se mantuvo a cerca de  $-5^{\circ}\text{C}$ ;

(c) Los frascos se taponaron bajo presión atmosférica o vacío parcial usando nitrógeno o aire, y luego se retiraron del liofilizador; y

20 (d) Los frascos fueron sellados con sellos de aluminio.

El aripiprazole en cada una de las suspensiones de aripiprazole liofilizadas resultantes fue Hidrato A.

#### Ejemplo 15

25 Cada una de las suspensiones de aripiprazole obtenidas por el método mostrado en los Ejemplos 1 a 13 se vertió en un frasco de vidrio, y el frasco fue taponado parcialmente con un tapón de caucho. Los frascos fueron transferidos a un liofilizador y se liofilizaron bajo las siguientes condiciones:

30 (a) Congelamiento: Los frascos se enfriaron a  $-40^{\circ}\text{C}$  a  $1^{\circ}\text{C}/\text{min.}$ , y luego se mantuvieron a  $-40^{\circ}\text{C}$  durante 6 horas;

(b) Primer secado: La temperatura de la cámara se redujo a cerca de 13 Pa, y la temperatura del estante del liofilizador se incrementó a  $-5^{\circ}\text{C}$  a una tasa de  $0.3^{\circ}\text{C}/\text{min.}$ ; luego se continuó con el primer secado durante 55.5 horas mientras el grado de vacío se  
35 mantuvo a cerca de 13 Pa, y la temperatura del estante se mantuvo a cerca de  $-5^{\circ}\text{C}$ ;

(c) Segundo secado: La temperatura del estante se incrementó a  $25^{\circ}\text{C}$ , y el secado se continuó durante 24 horas mientras el grado de vacío se mantuvo a cerca de 13 Pa; la temperatura del estante  
40 luego se incrementó a  $50^{\circ}\text{C}$ , y el secado se continuó durante 24

## REIVINDICACIONES

1. Un método para producir una suspensión de aripiprazole que comprende los siguientes pasos:

5 (a) combinar aripiprazole en cantidad y un vehículo para formar una suspensión primaria;

(b) someter la suspensión primaria a una primera pulverización para formar una suspensión secundaria; y

10 (c) someter la suspensión secundaria a una segunda pulverización para formar una suspensión final.

2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde en la primera pulverización del paso (b), la suspensión secundaria se forma al pulverizar la suspensión primaria usando  
15 una máquina pulverizadora de alta cizalladura, una máquina de dispersión que aplica una fuerza de corte al material que se va a procesar, un molino coloide, una máquina de dispersión ultrasónica, o a máquina de dispersión de emulsificación por chorro a alta presión, y en la segunda pulverización del paso (c), la suspensión  
20 final se forma al pulverizar la suspensión secundaria usando una máquina de dispersión de emulsificación por chorro a alta presión.

3. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde en la primera pulverización del paso (b), la suspensión  
25 secundaria se forma al pulverizar la suspensión primaria usando una máquina pulverizadora de alta cizalladura o una máquina de dispersión que aplica una fuerza de corte al material que se va a procesar, y en la segunda pulverización del paso (c), la suspensión final se forma al pulverizar la suspensión secundaria  
30 usando un homogeneizador de alta presión.

4. El método de acuerdo con la reivindicación 3, en donde en el paso (c), el homogeneizador de alta presión se usa a una presión de pulverización de 300 a 1000 bares.  
35

5. El método de acuerdo con la reivindicación 3, en donde en el paso (c), el homogeneizador de alta presión se usa a una presión de pulverización de 300 a 600 bares.

40 6. El método de acuerdo con la reivindicación 3, en

donde en el paso (c), el homogeneizador de alta presión se usa a una temperatura de entrada de 1 a 70°C.

7. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde en la primera pulverización del paso (b), la suspensión secundaria se forma al pulverizar la suspensión primaria usando un homogeneizador de alta presión, y en la segunda pulverización del paso (c), la suspensión final se forma al pulverizar la suspensión secundaria usando un homogeneizador de alta presión.

10

8. El método de acuerdo con la reivindicación 7, en donde en la primera pulverización del paso (b), la suspensión secundaria se forma al pulverizar la suspensión primaria usando un homogeneizador de alta presión a una presión de pulverización de 50 a 200 bares, y en la segunda pulverización del paso (c), la suspensión final se forma al pulverizar la suspensión secundaria usando un homogeneizador de alta presión a una presión de pulverización de 200 a 1000 bares, en donde la diferencia entre la presión de pulverización del paso (b) y la presión de la pulverización en el paso (c) es de 100 a 900 bares.

9. El método de acuerdo con el ítem 8, en donde en el paso (b), la presión de pulverización del homogeneizador de alta presión está en el rango de 50 a 200 bares, y en el paso (c), la pulverización se lleva a cabo varias veces y la presión de la pulverización se eleva paso a paso dentro del rango de 200 a 1000 bares.

10. El método de acuerdo con la reivindicación 9, en donde en el paso (c), la presión de pulverización final del homogeneizador de alta presión es de 300 a 600 bares.

11. El método de acuerdo con la reivindicación 7, en donde en los pasos (b) y (c), el homogeneizador de alta presión se usa a una temperatura de entrada de 1 a 50°C.

12. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el vehículo contiene al menos un agente de suspensión seleccionado de entre el grupo compuesto por celulosa de carboximetilo, sales de celulosa de carboximetilo, celulosa de

69

hidroxipropil, celulosa de hidroxipropiletil, celulosa de hidroxipropilmetil y polivinil pirrolidona.

13. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en  
5 donde el aripiprazole en cantidad contiene partículas de aripiprazole con un tamaño de partículas de 100  $\mu\text{m}$  o más en una cantidad de 10% o más, y tiene un tamaño promedio de partículas de 20  $\mu\text{m}$  a 1000  $\mu\text{m}$ .

10 14. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el aripiprazole en cantidad tiene un tamaño promedio de partículas mayor a 100  $\mu\text{m}$ .

15 15. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el aripiprazole en cantidad tiene un tamaño promedio de partículas de 110  $\mu\text{m}$  a 1000  $\mu\text{m}$ .

20 16. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el aripiprazole en cantidad tiene un tamaño promedio de partículas de 200  $\mu\text{m}$  a 400  $\mu\text{m}$ .

25 17. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el aripiprazole en la suspensión de aripiprazole tiene un tamaño promedio de partículas de 1 a 10  $\mu\text{m}$ .

18. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el aripiprazole en la suspensión de aripiprazole tiene un tamaño promedio de partículas de 1 a 5  $\mu\text{m}$ .

30 19. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el aripiprazole en la suspensión de aripiprazole tiene un tamaño promedio de partículas de 2 a 4  $\mu\text{m}$ .

35 20. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el aripiprazole en la suspensión de aripiprazole tiene un tamaño promedio de partículas de 2 a 3  $\mu\text{m}$ .

21. El método de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende los siguientes pasos:

40 (I) combinar aripiprazole esterilizado en cantidad con un

69

tamaño promedio de las partículas de 200  $\mu\text{m}$  a 400  $\mu\text{m}$  y un vehículo estéril para formar una suspensión primaria esterilizada;

(II) someter la suspensión primaria esterilizada a una primera pulverización usando una máquina pulverizadora de alta cizalladura o una máquina de dispersión que aplica una fuerza de corte al material que se va a procesar, para formar una suspensión secundaria estéril; y

(III) someter la suspensión secundaria estéril a una segunda pulverización usando un homogeneizador de alta presión para formar una suspensión final esterilizada; en donde el aripiprazole en la suspensión estéril final tiene un tamaño promedio de partículas de 1 a 10  $\mu\text{m}$ .

22. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el aripiprazole en cantidad está en la forma seleccionada de entre el grupo compuesto por monohidrato y Cristales de Anhídrido B.

23. El método de acuerdo con la reivindicación 1, que además comprende el paso de filtrar la suspensión final con un filtro que tiene una graduación nominal de filtración de 10 a 225  $\mu\text{m}$ .

24. Un método para producir una formulación liofilizada de Hidrato de Aripiprazole A, el método que comprende los siguientes pasos: enfriar la suspensión producida por el método de acuerdo con la reivindicación 1 y que contenga Hidrato de Aripiprazole A, a una temperatura de  $-20$  a  $-55^{\circ}\text{C}$  para congelar la suspensión; y subsecuentemente realizar el secado a menos de cerca de  $0^{\circ}\text{C}$ .

25. Un método para producir una formulación liofilizada que contiene aripiprazole en forma anhidrida, el método que comprende los siguientes pasos:

(1) enfriar la suspensión de aripiprazole producida por el método de acuerdo con la reivindicación 1 usando aripiprazole en cantidad en forma de un monohidrato o cristales anhidridos a una temperatura de  $-20$  a  $-55^{\circ}\text{C}$  para congelar la suspensión;

(2) realizar un primer secado a menos de cerca de  $0^{\circ}\text{C}$ ; y

(3) realizar un segundo secado a más de cerca de  $0^{\circ}\text{C}$ .

Resumen

Se presenta un método para producir una suspensión de aripiprazole, en donde el aripiprazole tiene un tamaño promedio de partículas de 1 a 10  $\mu\text{m}$ , el método que comprende los siguientes pasos: (a) combinar aripiprazole en cantidad y un vehículo para formar una suspensión primaria; (b) someter la suspensión primaria a una primera pulverización usando por ejemplo, a máquina pulverizadora de alta cizalladura, una máquina de dispersión que aplica una fuerza de corte al material que se va a procesar, un molino coloide, una máquina de dispersión ultrasónica, o a máquina de dispersión de emulsificación por chorro a alta presión para formar una suspensión secundaria; y (c) someter la suspensión secundaria a una segunda pulverización usando por ejemplo, a máquina de dispersión de emulsificación por chorro a alta presión para formar una suspensión final esterilizada; y un método para producir una formulación liofilizada a partir de la suspensión de aripiprazole.



**Industria y Comercio**  
SUPERINTENDENCIA

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

**TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS**

PATENTE DE INVENCION \_\_\_\_ PCT X MODELO DE UTILIDAD \_\_\_\_ DISEÑO INDUSTRIAL \_\_\_\_

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 13 DE ENERO DE 2010

(51) Clasificación Internacional :

(71) Solicitante(s) **OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.**

(72) Inventor(es) **Shogo HIRAOKA; Takakuni MATSUDA y Junichi HATANAKA**

(74) Agente: **HUMBERTO RUBIO CAMACHO**

(30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) Pais

**JAPONESA**

**2007-200088**

**31/07/2007**

**JAPON**

(85) Fecha inicio fase nacional:

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: **05/02/2009**

Fecha de presentación de la solicitud: **30/07/2008**

N° publicación: **WO 2009/017250**

No. de solicitud: **PCT/JP2008/064076**

(54) Título: **MÉTODOS PARA PRODUCIR SUSPENSIÓN DE ARIPIRAZOLE Y UNA FORMULACIÓN LIOFILIZADA**

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**  
**DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

|                                                                                                        |      |                                              |            |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|----------------------------------------------|------------|-----------|
| (21) N° de solicitud:                                                                                  |      | (22) Fecha de solicitud: 13 DE ENERO DE 2010 |            |           |
| (51) Clasificación Internacional:                                                                      |      |                                              |            |           |
| (71) Solicitante(s) OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.                                                    |      |                                              |            |           |
| (72) Inventor(es) Shogo HIRAOKA; Takakuni MATSUDA y Junichi HATANAKA                                   |      |                                              |            |           |
| (74) Agente: HUMBERTO RUBIO CAMACHO                                                                    |      |                                              |            |           |
| (30) Prioridad                                                                                         | (31) | No. Prioridad                                | 32) Fecha  | (33) País |
| JAPONESA                                                                                               |      | 2007-200088                                  | 31/07/2007 | JAPON     |
| (85) Fecha inicio fase nacional:                                                                       |      | (87) Publicación internacional:              |            |           |
| (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT                                             |      | Fecha: 05/02/2009                            |            |           |
| Fecha de presentación de la solicitud: 30/07/2008                                                      |      | No. de publicación: WO 2009/017250           |            |           |
| No. de solicitud: PCT/JP2008/064076                                                                    |      |                                              |            |           |
| (54) Título: MÉTODOS PARA PRODUCIR SUSPENSIÓN DE ARIPIRAZOLE Y UNA FORMULACIÓN LIOFILIZADA             |      |                                              |            |           |
| Resumen:                                                                                               |      |                                              |            |           |
| Un método para producir una suspensión de aripirazole que comprende los siguientes pasos:              |      |                                              |            |           |
| a) combinar aripirazole en cantidad y un vehículo para formar una suspensión primaria;                 |      |                                              |            |           |
| b) someter la suspensión primaria a una primera pulverización para formar una suspensión secundaria; y |      |                                              |            |           |
| c) someter la suspensión secundaria a una segunda pulverización para formar una suspensión final.      |      |                                              |            |           |

HUMBERTO RUBIO & CIA LTDA.  
ABOGADOS

PODER

POWER OF ATTORNEY

El abajo firmado, en nombre y representación de

The undersigned, in the name and on behalf of

OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

Domiciliado en:

with domicile at:

2-9 Randa Tankasa-cho,  
Chiyoda-ku, Tokyo, JAPAN

por el presente conferimos poder amplio y suficiente a HUMBERTO RUBIO CAMACHO y/o TINEKE STOL TERZANI y/o HUMBERTO RUBIO STOL y/o ALVARO DIAZ LOZANO y/o MARCELA GOMEZ RUBIO domiciliados en Bogotá, Colombia, para solicitar de las oficinas y autoridades correspondientes la obtención de registros, renovaciones, traspasos y en general todo lo relacionado con el mantenimiento, obtención y protección de sus marcas de fábrica, denominaciones comerciales, marcas de comercio y patentes, nombres de dominio, licencias sanitarias a cuyo efecto le faculta para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios en cumplimiento del objeto indicado; elevar solicitudes, descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos; abonar todos los impuestos y cuotas de cualquier otros pagos determinados por la Ley; recibir todos los documentos presentados, solicitar testimonios, desistir y enmendar solicitudes, cobrar y percibir para oponerse y protestar contra cualquier solicitud, que a juicio del apoderado, pudieran prestarse a confusión o infringir o de cualquier modo perjudicar las marcas, denominaciones o patentes del Mandante. A los mandatarios se les otorga autorización amplia y bastante para contestar todos los reclamos y las demandas presentadas ante autoridades administrativas y judiciales, desistir de procedimientos, transar conflictos, pudiendo así mismo sustituir este Poder en todo o en parte y revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado hoy  
En

hereby grant full and sufficient Power of Attorney to a HUMBERTO RUBIO CAMACHO y/o TINEKE STOL TERZANI y/o HUMBERTO RUBIO STOL y/o ALVARO DIAZ LOZANO y/o MARCELA GOMEZ RUBIO from Bogotá, Colombia, to apply to the proper officers and authorities for the issue of registrations, renewals, assignments, proofs of renewals and in general all that is related to the maintenance, obtention and protection of its trademarks, tradenames, commercial marks, patents, domain names, and sanitary licenses; to which end it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the object stated; to file petitions, prepare descriptions; make protests, declarations, appeals and objections; pay taxes and other charges required by law; apply for certifications, receive documents and take testimony abandon and amend applications and collect refunds; to oppose, ask for the cancellation of and protest any application or registration which in their judgment could lead to confusion or could be considered an infringement or could in any form prejudice the undersigned's trademarks, tradenames, patents and commercial marks. To the said mandatarios, Power is granted hereby to answer demands, defend its claims and demands, and to be represented, before administrative and judicial authorities of any kind, giving them like power to abandon proceedings, settle conflicts, submit to arbitration, and in part and revoke such substitution.

Given and signed this \_\_\_\_\_, 2006  
in Tokyo

Firma(s)/ Signature(s)

Yoshio Samazawa, Director of Intellectual Property Department

Nombre de cada firmante/  
Name of each signor

Cargo de cada firmante/

70  
86  
52

公証  
館本人

Registration No. 327 - 2006

CERTIFICATE

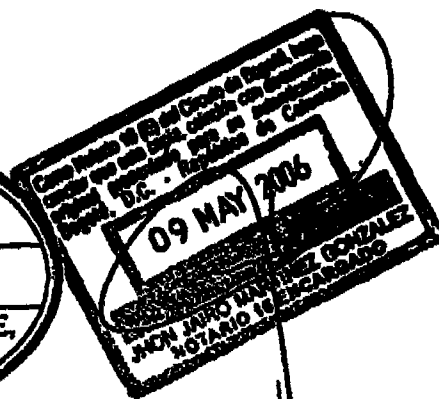
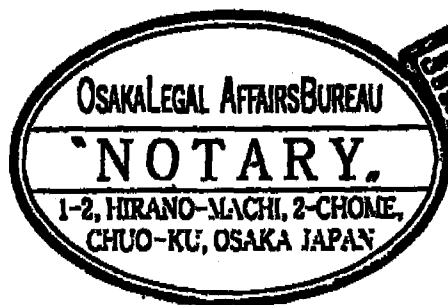
I, the undersigned, hereby certify :

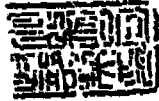
that Eiji SAEGUSA, a proxy for Yoshio SAMEZAWA, Director of Intellectual Property Department of OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., has stated in my presence that Eiji SAEGUSA has acknowledged as true the signature of Yoshio SAMEZAWA on the attached POWER OF ATTORNEY ;

that the abovementioned company is a corporation located at 2-9, Kanda Tsukasa-cho, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8535, Japan; and was established under the laws of Japan as verified by the certificate issued by Tokyo Legal Affairs Bureau.

Dated on this 20th day of April, 2006

*Miyotaro Tsuimoto*  
Miyotaro TSUIMOTO  
Notary  
Osaka Legal Affairs Bureau





71 63 X  
57

総 第 1364 号

# 証 明

大阪法務局所属公証人 辻本 三代太郎

平成 18 年 4 月 20 日付

平成 18 年 登簿 第 327 号

この認証の付与は、在職中の公証人が  
その権限に基づいてしたもので  
かつ、その押印は、真実のも  
を証明する。

平成 18 年 4 月 20 日  
平成 年 月 日



大阪法務局長 山 垣 清 正



## CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has  
been executed by Notary, duly authorized and practising in Osaka,  
Japan, and that the Official Seal appearing on the same is genuine.

Date 05.4.20

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau



## APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: **JAPAN**

This public document

2. has been signed by **Miyotaro TSUJIMOTO**

3. acting in the capacity of **Notary Public of the Osaka  
Legal Affairs Bureau**

4. bears the seal/stamp of **Miyotaro TSUJIMOTO, Notary Public**

Certified

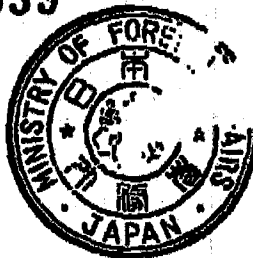
5. at **Osaka**

6.

7. by the **Ministry of Foreign Affairs**

8. No. **1539**

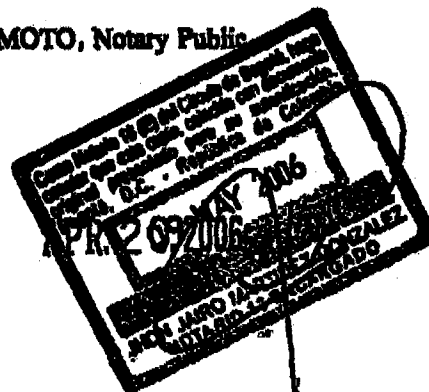
9. Seal/stamp:



10. Signature:

**Tadamasa HIGUCHI**

**For the Minister for Foreign Affairs**



73 55 8 23

**TRADUCCIÓN OFICIAL No. 092-06, DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS, SELLADO CON EL SELLO DEL SUSCRITO TRADUCTOR OFICIAL HOY MAYO 5 DEL 2006, EN LA CIUDAD DE BOGOTÁ D.C., REPÚBLICA DE COLOMBIA.**

**PODER (/.../)**  
**Registro No. 327-2006**

**CERTIFICADO**

**Yo, el suscrito, por medio del presente certifico:**

**Que Eiji SAEGUSA, un apoderado para Yoshio SAMEZAWA, Director del Departamento de Propiedad Intelectual de OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., ha declarado en mi presencia que Eiji SAEGUSA ha reconocido como auténtica la firma de Yoshio SAMEZAWA en el PODER adjunto;**

**Que la compañía mencionada anteriormente es una empresa con domicilio en 2-9, Kanda Tsukasa-cho, Chiyoda-ku, Tokio 101-8535, Japón, y fue establecida bajo las leyes de Japón según se verifica por el certificado expedido por el Departamento de Asuntos Legales de Tokio.**

**Firmado este día 20 de Abril, 2006.**

**Firmado**

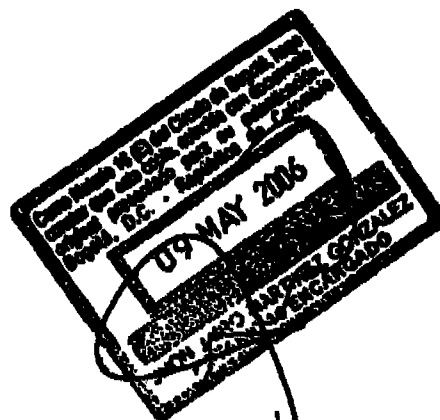
**Miyotaro TSUJIMOTO**

**NOTARIO**

**Departamento de Asuntos Legales de Osaka**

**Sello**

**Departamento de Asuntos Legales de Osaka.**



**Adjunto al documento se encuentra lo siguiente:**

**CERTIFICADO**

**Por medio del presente se certifica que el Certificado Notarial ha sido firmado por el Notario, debidamente autorizado y ejerciendo en Osaka, Japón, y que el Sello Oficial que aparece en el mismo es genuino.**

**Fecha: 06.4.20**

**Director del Departamento de Asuntos Legales de Osaka**

*Sergio Esteban Lafora Mendoza*  
**Traductor e Intérprete Oficial**  
**Resol. No. 2839 Minjusticia 1991**

74 50 2 80

ADJUNTO AL DOCUMENTO SE ENCUENTRA LO SIGUIENTE:

**APOSTILLE  
(CONVENCION DE LA HAYE DE 5 OCTOBRE 1961)**

1. **PAIS: JAPON**  
**ESTE DOCUMENTO PUBLICO**
2. **HA SIDO FIRMADO POR: Miyotaro TSUJIMOTO**
3. **ACTUANDO EN CAPACIDAD DE: NOTARIO PUBLICO DEL  
DEPARTAMENTO DE ASUNTOS LEGALES DE OSAKA**
4. **LLEVA EL SELLO/ESTAMPILLA DE: Miyotaro TSUJIMOTO, NOTARIO  
PUBLICO**

**CERTIFICADO**

5. **EN: OSAKA**
6. **ABRIL 20, 2006**
7. **POR: EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES**
8. **No. 1539**
9. **SELLO/ESTAMPILLA**
10. **FIRMA**

**FIRMADO POR: TSUTOMU HIRUCHI**  
**Para el Ministerio de Relaciones Exteriores**  
**Sello**  
**Ministerio Relaciones Exteriores**  
**Japón**

**SELLO REDONDO EN TINTA AZUL DEL MINISTERIO DE RELACIONES  
EXTERIORES, JAPÓN.**



*Sergio Eleuterio Zalarra Mendonza*  
**Traductor e Interpretes Oficial**  
**Resol. No. 2939-Minjusticia 1991**

64  
75  
25

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-002709- -00000-0000

Fecha: 2010-01-13 14:29:23

Dep. 2020 DIR.NUEVASOR

Tra 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 68



LISTA DE CHEQUES  
ADMISIÓN A TRÁMITE - NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

|                                   |                                                                                     |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/>          | Indicación que se solicita una patente.                                             |
| <input type="checkbox"/>          | Datos de identificación del solicitante o de la persona que p                       |
| <input type="checkbox"/>          | Descripción de la invención                                                         |
| <input type="checkbox"/>          | Dibujos de ser estos pertinentes                                                    |
| <input type="checkbox"/>          | Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento) |
| Completa <input type="checkbox"/> | Incompleta <input type="checkbox"/>                                                 |

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

|                                     |                                                                                                                         |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/> | Indicación que se solicita una PCT                                                                                      |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen) |
| <input type="checkbox"/>            | Dibujos de ser estos pertinentes                                                                                        |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)                                     |
| Completa <input type="checkbox"/>   | Incompleta <input type="checkbox"/>                                                                                     |

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

|                                   |                                                                                                           |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/>          | Indicación que se solicita Diseño Industrial                                                              |
| <input type="checkbox"/>          | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud                         |
| <input type="checkbox"/>          | Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño |
| <input type="checkbox"/>          | Comprobante de pago de las tasas establecidas                                                             |
| Completa <input type="checkbox"/> | Incompleta <input type="checkbox"/>                                                                       |

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

|                                   |                                                                                   |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/>          | Indicación que se solicita un esquema de trazado                                  |
| <input type="checkbox"/>          | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud |
| <input type="checkbox"/>          | Representación gráfica de un esquema de trazado                                   |
| <input type="checkbox"/>          | Comprobante de pago de las tasas establecidas                                     |
| Completa <input type="checkbox"/> | Incompleta <input type="checkbox"/>                                               |



Bogotá,  
2020

Doctor(a)  
RUBIO CAMACHO HUMBERTO  
Apoderado(a) y/o Representante de  
OTSUKA PHARMACEUTICAL CO. , LTD.

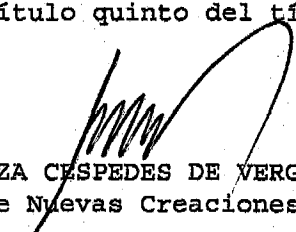
|            |                            |                   |
|------------|----------------------------|-------------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 10 2709           |
|            | Solicitud internacional    | PCT/JP2008/064076 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 28/02/2010        |
|            | Trámite                    | 11                |
|            | Evento                     | 378               |
|            | Actuación                  | 430               |
|            | Oficio No.                 | <u>04763</u>      |

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

  
ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL  
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 09 ABR. 2010  
adpall

Al contestar favor indique el número de radicación consignado en el rótulo

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000  
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26 - 55 int.2. Tel 5880070  
Call Center 6513240. Línea 01800-910165  
Web: [www.sic.gov.co](http://www.sic.gov.co) e-mail: [info@sic.gov.co](mailto:info@sic.gov.co)  
Bogotá D.C. Colombia