



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

Division de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21 **EXPEDIENTE No**

04-109301

54 **TITULO**

SISTEMA DE CRISTALIZACION QUE UTILIZA ATOMIZACION

51 **CLASIFICACION INTERNACIONAL**

71 **SOLICITANTE**

BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY

DOMICILIO

PRINCETON NEW JERSEY ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74 **APODERADO**

RAMIRO CASTRO DUQUE

22 **SANTAFE DE BOGOTA, D C**

CS

PETITORIO

AS: 95.608



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 04109301 99999999

Folios: 100

Fecha (MD): 2004-10-29 16:07:31

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☐ Capítulo I.☒ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY

Dirección: P.O. Box 4000, Route 206 and
Provinceline Road, Princeton, NJ 08543-4000,
Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos

Lugar de Constitución: Estados Unidos

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: RAMIRO CASTRO DUQUE

Dirección: Cra. 7 No. 16-56 Piso 9

Teléfono: 380-2200

Fax: 380-2700

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 170.322 TP 1003

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: Chenkou Wei, Otute Akiri, Margaret M. Gleeson /

Dirección: 44 Windsor Drive, Princeton Junction, NJ 08550, US; 610 Aspen Drive,
Plainsboro, NJ 08536, US; 6133 Cedar Court, Monmouth Junction, NJ 08852, Estados
Unidos de América (Respectivamente)

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América (Respectivamente)

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US03/12312 Fecha 21-04-2003Publicación Internacional No. WO 03/092852 A1 Fecha 13-11-2003Título (54): SISTEMA DE CRISTALIZACION QUE UTILIZA ATOMIZACION7 Clasificación Internacional (51) B01D 9/00

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐(33) País de
Origen

US

US

(32) Fecha

29-04-2002

09-01-2003

(31) Número de Solicitud

60/376.414

60/439.066

9 Comprobante de pago No. 04-80-809Fecha 28-10-2004

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

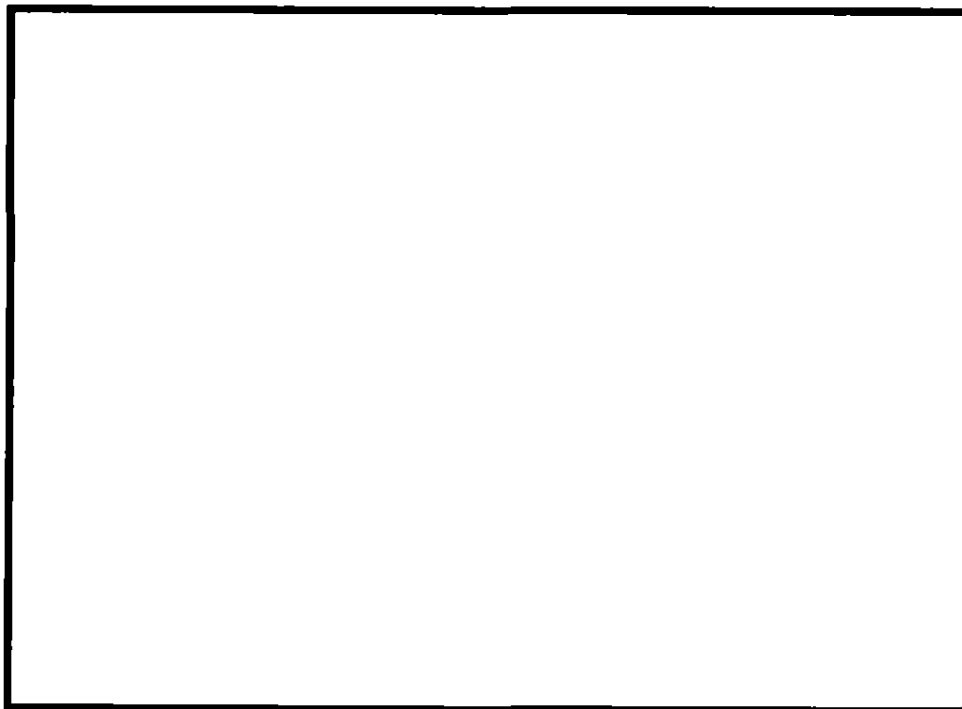
2020-F08 (01-11-15)

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$422.000
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. Protocolo No. 19358
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☒ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros - Tarjeta de Propietarios

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12. Solicito la concesión de la patente:

NOMBRE: RAMIRO CASTRO DUQUE

FIRMA:

C.C. 170.322 de Bogotá T.P. 1003 del C.S.A.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

3

NIT : 900176089 *

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 80,809
FECHA : OCTUBRE 12 DE 2004

Radicacion : 04109301 00000000 Folios: 100
Fecha (AMD): 2004-10-29 16:07:31
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

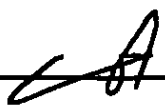
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRISARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	21591366	12/10/2004	21,607,800.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTADO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
		TOTAL :	422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
13 November 2003 (13.11.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/092852 A1

- (51) International Patent Classification⁷: B01D 9/00 (74) Agents: BAXAM, Deanna et al.; Bristol-Myers Squibb Company, P.O. Box 4000, Princeton, NJ 08543-4000 (US).
- (21) International Application Number: PCT/US03/12312
- (22) International Filing Date: 21 April 2003 (21.04.2003)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/376,414 29 April 2002 (29.04.2002) US
60/439,066 9 January 2003 (09.01.2003) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY [US/US]; P.O. Box 4000, Route 206 and Provinceline Road, Princeton, NJ 08543-4000 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): WEI, Chenkoa [US/US]; 44 Windsor Drive, Princeton Junction, NJ 08550 (US). AKITI, Otute [GH/US]; 610 Aspen Drive, Plainsboro, NJ 08536 (US). GLEESON, Margaret, M. [US/US]; 6133 Cedar Court, Monmouth Junction, NJ 08852 (US).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— with international search report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: CRYSTALLIZATION SYSTEM UTILIZING ATOMIZATION

(57) Abstract: Crystallization of an organic pharmaceutical compound is achieved by atomization of one solution and introduction of the atomized solution into a vessel containing a second solution where the solutions are mixed to form a product. The process can be performed on non-reactive constituents such as a solution containing the compound to be crystallized dissolved in a solvent and an anti-solvent solution. Alternatively, the process can be performed on reactive constituents, such as solutions of solvents containing different reactive intermediates, under proper reactive conditions. The process may be practiced continuously or in batch mode. Atomizers of the non-pressure-driven ultrasonic type or of the ultrasonic or non-ultrasonic pressure-driven type can be utilized.

WO 03/092852 A1

CRYSTALLIZATION SYSTEM UTILIZING ATOMIZATION

BACKGROUND OF THE INVENTION

1. FIELD OF THE INVENTION

This application claims a benefit of priority from U.S. Provisional Application Nos. 60/376,414, filed on April 29, 2002 and 60/439,066, filed on January 09, 2003, the entire disclosures of which are herein incorporated by reference.

The present invention relates to a system for crystallization of organic pharmaceutical compounds and more particularly to a crystallization process that utilizes atomization and to the apparatus for practicing such a process.

It is well known in the pharmaceutical industry that the bioavailability of a sparingly soluble organic compound is often enhanced when the compound is very pure and the molecules of the compound have a small, uniform particle size, high surface area and short dissolution time. Purification can be accomplished by crystallization of the compound from solution. However, when crystallization takes place directly in a high supersaturation environment, the resulting material is often unsatisfactory due to low purity, high friability and lack of stability because the crystal structure formation is inadequate. Further, oils commonly produced during processing of supersaturated material may solidify without sufficient structure.

It is possible to slow down the crystallization process to obtain a higher purity, more stable product. However, slowing the process decreases crystallizer productivity and produces particles that are too large, having low surface area. Such particles require high intensity milling to create a useable product.

2. DESCRIPTION OF RELATED ART

To overcome those problems, and provide particles of high surface area, high chemical purity and high stability, without the need for post-crystallization milling, a crystallization process, known as the "impinging fluid jet" process, has been developed.

One well known version of the "impinging fluid jet" process is disclosed in detail in U.S. Patent No. 5,314,506 entitled "Crystallization Method To Improve Crystal Structure And Size" issued May 24, 1994, to Midler, et al, owned by Merek & Co., of Rahway, New Jersey. The reader is referred to that patent for background information and details of the process.

Basically, the impinging fluid jet process, as it is disclosed in U.S. Patent No. 5,314,506, utilizes a supersaturated solution of the compound to be crystallized in solvent and an appropriate "anti-solvent" solution. Diametrically opposed high velocity jet streams of the solutions are formed and micro mixed in a jet chamber. The mixed solutions are then transferred into a vessel where they are stirred to produce the end product. The product, such as a neutral molecule or a salt, is crystallized out by mixing the solutions which reduces the solubility of the compound in the solvent mixture.

The impinging fluid stream process has also been used for conducting reactive crystallization wherein a chemical reaction and controlled crystallization take place simultaneously. The reader is directed to Patent Application Publication No.: U.S. 2002/0016498 A1 of February 7, 2002, entitled "Reactive Crystallization Method to Improve Particle Size", in the name of Am Ende et al., owned by Pfizer Inc., for further information in this regard.

Reactive crystallization involves two reactive intermediates. Fluid streams of solutions of the reactive intermediates are impinged in a chamber under appropriate reactive conditions. For example, a first solution containing one reagent (such as an acid) in a solvent is reacted with a second solution containing another reagent (such as a base) in a solvent are reacted to form a product, such as a salt. The product is not soluble in the solvent mixture and thus it rapidly crystallizes out. In the pharmaceutical industry, the drug substance is often in a salt form, so reactive crystallization is commonly used.

The impinging fluid jet process produces a satisfactory result in terms of purity, particle size and stability. However, several major drawbacks of this process have been observed. For example, the nozzles used to form the fluid streams must be very accurately aligned so that the streams impinge correctly. The ratio of the flow rate of the two streams is limited by the size of the nozzles. The process cannot be

used for low flow rates as the impingement would not offer a sufficient degree of mixing. Further, the apparatus used to practice the process is time consuming to set up and difficult to control.

We have developed a different crystallization system that can be used with both non-chemically reactive constituents and chemically reactive constituents which overcomes the drawbacks of the impinging fluid jet process by eliminating the need for forming high velocity fluid streams and for accurately aligning the nozzles. In our system, the ratio of the flow rates are not limited by the nozzle size and low flow rates can be accommodated. Moreover, the apparatus used to perform the process is easy to set up and control

BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION

Our system produces particles of purity, surface area and stability that are comparable to or better than those obtained with the impinging fluid jet process. Like the impinging fluid jet process, our product does not require post-crystallization milling.

Our process works particularly well on compounds that crystallize quickly. This is because mixing and crystallization take place simultaneously. Further, our process can be practiced continuously or in a batch mode.

Our process utilizes a conventional atomizer instead of fluid jet nozzles. A first solution is supplied to the atomizer. The atomizer creates a fine mist of droplets of the first solution. The droplets are introduced into a second solution. The atomized solution and the second solution are mixed to produce the crystallized product.

When non-chemically reactive constituents are combined, the first solution may be a solution containing the material to be crystallized, such as a neutral molecule or a salt, dissolved in a solvent. The material-containing solution is atomized and the droplets are introduced into and mixed with the second solution, which is a solution containing an anti-solvent. Mixing the solutions reduces the solubility of the material, causing it to crystallize out.

The process may also be used for reactive crystallization, for example, to prepare pharmaceutical salts. In that case, the first solution contains a first reactive

intermediate, such as an acid, in a solvent and the second solution contains a second reactive intermediate, such as a base, in a solvent. The atomized solution and the second solution are mixed under conditions of temperature and pressure that permit reaction of the first and second reactive intermediates. The product has limited solubility in the solvent mixture and thus rapidly crystallizes out as the solutions are mixed.

As used herein, the terms "first" and "second" are not intended to denote order or to limit the invention to a particular sequence of the combination of the constituents. Further, the term "solution" is used generically and should be understood to include dispersions, emulsions, multi-phase systems and pure solvents, as well as solutions.

Our process can be performed utilizing a conventional non-pressure-driven ultrasonic atomizer. That type of atomizer has proved very effective when relatively small quantities are involved, such as in the laboratory. However, in manufacturing situations, where larger quantities must be produced, we have found that pressure-driven atomizers are more suitable. Accordingly, we describe the implementation of our crystallization process herein using both types of atomizers.

It is, therefore, a prime object of the present invention to provide a system for crystallizing an organic pharmaceutical compound using atomization which results in particles of high purity, high stability and high surface area, without the necessity of post-crystallization milling.

It is another object of the present invention to provide a system for crystallizing an organic pharmaceutical compound using atomization wherein the necessity for critical alignment of impinging fluid jet streams is entirely eliminated.

It is another object of the present invention to provide a system for crystallizing an organic pharmaceutical compound using atomization wherein the ratio of the solutions fed to the apparatus can be easily controlled.

It is another object of the present invention to provide a system for crystallizing an organic pharmaceutical compound using atomization wherein the apparatus for performing the process can be set up relatively rapidly.

2

It is another object of the present invention to provide a system for crystallizing an organic pharmaceutical compound using atomization that can be used in a continuous or batch mode.

It is another object of the present invention to provide a system for crystallizing an organic pharmaceutical compound using atomization that can be used with non-chemically reactive constituents or chemically reactive constituents.

It is another object of the present invention to provide a system for crystallizing an organic pharmaceutical compound using atomization that can be effectively utilized to produce small quantities of product for laboratory use or larger manufacturing quantities.

In accordance with one aspect of the present invention, a process is provided for crystallization of a chemical material from a first solution and a second solution. The first solution is atomized. The atomized solution is introduced into the second solution. The atomized solution and the second solution are then mixed to form the product.

When non-chemically reactive constituents are combined, the first solution may include the material to be crystallized dissolved in a solvent. The second solution may include a solution containing an anti-solvent.

When chemically reactive constituents are employed, the first solution may include a solvent and a first reactive intermediate. The second solution may include a solvent and a second reactive intermediate. The solutions are combined under conditions of temperature and pressure that permit the first and second reactive intermediates to form a product of limited solubility in the solvent mixture.

In accordance with another aspect of the present invention, a process is provided for crystallization of a chemical material from a solution containing the compound to be crystallized dissolved in a solvent and a solution including an anti-solvent. The material-containing solution is atomized. The atomized solution is introduced into the anti-solvent solution. The atomized solution and the anti-solvent solution are then mixed to form the product.

In accordance with another aspect of the present invention, a process is provided for crystallization of a chemical material from a first solution including a solvent and a first reactive intermediate and a second solution including a solvent and

a second reactive intermediate. The first solution is atomized. The atomized solution is introduced into the second solution. The solutions are mixed under conditions of temperature and pressure that permit reaction of the first and second reactive intermediates to form a product of limited solubility in the solvent mixture.

The first solution is atomized using an atomizer. Preferably, the atomizer is an atomizer of the non-pressure-driven ultrasonic type. Alternatively, an atomizer of the pressure-driven type can be employed. The atomizer has an inlet that is connected to receive the first solution. The atomizer also has an outlet.

The atomized solution may be introduced into the second solution by locating the atomizer outlet above the surface of the second solution. However, in some situations, it may be preferable to locate the atomizer outlet below the surface of the second solution such that immediate contact between the droplets of the first solution and the second solution is achieved.

The step of atomizing the first solution is performed by supplying the first solution to the atomizer inlet. This can be accomplished using a pump.

The atomizer can be controlled to vary the droplet size. The step of atomizing the first solution preferably includes the step of adjusting the atomizer to produce a fine mist at the outlet.

The step of mixing the atomized solution and second solution includes stirring or agitating the mixture. This can be accomplished by any conventional agitation mechanism, such as a mechanical or magnetic stirrer.

In one preferred form, the process comprises the steps of continuously introducing the first solution into the mixture and continuously removing the mixed product. In this manner, the crystallization process can be performed continuously.

In accordance with another aspect of the present invention, apparatus is provided for crystallization of a chemical material from a first solution and a second solution. The apparatus includes means for atomizing the first solution and for introducing the atomized solution into the second solution. The atomized solution and the second solution are mixed to produce the product.

When non-chemically reactive constituents are combined, the first solution may include the material to be crystallized dissolved in a solvent. The second solution may include a solution including an anti-solvent.

When chemically reactive constituents are employed, the first solution may include a solvent and a first reactive intermediate. The second solution may include a solvent and a second reactive intermediate. The atomized solution and the second solution are mixed under conditions of temperature and pressure that permit the reactive intermediates to produce a product of limited solubility in the solvent mixture.

In accordance with another aspect of the present invention, apparatus is provided for crystallization of a chemical material from a solution including the material to be crystallized dissolved in a solvent and a solution including an anti-solvent. The apparatus includes means for atomizing the material-containing solution and for introducing the atomized solution into an anti-solvent solution. Means are also provided for mixing the atomized solution and the anti-solvent solution to form the product.

In accordance with another aspect of the present invention, apparatus is provided for crystallization of a chemical material from a first solution including a solvent and a first reactive intermediate and a second solution including a solvent and a second reactive intermediate. The apparatus includes means for atomizing the first solution and for introducing the atomized solution into the second solution. Means are provided for mixing the atomized solution and the second solution under conditions of temperature and pressure that permit reaction of the first and second reactive intermediates to produce a product of limited solubility in the solvent mixture.

The atomizing means may take the form of a non-power driven ultrasonic atomizer. Alternatively, the atomizing means may be a power driven atomizer. In the latter case, means for providing pressurized gas to the atomizer are provided.

The atomizing means may introduce the atomized solution above the surface of the second solution. Alternatively, the atomized solution may be introduced below the surface of the second solution.

The first solution is supplied to the atomizing means. Means, such as a pump, may be provided for this purpose.

The means for mixing the atomized solution and the second solution includes means for stirring the solutions.

Means may be provided for continuously introducing the second solution. In that case, means for continuously removing the product are also provided.

Preferably, a vessel is provided. The second solution is introduced into the vessel. The atomized solution and the second solution are mixed in the vessel.

The atomizing means has an inlet connected to receive the first solution. The atomizing means also has an outlet situated to introduce the atomized solution into the second solution.

The atomizing means outlet may be located above the surface of the second solution. Alternatively, the atomizer means outlet may be located below the surface of the second solution.

The atomizing means includes means for varying the droplet size. This means is adjusted to produce a fine mist at the outlet.

The means for mixing the atomized solution and the second solution includes means for stirring the solutions in the vessel.

The apparatus further includes means for continuously introducing the second solution into the vessel. Means are also provided for continuously removing the product from the vessel.

BRIEF DESCRIPTION OF THE SEVERAL VIEWS OF THE DRAWINGS

To these and to such other objects which may hereinafter appear, the present invention relates to a crystallization system using atomization, as disclosed in detail in the following specification, and recited in the annexed claims, taken together with the accompanying drawings, in which like numerals relate to like parts and in which:

Figure 1 is a drawing schematically illustrating a first preferred embodiment of apparatus suitable for practicing the crystallization process of the present invention with non-reactive constituents in the continuous mode; and

Figure 2 is a drawing schematically illustrating a second preferred embodiment of apparatus suitable for practicing the crystallization process of the present invention with non-reactive constituents in the batch mode;

Figure 3 is a drawing schematically illustrating a third preferred embodiment of the apparatus suitable for practicing the crystallization process of the present invention with reactive constituents, in the continuous mode; and

9

Figure 4 is a drawing schematically illustrating a fourth preferred embodiment of the apparatus suitable for practicing the crystallization process of the present invention with reactive constituents, in the batch mode.

The process of the present invention can be performed with non-reactive constituents where a first solution containing the material to be crystallized is atomized and introduced into a second, anti-solvent solution. When the atomized material-containing solution is mixed with the anti-solvent solution, the solubility of the compound in the mixed solutions is limited, causing the material to crystallize out.

For example, the material-containing solution may be composed of a solvent, such as water, and a material to be crystallized, such as D,L-Threonine, dissolved in the water. The anti-solvent could be acetone. The solid D,L-Threonine is dissolved at its maximum concentration ratio (160 g/L) in water. The D,L-Threonine solution is atomized and introduced into the acetone. The atomized solution and the acetone are then mixed to produce the crystallized product.

The process of the present invention can also be utilized when chemically reactive constituents are involved. Such reactive crystallization is commonly used in the pharmaceutical industry to prepare salts. In this process, the first solution contains a first reactive intermediate, such as an acid, in a solvent. The second solution contains a second reactive intermediate, such as a base, in a solvent. The solvents may be the same or different. The first solution is atomized and introduced into the second solution. The solutions are mixed under conditions of temperature and pressure that permit reaction of the first and second reactive intermediates to produce a product of limited solubility in the solvent mixture.

For example, the first solution could be the free base 1-(3'-aminobenzisoxazol-5'-yl)-3-trifluoromethyl-5-[[4-(2'-dimethylaminomethyl)imidazol-1'-yl]-2-fluorophenyl]aminocarbonylpyrazole dissolved in ethanol at 70 deg. C. The acid HCl, dissolved in isopropyl alcohol at 65 deg. C, could be the second solution. The first solution is atomized and introduced into the second solution. The two solutions are mixed. The salt 1-(3'-aminobenzisoxazol-5'-yl)-3 trifluoromethyl-5-[[4-(2'-dimethylaminomethyl)imidazol-1'yl]-2-fluorophenyl]aminocarbonylpyrazole.HCl is formed.

The process of the present invention can be implemented as a continuous process, as illustrated in Figures 1 and 3, or as a batch process, as illustrated in Figures 2 and 4. Whether performed continuously or in batch mode, the basic process is the same.

In one preferred form, the process of the present invention utilizes a conventional ultrasonic non-pressure-driven atomizer as illustrated in Figures 1 and 2. The ultrasonic atomizer is most suitable for producing non-manufacturing quantities, such as laboratory usage.

One ultrasonic atomizer that has performed well in this regard is Model VC 130 AT/VC 134 AT, manufactured by Sonics & Materials, Inc., 53 Church Hill Road, Newtown, Connecticut 06470-1614. However, other commonly available ultrasonic atomizers could also be used.

As shown in Figures 1 and 2, the ultrasonic atomizer includes a nozzle, generally designated A, and a control unit, generally designated B. The atomizer creates a fine mist of the first solution at the nozzle outlet 14.

The first solution is pumped, by a pump 10, from a first supply vessel, generally designated C, to the inlet 12 of atomizer nozzle A.

The atomizer uses low ultrasonic vibrational energy for atomization. The liquid can be dispensed to the atomizing nozzle by either gravity feed or a small low-pressure metering pump, such as pump 10. Atomization can be accomplished continuously or intermittently. Because the aperture at the nozzle outlet 14 is relatively large (2.3 mm), clogging is not a problem.

The ultrasonic power supply in unit B converts 50/60 Hz to high frequency electrical energy. This electrical energy is transmitted to a piezoelectric transducer within nozzle A, where it is changed to mechanical vibrations. The ultrasonic vibrations are intensified by the nozzle and focused at the outlet 14 where the atomization takes place. The liquid travels through the nozzle, and spreads out as a thin film on the atomizing surface. The oscillation at the outlet 14 disintegrates the liquid into microdroplets and then ejects them to form a gentle, low viscosity mist.

The droplet size is dependent upon the frequency of the ultrasonic vibrations. The higher the frequency of the vibrations, the smaller the droplet size. The medium droplet size is 90 microns at 20 KHz and 45 microns at 40 KHz. Preferably, the

0
1

frequency of the atomizer, and hence the droplet size, can be adjusted. Flat or conical nozzle outlets 14 can be employed.

The atomized solution is introduced into the second solution in a crystallization vessel, generally designated D. The second solution may be continuously pumped, by a second pump 16, into the crystallization vessel from a second supply vessel, generally designated E. Vessel D may be open. Alternatively, vessel D may be closed to maintain a particular pressure therein. Vessel D may be associated with a means of adjusting the temperature of the contents, generally designated G. Accordingly, the temperature and pressure in vessel D may be adjusted to maintain the appropriate reactive conditions.

The nozzle outlet 14 can be located below the surface of the second solution in vessel D, as shown in Figure 1 or may be located just above the surface of the second solution, as shown in Figure 2. However, with this type of atomizer, it is preferred to locate the outlet below the surface of the second solution because the resulting particles are smaller and more uniform in size. This is believed to be a result of the immediate contact between the droplets and the second solution.

The solutions within vessel D are continuously mixed such that mixing and crystallization occurs simultaneously. This can be accomplished by any conventional mixing or agitation mechanism, such as a mechanical or magnetic mixer, generally designated F.

In the continuous process of Figure 1, the second solution is continuously pumped into vessel D by pump 16. The crystallized product is continuously removed from vessel D through a discharge conduit 18. The flow rates of the solutions and thus the solution ratio, are accurately controlled by pumps 10 and 16.

Figure 2 illustrates the process using the non-pressure-driven atomizer, as performed in batch mode. The same atomizer, including nozzle A and control unit B, first solution supply vessel C, pump 10, and mixer F are utilized. However, in this embodiment, the second solution is not fed to vessel D continuously but instead is placed in the vessel prior to introduction of the atomized solution. Further, the crystallized product is not continuously removed from the crystallization vessel.

In the reactive crystallization situation, the reaction between the first reactive intermediate and the second reactive intermediate must take place under the

appropriate temperature and pressure conditions. If other than the ambient temperature is required, the temperature of the individual solutions can be altered by heating or cooling the solutions separately in the supply vessels C, E as needed, or by heating or cooling the mixture in the crystallization vessel D, as indicated above. If other than atmospheric pressure is required, crystallization vessel D can be a closed vessel and the internal pressure maintained as needed.

Further, when the apparatus is used for reactive crystallization, it is important that all components that come in contact with the constituents be chemically compatible with those constituents to avoid corrosion and contamination.

Figures 3 and 4 illustrate a preferred embodiment of the invention where the process is performed with an ultrasonic or non-ultrasonic pressure-driven atomizer, particularly well suited for production quantities. Figure 3 illustrates the process in the continuous mode. Figure 4 illustrates the process in the batch mode.

The process can be used with non-reactive constituents or with reactive constituents, as described above. In the latter case, temperature and pressure conditions in vessel D may have to be set to permit the reaction to take place. Further, the wetted parts of the equipment must be selected so as to be chemically compatible with the reagents and solvents employed.

The pressure-driven atomizer employed is preferably a high energy, gas driven sonic generator with an internal liquid distribution system. It may utilize a spray nozzle such as is available from Misonix, Incorporated, 1938 New Highway, Farmingdale, New York 11735 under the trademark SONIMIST.

The SONIMIST nozzle, generally designated A', is energized by compressed air or other pressurized inert gas, such as nitrogen, fed to it from a compressor or other compressed gas supply, generally designated B'. There is no piezoelectric effect and no electricity is needed. A sonic field is created at the outlet of the nozzle as the compressed gas accelerates and reaches the speed of sound.

The first solution is fed to the nozzle inlet 12' from a supply pump 10 fed from supply vessel C. The solution enters the sonic field where constant frequency sound waves provide a chopping action, breaking the liquid stream into an aerosol. The particle size generated is a function of fluid flow rate, fluid pressure, orifice size and the size of the resonator chamber which forms part of nozzle A'. Close control of the

droplet size is possible. Further, by modifying the size of the resonator gap in the nozzle outlet 14, the spray pattern can be changed.

Another nozzle that has been used successfully is available from Spraying Systems Co., P.O. Box 7900, Wheaton, Illinois, 60189. The Spraying Systems Co. nozzle is an air atomizing nozzle. That type of nozzle produces a fine spray by mixing compressed air with the liquid to be atomized. The liquid is siphoned in by the compressed air, and therefore a pump is not needed.

The atomized solution from nozzle A' is introduced into the second solution in vessel D. The nozzle outlet 14 can be positioned above or below the surface of the second solution. However, we have found that the pressure-driven atomizer works best when nozzle outlet 14 is located above the surface of the liquid in vessel D. When so located, the distance between the nozzle outlet and the liquid surface may vary the particle size.

The remaining portions of the apparatus as depicted in Figures 3 and 4 are the same, and operate the same, as corresponding elements in Figures 1 and 2. Figure 3 depicts the system employing the pressure-driven atomizer in the continuous mode application. Figure 4 depicts the pressure-driven atomizer in a batch mode. In the reactive crystallization situation, a closed crystallization vessel D may be employed and appropriate temperature and pressure conditions maintained as previously described.

It will now be appreciated that the present invention is a system in which pure organic pharmaceutical compounds with high bioavailability are produced through crystallization using atomization. The resulting product has molecules of small, uniform particle size, high surface area and short dissolution time, which do not require post-production milling.

The process is performed using an atomizer that creates a fine mist of droplets of a first solution. The droplets are introduced into a second solution and the solutions are mixed. The process can be performed continuously or on a batch basis. It can be performed with chemically non-reactive constituents or chemically reactive constituents. No nozzle clogging or alignment problems are encountered. Solution flow rates and the solution ratio are accurately controlled. The apparatus can be set up in an efficient manner.

While only a limited number of preferred embodiments of the present invention have been disclosed for purposes of illustration, it is obvious that many variations and modifications could be made thereto. It is intended to cover all of these variations and modifications that fall within the scope of the present invention, as defined by the following claims.

WE CLAIM:

1. A process for crystallization of a chemical material from a first solution and a second solution, the process comprising the steps of: atomizing the first solution; introducing the atomized solution into the second solution; and mixing the atomized solution and the second solution to form the product.
2. The process of Claim 1 wherein the first solution comprises the material to be crystallized dissolved in a solvent and the second solution comprises an anti-solvent.
3. The process of Claim 1 wherein the first solution comprises a solvent and a first reactive intermediate and the second solution comprises a solvent and a second reactive intermediate.
4. The process of Claim 3 wherein the step of mixing comprises the step of mixing the solutions under conditions of temperature and pressure that permit the first and second reactive intermediates to react to form a product of limited solubility in the solvent mixture.
5. A process for crystallization of a chemical material from a first solution containing the material to be crystallized dissolved in a solvent and a second solution comprising an anti-solvent, the process comprising the steps of: atomizing the first solution; introducing the atomized solution into the second solution; and mixing the atomized solution and the second solution to form the product.
6. A process for crystallization of a chemical material from a first solution comprising a first reactive intermediate and a solvent, and a second solution comprising a second reactive intermediate and a solvent, the process comprising the steps of: atomizing the first solution; introducing the atomized solution into the second solution; and mixing the atomized solution and the second solution under conditions of temperature and pressure that permit reaction of the first and second reactive intermediates to produce a product of limited solubility in the solvent mixture.

7. The process of Claim 1 wherein the step of atomizing the first solution comprises the step of atomizing the first solution using an ultrasonic atomizer.
8. The process of claim 1 wherein the step of atomizing the first solution comprises the step of atomizing the first solution using a power driven atomizer.
9. The process of Claim 8 further comprising the step of providing a pressurized gas to the atomizer.
10. The process of Claim 1 further comprising the step of introducing the second solution into a vessel.
11. The process of claim 10 wherein the step of mixing the solutions takes place in a vessel.
12. The process of Claim 1 wherein the step of introducing the atomized solution comprises the step of introducing the atomized solution below the surface of the second solution.
13. The process of Claim 1 wherein the step of introducing the atomized solution comprises the step of introducing the atomized solution above the surface of the second solution.
14. The process of Claims 1 wherein the step of atomizing the first solution comprises the step of supplying the first solution to the atomizer.
15. The process of Claim 1 wherein the step of atomizing comprises the step of adjusting the atomizer to produce a fine mist.
16. The process of Claim 1 wherein the step of mixing the atomized solution and second solution comprises the step of stirring the solutions.
17. The process of Claim 10 further comprising the step of continuously introducing the second solution into the vessel.
18. The process of Claim 17 further comprising the step of continuously removing the product from the vessel.
19. The process of Claim 3 wherein one of the first and second reactive intermediates is an acid and the other of the first and second reactive intermediates is a base.

- 
20. Apparatus for crystallization of a chemical material from a first solution and a second solution, the apparatus comprising: means for atomizing the first solution and for introducing the atomized solution into the second solution; and means for mixing the atomized solution and the second solution to form a product.
21. The process of Claim 20 wherein the first solution comprises the material to be crystallized dissolved in a solvent and the second solution comprises an anti-solvent.
22. The process of Claim 20 wherein the first solution comprises a solvent and a first reactive intermediate and the second solution comprises a solvent and a second reactive intermediate.
23. The process of Claim 22 wherein the step of mixing comprises the step of mixing the solutions under conditions of temperature and pressure that permit the first and second reactive intermediate to react to form a product of limited solubility in the solvent mixture.
24. Apparatus for crystallization of a chemical material from a first solution containing the material to be crystallized dissolved in a solvent and a second solution comprising an anti-solvent, the apparatus comprising: means for atomizing the first solution and for introducing the atomized solution into the second solution; and means for mixing the atomized solution and the second solution to form the product.
25. Apparatus for crystallization of a chemical material from a first solution comprising a first reactive intermediate and a solvent and a second solution comprising a second reactive intermediate and a solvent, the apparatus comprising: means for atomizing the first solution and for introducing the atomized solution into the second solution; and means for mixing the atomized solution and the second solution under conditions of temperature and pressure which permit reaction of the first and second reactive intermediates to produce a product of limited solubility in the solvent mixture.
26. The apparatus of Claim 20 wherein said atomizer means comprises an ultrasonic atomizer.

27. The apparatus of Claim 20 wherein said atomizer means comprises a pressure driven atomizer.
28. The apparatus of Claim 27 further comprising means for supplying pressurized gas to said atomizer.
29. The apparatus of Claim 20 wherein said atomizing means introduces the atomized solution below the surface of the second solution.
30. The apparatus of Claim 20 wherein said atomizing means introduces the atomized solution above the surface of the second solution.
31. The apparatus of Claim 20 further comprising means for supplying the first solution to said atomizing means.
32. The apparatus of Claim 20 wherein said means for mixing the atomized solution and the second solution comprises means for stirring the solutions.
33. The apparatus of Claim 20 further comprising means for continuously introducing the second solution.
34. The apparatus of Claim 33 further comprising means for continuously removing the product.
35. The apparatus of Claim 20 further comprising means for adjusting said atomizer means to product a fine mist.
36. The apparatus of Claim 20 further comprising means for adjusting the temperature of the solutions.
37. The apparatus of Claim 20 further comprising a vessel into which the second solution is introduced.
38. The apparatus of Claim 37 wherein said mixing means mixes the solutions in said vessel.
39. The apparatus of Claim 20 wherein said atomizer means comprises an inlet and further comprising means for supplying said inlet with the first solution.
40. The apparatus of Claim 39 wherein said supplying means comprises a pump.
41. The apparatus of Claim 20 wherein said atomizer means has an outlet.

14

42. The apparatus of Claim 41 wherein said atomizer means outlet is located below the surface of the second solution.
43. The apparatus of Claim 41 wherein said atomizer means outlet is located above the surface of the second solution.
44. The apparatus of Claim 37 wherein said means for mixing comprises means for stirring the solutions in the vessel.
45. The apparatus of Claim 37 further comprising means for continuously introducing the second solution into the vessel.
46. The apparatus of Claim 45 further comprising means for continuously removing the product from the vessel.

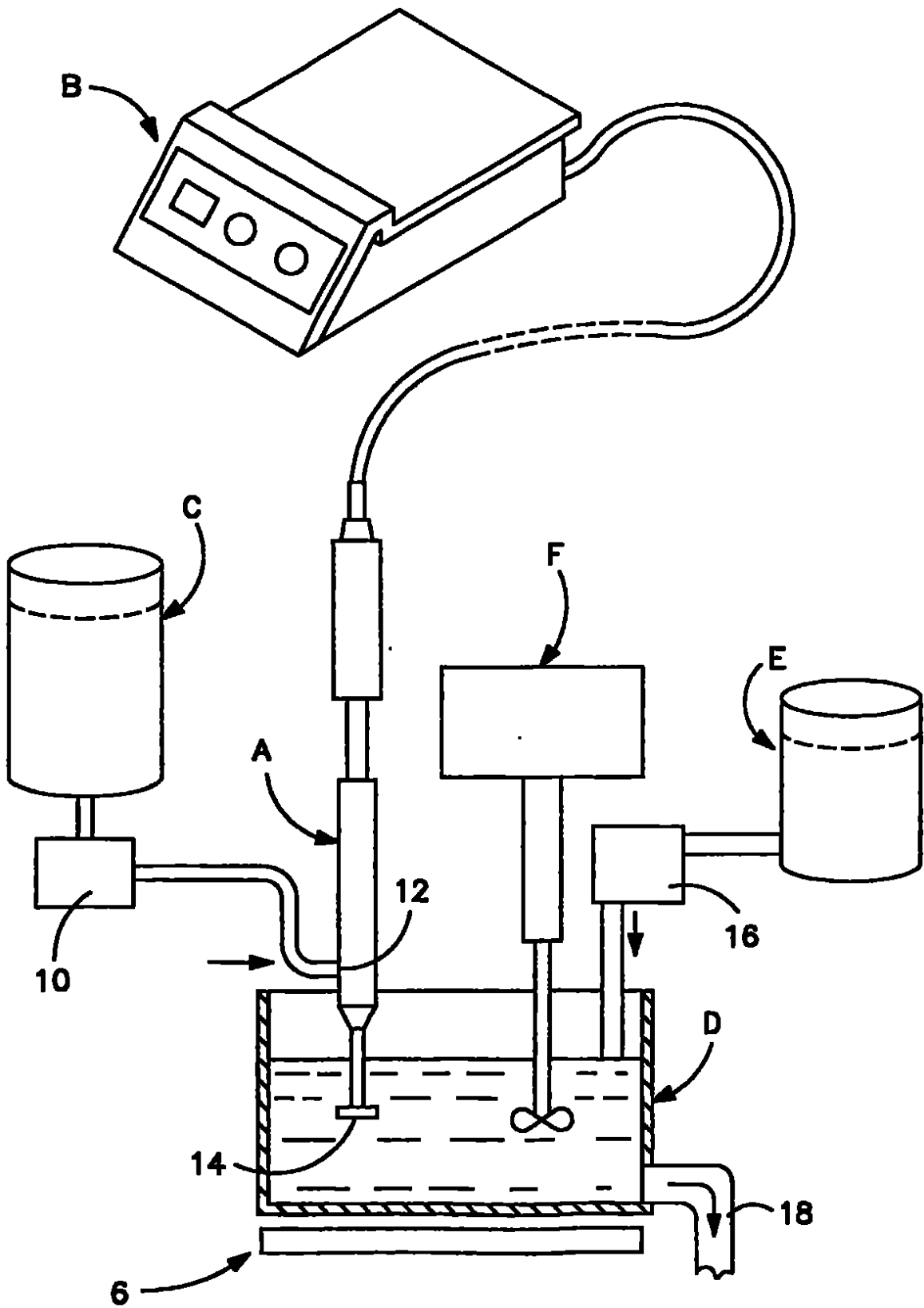


FIG. 1

16

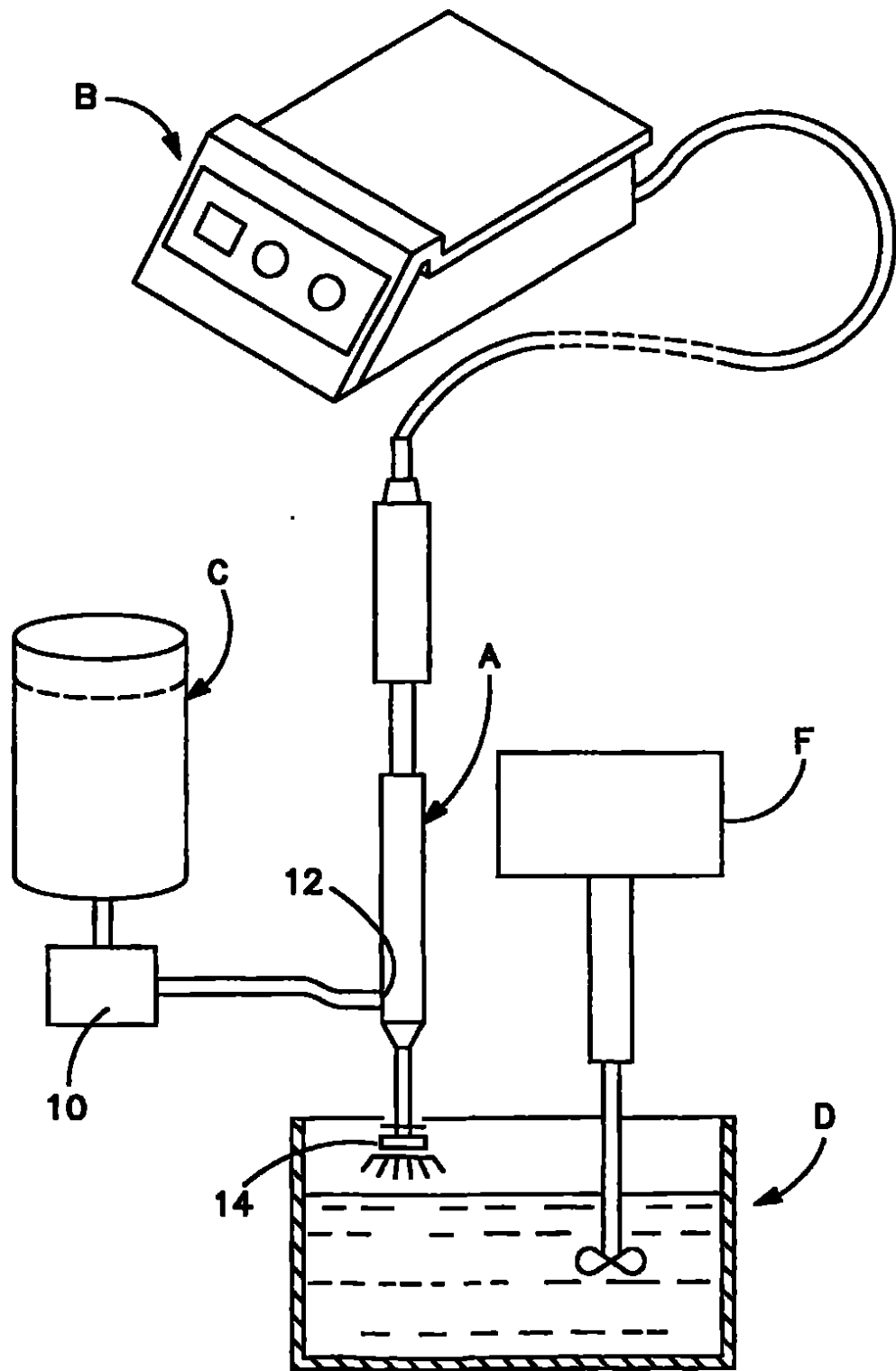


FIG. 2

7

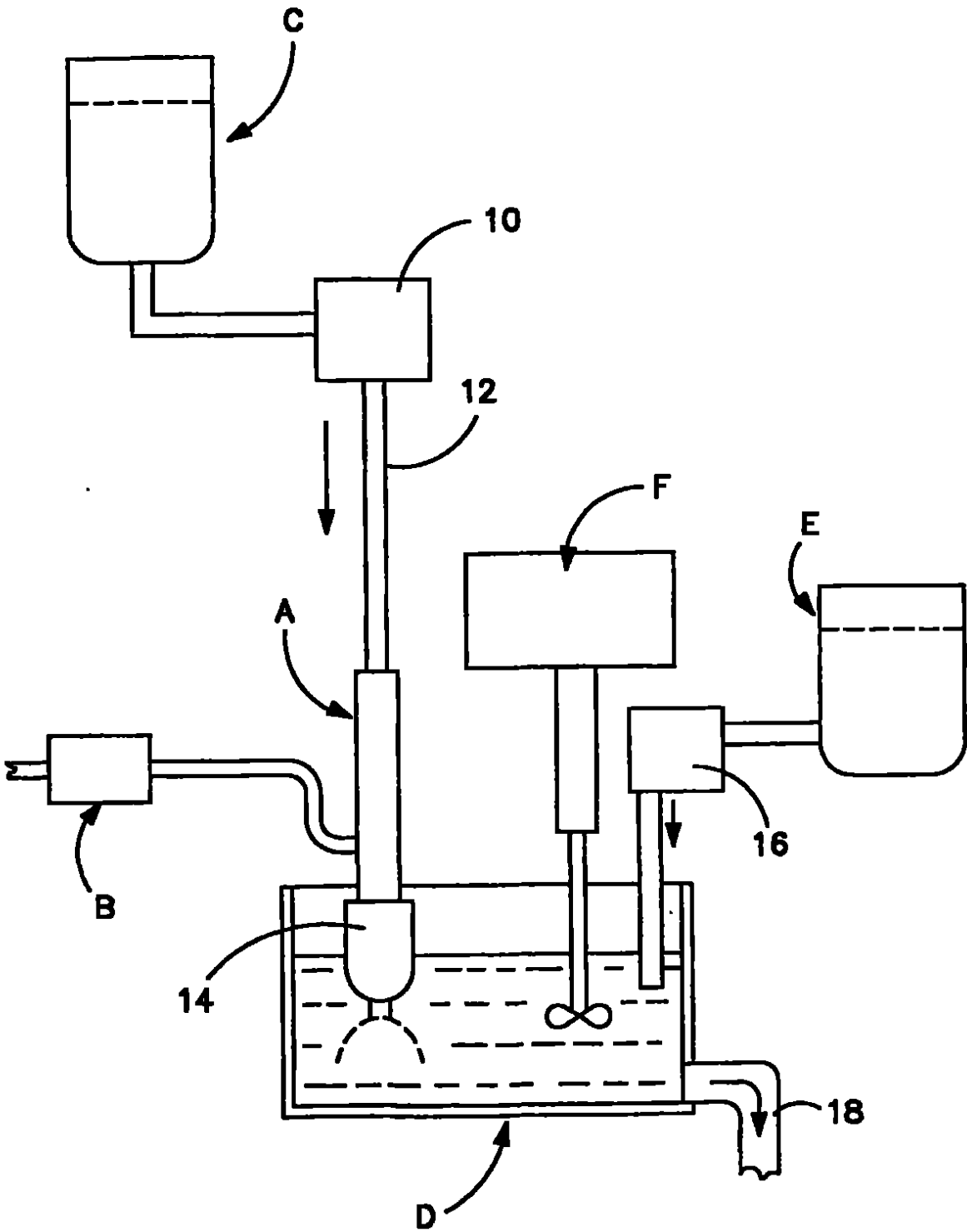


FIG. 3

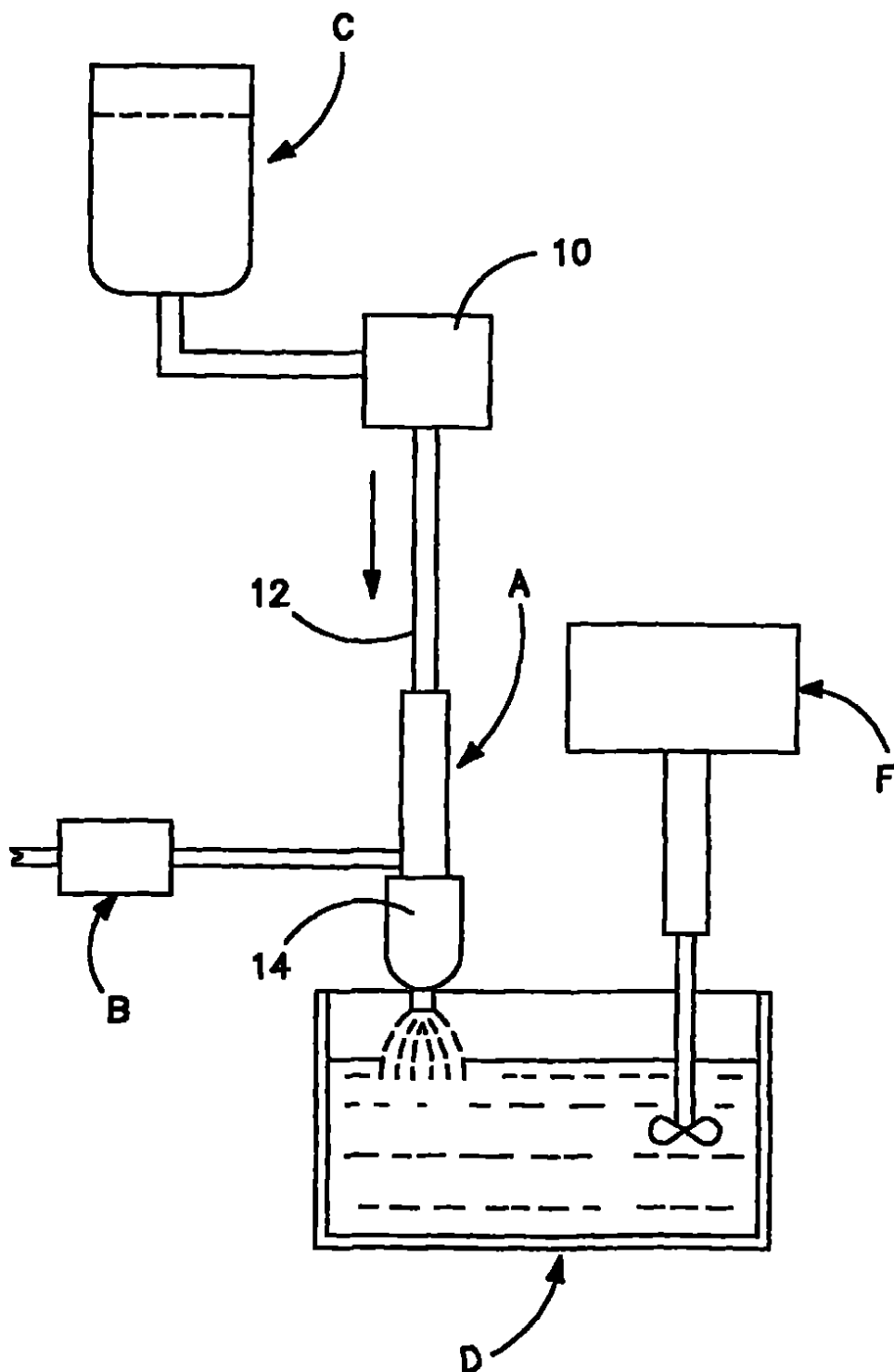


FIG. 4

2/19

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES (PCT)		
(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual Oficina Internacional	PCT	
(43) Fecha de Publicación Internacional 13 noviembre 2003 (13.11.2003)		(10) Número de Publicación Internacional WO 03/092852 A1
(51) Clasificación de patente internacional: B01D 9/00		
(21) Número de solicitud internacional: PCT/US03/12312		
(22) Fecha de presentación internacional: 21 abril 2003 (21.04.2003)		
(25) Lenguaje de Presentación: Inglés		
(26) Lenguaje de Publicación: Inglés		
(30) Datos de prioridad: 60/376,414 29 abril 2002 (29.04.2002) US 60/439,066 9 enero 2003 (09.01.2003) US		
(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto US): BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY [US/US]; P.O. Box 4000, Route 206 and Provincetown Road, Princeton, NJ 08543-4000 (US).		
(72) Inventor: y (75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): WEI, Chenkou [US/US]; 44 Windsor Drive, Princeton Junction, NJ 08550 (US). AKITI, Otate [GH/US]; 610 Aspen Drive, Plainsboro, NJ 08536 (US). GLEESON, Margaret, M. [US/US]; 6133 Cedar Court, Monmouth, Junction, NJ 08852 (US).		
(74) Mandatarios: BAXAM, Deanna et al.; Bristol-Myers Squibb Company, P.O. Box 4000, Princeton, NJ 08543-4000 (US).		
(34) Título: SISTEMAS DE CRISTALIZACION QUE UTILIZA ATOMIZACION.		
(57) Resumen: La presente invención se refiere a la cristalización de un compuesto farmacéutico orgánico que es lograda por la atomización de una solución y la introducción de la solución atomizada en un recipiente que contiene una segunda solución, en donde las soluciones son mezcladas para formar un producto. El proceso puede ser efectuado sobre constituyentes no reactivos tales como una solución que contiene el compuesto que va a ser cristalizado en un solvente y una solución anti-solvente. Alternativamente, el proceso puede ser efectuado sobre constituyentes reactivos, tales como soluciones de solventes que contienen diferentes compuestos intermedios reactivos, bajo condiciones reactivas apropiadas. El proceso puede ser practicado continuamente o en un modo por lotes. Los atomizadores del tipo ultrasónico no accionado a presión o del tipo accionado a presión, ultrasónico o no ultrasónico, pueden ser utilizados.		

(81) Estados designados (nacional): AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NI NO NZ OM PH PL PT RO RU SC SD SE SG SI SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VN YU ZA ZM ZW.

(84) Estados designados (regional): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Eurasia (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada
- con reporte de búsqueda internacional.

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, consulte las "Notas Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al principio de cada ejemplar regular de la Gaceta del PCT.

2

SISTEMA DE CRISTALIZACION QUE UTILIZA ATOMIZACION

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un sistema para
5 cristalización de compuestos farmacéuticos orgánicos y más
particularmente a un proceso de cristalización que utiliza
atomización y al aparato para practicar tal proceso.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Se sabe bien en la industria farmacéutica que la
10 biodisponibilidad de un compuesto orgánico escasamente
soluble es mejorada frecuentemente cuando el compuesto es muy
puro y las moléculas del compuesto tienen un tamaño de
partícula uniforme, pequeño, un área superficial grande y un
tiempo de disolución breve. La purificación puede ser
15 efectuada por cristalización del compuesto de la solución.
Sin embargo, cuando la cristalización se lleva a cabo
directamente en un medio ambiente de supersaturación elevada,
el material resultante es frecuentemente insatisfactorio
debido a la baja pureza, friabilidad elevada y falta de
20 estabilidad a causa de que la formación de la estructura
cristalina es inadecuada. Además, los aceites producidos
comúnmente durante el procesamiento del material
supersaturado pueden solidificarse sin una estructura
suficiente.

25 Es posible retardar el proceso de cristalización

para obtener un producto más estable, de pureza más elevada. Sin embargo, retardar el proceso reduce la productividad del cristalizador y produce partículas que son demasiado grandes, que tienen un área superficial baja. Tales partículas
5 requieren una molienda de gran intensidad para crear un producto que se pueda utilizar.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

Para superar estos problemas, y para proporcionar partículas de área superficial elevada, de pureza química
10 elevada y de estabilidad elevada, sin la necesidad de una molienda post-cristalización, un proceso de cristalización, conocido como proceso de "chorros de fluido convergentes", ha sido desarrollado.

Una versión bien conocida del proceso de "chorros
15 de fluido convergentes" es descrito con detalle en la Patente U.S. No. 5,314,506 titulada "Crystallization Method To Improve Crystal Structure And Size" expedida el 24 de mayo de 1994, a favor de Midler, et al, poseída por Merek & Co., de Rahway, New Jersey. El lector puede consultar esta patente en
20 su sección de información de antecedentes y detalles del proceso.

Básicamente, el proceso de chorros de fluido convergentes, como se describe en la Patente U.S. No. 5,314,506, utiliza una solución supersaturada del compuesto
25 que va a ser cristalizado en el solvente y una solución

22

"anti-solvente" apropiada. Las corrientes de chorro de alta velocidad diametralmente opuestas de las soluciones, son formadas y micro mezcladas en una cámara para el choque de los chorros. Las soluciones mezcladas son transferidas
5 entonces hacia un recipiente en donde las mismas son agitadas para producir el producto final. El producto, tal como una molécula neutral o una sal, es cristalizado externamente por el mezclado de las soluciones, lo cual reduce la solubilidad del compuesto en la mezcla de solventes.

10 El proceso de corrientes de fluido convergentes también ha sido utilizado para llevar a cabo la cristalización reactiva en donde una reacción química y la cristalización controlada se llevan a cabo simultáneamente. El lector puede consultar la Publicación de la Solicitud de
15 Patente No.: U.S. 2002/0016498 del 7 de febrero del 2002, titulada "Reactive Crystallization Method to Improve Particle Size", a nombre de Am Ende et al, poseída por Pfizer Inc., para información adicional a este respecto.

La cristalización reactiva involucra dos compuestos
20 intermedios reactivos. Las corrientes de fluido de las soluciones de los compuestos intermedios reactivos se hacen chocar en una cámara bajo condiciones reactivas apropiadas. Por ejemplo, una primera solución que contiene un reactivo (tal como un ácido) en un solvente se hace reaccionar con una
25 segunda solución que contiene otro reactivo (tal como una

base) en un solvente, para formar un producto, tal como una sal. El producto no es soluble en la mezcla de solventes y así se cristaliza rápidamente. En la industria farmacéutica, la substancia del fármaco está frecuentemente en una forma de sal, de modo que la cristalización reactiva es utilizada comúnmente.

El proceso de chorros de fluido convergentes produce un resultado satisfactorio en términos de la pureza, tamaño de partícula y estabilidad. Sin embargo, varias desventajas principales de este proceso han sido observadas. Por ejemplo, las boquillas utilizadas para formar las corrientes de fluido deben ser alineadas muy exactamente de modo que las corrientes choquen correctamente. La relación de la velocidad de flujo de las dos corrientes está limitada por el tamaño de las boquillas. El proceso no puede ser utilizado para velocidades de flujo bajas porque el choque de los chorros podría no ofrecer un grado suficiente de mezclado. Además, el aparato utilizado para practicar el proceso consume mucho tiempo para el montaje y es difícil de controlar.

Se ha desarrollado un sistema de cristalización diferente que puede ser utilizado tanto con constituyentes que no son químicamente reactivos como con constituyentes químicamente reactivos, el cual supera las desventajas del proceso de chorros de fluido convergentes eliminando la

x
2

necesidad de formar corrientes de fluido de alta velocidad y alineando exactamente las boquillas. En el sistema de la invención, la relación de las velocidades de flujo no está limitada por el tamaño de la boquilla y se puede adaptar a 5 velocidades bajas de flujo. Además, el aparato utilizado para efectuar el proceso es fácil de montar y controlar.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

El sistema de la invención produce partículas de pureza, área superficial y estabilidad que son comparables 10 con o mejores que aquellas obtenidas con el proceso de chorros de fluido convergentes. De manera semejante al proceso de chorros de fluido convergentes, el producto de la invención no requiere una molienda post-cristalización.

El proceso de la invención trabaja particularmente 15 bien en compuestos que cristalizan rápidamente. Esto es a causa de que el mezclado y cristalización se llevan a cabo simultáneamente. Además, el proceso de la invención puede ser practicado continuamente o en un modo por lotes.

El proceso de la invención utiliza un atomizador 20 convencional en lugar de las boquillas para los chorros de fluido. Una primera solución es suministrada al atomizador. El atomizador crea una niebla fina de gotitas de la primera solución. Las gotitas son introducidas en una segunda solución. La solución atomizada y la segunda solución son 25 mezcladas para producir el producto cristalizado.

25

Cuando los constituyentes no reactivos químicamente son combinados, la primera solución puede ser una solución que contiene el material que va a ser cristalizado, tal como una molécula neutral o una sal, disuelta en un solvente. La
5 solución que contiene el material es atomizada y las gotitas son introducidas en y mezcladas con la segunda solución, la cual es una solución que contiene un anti-solvente. El mezclado de las soluciones reduce la solubilidad del material, provocando que el mismo cristalice.

10 El proceso también puede ser utilizado para cristalización reactiva, por ejemplo, para preparar sales farmacéuticas. En este caso, la primera solución contiene un primer compuesto intermedio reactivo, tal como un ácido, en un solvente y la segunda solución contiene un segundo
15 compuesto intermedio reactivo, tal como una base, en un solvente. La solución atomizada y la segunda solución son mezcladas bajo condiciones de temperatura y presión que permiten la reacción del primer y segundo compuestos intermedios reactivos. El producto tiene estabilidad limitada
20 en la mezcla de solventes y así rápidamente cristaliza cuando las soluciones son mezcladas.

Cuando se utilicen aquí, los términos "primero" y "segundo" no están propuestos para denotar un orden o para limitar la invención a una secuencia particular de la
25 combinación de los constituyentes. Además, el término

92

"solución" es utilizado genéricamente y se debe entender que incluye dispersiones, emulsiones, sistemas de fases múltiples y solventes puros, así como soluciones.

El proceso de la invención puede ser efectuado
5 utilizando un atomizador ultrasónico no accionado a presión, convencional. Este tipo de atomizador ha probado que va a ser muy efectivo cuando están involucradas cantidades pequeñas, tal como en el laboratorio. Sin embargo, en situaciones de fabricación, en donde deben ser producidas cantidades más
10 grandes, se ha encontrado que los atomizadores accionados a presión son más adecuados. En consecuencia, se describe la implementación del proceso de cristalización de la invención utilizando aquí ambos tipos de atomizadores.

Por lo tanto, un objeto principal de la presente
15 invención es proporcionar un sistema para la cristalización de un compuesto farmacéutico utilizando atomización, el cual conduce a partículas de alta pureza, de alta estabilidad y de área superficial elevada, sin la necesidad de molienda post-cristalización.

20 Es otro objeto de la presente invención proporcionar un sistema para la cristalización de un compuesto farmacéutico orgánico utilizando atomización en donde la necesidad de la alineación crítica de las corrientes de chorro de fluido convergentes es completamente eliminada.

25 Es otro objeto de la presente invención

proporcionar un sistema para la cristalización de un compuesto farmacéutico orgánico que utiliza atomización, en donde la relación de las soluciones alimentadas al aparato puede ser controlada fácilmente.

5 Es otro objeto de la presente invención proporcionar un sistema para cristalizar un compuesto farmacéutico orgánico que utiliza atomización en donde el aparato para efectuar el proceso puede ser montado de manera relativamente rápida.

10 Es otro objeto de la presente invención proporcionar un sistema para cristalizar un compuesto farmacéutico orgánico utilizando atomización, que puede ser utilizado en un modo continuo o por lotes.

 Es otro objeto de la presente invención
15 proporcionar un sistema para cristalización de un compuesto farmacéutico orgánico utilizando atomización, que puede ser utilizado con constituyentes no reactivos químicamente o constituyentes reactivos químicamente.

 Es otro objeto de la presente invención
20 proporcionar un sistema para cristalizar un compuesto farmacéutico orgánico utilizando atomización, que puede ser utilizado efectivamente para producir cantidades pequeñas de producto para uso de laboratorio o cantidades de fabricación más grandes.

25 De acuerdo con un aspecto de la presente invención,

se proporciona un proceso para la cristalización de un material químico a partir de una primera solución y una segunda solución. La primera solución es atomizada. La solución atomizada es introducida en la segunda solución. La
5 solución atomizada y la segunda solución son mezcladas entonces para formar el producto.

Cuando los constituyentes no reactivos químicamente son combinados, la primera solución puede incluir el material que va a ser cristalizado disuelto en un solvente. La segunda
10 solución puede incluir una solución que contiene un anti-solvente.

Cuando se emplean constituyentes reactivos químicamente, la primera solución puede incluir un solvente y un primer compuesto intermedio reactivo. La segunda solución
15 puede incluir un solvente y un segundo compuesto intermedio reactivo. Las soluciones son combinadas bajo condiciones de temperatura y presión que permiten que el primer y segundo compuestos intermedios reactivos formen un producto de solubilidad limitada en la mezcla de solventes.

20 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un proceso para la cristalización de un material químico a partir de una solución que contiene el compuesto que va a ser cristalizado disuelto en un solvente y una solución que incluye un anti-solvente. La
25 solución que contiene el material es atomizada. La solución

atomizada es introducida en la solución anti-solvente. La solución atomizada y la solución anti-solvente son mezcladas entonces para formar el producto.

De acuerdo con otro aspecto de la presente
5 invención, un proceso es provisto para la cristalización de un material químico a partir de una primera solución que incluye un solvente y un primer compuesto intermedio reactivo y una segunda solución que incluye un solvente y un segundo compuesto intermedio reactivo. La primera solución es
10 atomizada. La primera solución atomizada es introducida en la segunda solución. Las soluciones son mezcladas bajo condiciones de temperatura y presión que permiten la reacción del primer y segundo compuestos intermedios reactivos para formar un producto de solubilidad limitada en la mezcla de
15 solventes.

La primera solución es atomizada utilizando un atomizador. Preferentemente, el atomizador es un atomizador de un tipo ultrasónico no accionado a presión. Alternativamente, se puede utilizar un atomizador del tipo
20 accionado a presión. El atomizador tiene una entrada que está conectada para recibir la primera solución. El atomizador también tiene una salida.

La solución atomizada puede ser introducida en la segunda solución por la localización de la salida del
25 atomizador arriba de la superficie de la segunda solución.

20

Sin embargo, en algunas situaciones, es preferible localizar la salida del atomizador abajo de la superficie de la segunda solución de tal modo que el contacto inmediato entre las gotitas de la primera solución y la segunda solución, sea
5 logrado.

La etapa de atomización de la primera solución es efectuada suministrando la primera solución a la entrada del atomizador. Esto puede ser efectuado utilizando una bomba.

El atomizador puede ser controlado haciendo variar
10 el tamaño de la gotita. La etapa de atomizar la primera solución incluye preferentemente la etapa de ajustar el atomizador para producir una niebla fina en la salida.

La etapa de mezclado de la solución atomizada y la segunda solución incluye la agitación o sacudimiento de la
15 mezcla. Esto puede ser efectuado por un mecanismo de agitación convencional, tal como un agitador mecánico o magnético.

En una forma preferida, el proceso comprende las etapas de introducir continuamente la primera solución en la
20 mezcla y remover continuamente el producto mezclado. De esta manera, el proceso de cristalización puede ser efectuado continuamente.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, un aparato es provisto para la cristalización de
25 un material químico a partir de una primera solución y una

segunda solución. El aparato incluye medios para atomizar la primera solución y para introducir la solución atomizada en la segunda solución. La solución atomizada y la segunda solución son mezcladas para producir el producto.

5 Cuando los constituyentes no reactivos químicamente son combinados, la primera solución puede incluir el material que va a ser cristalizado disuelto en un solvente. La segunda solución puede incluir una solución que incluye un anti-solvente.

10 Cuando son empleados constituyentes químicamente reactivos, la primera solución puede incluir un solvente y un primer compuesto intermedio reactivo. La segunda solución puede incluir un solvente y un segundo compuesto intermedio reactivo. La solución atomizada y la segunda solución son
15 mezcladas bajo condiciones de temperatura y presión que permiten que los compuestos intermedios reactivos produzcan un producto de solubilidad limitada en la mezcla de solventes.

De acuerdo con otro aspecto de la presente
20 invención, un aparato es provisto para la cristalización de un material químico a partir de una solución que incluye el material que va a ser cristalizado disuelto en un solvente y una solución que incluye un anti-solvente. El aparato incluye medios para atomizar la solución que contiene el material y
25 para introducir la solución atomizada en una solución anti-

solvente. También se proporcionan medios para mezclar la solución atomizada y la solución anti-solvente para formar el producto.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, un aparato es provisto para la cristalización de un material químico a partir de una primera solución que incluye un solvente y un primer compuesto intermedio reactivo y una segunda solución que incluye un solvente y un segundo compuesto intermedio reactivo. El aparato incluye medios para atomizar la primera solución y para introducir la solución atomizada en la segunda solución. Se proporcionan medios para mezclar la solución atomizada y la segunda solución bajo condiciones de temperatura y presión que permiten la reacción del primer y segundo compuestos intermedios reactivos para producir un producto de solubilidad limitada en la mezcla de solventes.

Los medios de atomización pueden tomar la forma de un atomizador ultrasónico no accionado mecánicamente. Alternativamente, los medios de atomización pueden ser un atomizador accionado mecánicamente. En este último caso, se proporcionan medios para suministrar gas presurizado al atomizador.

Los medios de atomización pueden introducir la solución atomizada arriba de la superficie de la segunda solución. Alternativamente, la solución atomizada puede ser

M
M

introducida abajo de la superficie de la segunda solución.

La primera solución es suministrada a los medios de atomización. Los medios, tales como una bomba, pueden ser provistos para este propósito.

5 Los medios para mezclar la solución atomizada y la segunda solución incluyen medios para agitar las soluciones.

Se pueden proporcionar medios para introducir continuamente la segunda solución. En este caso, también se proporcionan medios para remover continuamente el producto.

10 Preferentemente, se proporciona un recipiente. La segunda solución es introducida en el recipiente. La solución atomizada y la segunda solución son mezcladas en el recipiente.

Los medios de atomización tienen una entrada
15 conectada para recibir la primera solución. Los medios de atomización también tienen una salida situada para introducir la solución atomizada en la segunda solución.

La salida de los medios de atomización puede estar localizada arriba de la superficie de la segunda solución.
20 Alternativamente, la salida de los medios atomizadores puede estar localizada abajo de la superficie de la segunda solución.

Los medios de atomización incluyen medios para hacer variar el tamaño de la gotita. Estos medios son
25 ajustados para producir una niebla fina en la salida.

Los medios para mezclar la solución atomizada y la segunda solución incluyen medios para agitar las soluciones en el recipiente.

El aparato incluye, además medios para introducir continuamente la segunda solución en el recipiente. También se proporcionan medios para remover continuamente el producto del recipiente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Para estos y otros de tales objetos que serán evidentes aquí posteriormente, la presente invención se refiere a un sistema de cristalización que utiliza la atomización, como se describe con detalle en la siguiente especificación, y se menciona en las reivindicaciones anexas, tomadas junto con las Figuras que se anexan, en las cuales las referencias numéricas semejantes se refieren a partes semejantes y en las cuales:

la Figura 1 es un diseño que ilustra esquemáticamente una primera modalidad preferida de un aparato adecuado para practicar el proceso de cristalización de la presente invención con constituyentes no reactivos en el modo continuo; y

la Figura 2 es una diseño que ilustra esquemáticamente una segunda modalidad preferida del aparato adecuado para practicar el proceso de cristalización de la presente invención con constituyentes no reactivos en el modo

35

por lotes;

la Figura 3 es un diseño que ilustra esquemáticamente una tercera modalidad preferida del aparato adecuado para practicar el proceso de cristalización de la presente invención con los constituyentes reactivos, en el modo continuo; y

la Figura 4 es un diseño que ilustra esquemáticamente una cuarta modalidad preferida del aparato adecuado para practicar el proceso de cristalización de la presente invención con constituyentes reactivos, en el modo por lotes.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

El proceso de la presente invención puede ser efectuado con constituyentes no reactivos en donde una primera solución que contiene el material que va a ser cristalizado es atomizado e introducido en una segunda solución anti-solvente. Cuando la solución que contiene el material atomizado es mezclada con la solución anti-solvente, la solubilidad del compuesto en las soluciones mezcladas es limitada, provocando que el material se cristalice.

Por ejemplo, la solución que contiene el material puede estar compuesta de un solvente, tal como agua, y un material que va a ser cristalizado, tal como D,L-Treonina, disuelto en el agua. El anti-solvente podría ser acetona. La D,L-Treonina sólida es disuelta a su proporción de

concentración máxima (160 g/l) en agua. La D,L-Treonina es atomizada e introducida en la acetona. La solución atomizada y la acetona son mezcladas entonces para producir el producto cristalizado.

5 El proceso de la presente invención también puede ser utilizado cuando los constituyentes reactivos químicamente están involucrados. Tal cristalización reactiva es utilizada comúnmente en la industria farmacéutica para preparar sales. En este proceso, la primera solución contiene
10 un primer compuesto intermedio reactivo, tal como un ácido, en un solvente. La segunda solución contiene un segundo compuesto intermedio reactivo, tal como una base, en un solvente. Los solventes pueden ser los mismos o diferentes. La primera solución es atomizada e introducida en la segunda
15 solución. Las soluciones son mezcladas bajo condiciones de temperatura y presión que permiten la reacción del primer y segundo compuestos intermedios reactivos para producir un producto de solubilidad limitada en la mezcla del solvente.

Por ejemplo, la primera solución podría ser la base
20 libre de 1-(3'-aminobencisoxazol-5'-il)-3-trifluorometil-5-[[4-[2'-dimetilaminometil]imidazol-1'-il]-2-fluorofenil]aminocarbonil]pirazol disuelto en etanol a 70 grados centígrados. El ácido HCl, disuelto en alcohol isopropílico a 65 grados centígrados, podría ser la segunda
25 solución. La primera solución es atomizada e introducida en

la segunda solución. Las dos soluciones son mezcladas. La sal de 1-(3'-aminobencisoxazol-5'-il)-3-trifluorometil-5-[[4-[2'-dimetilaminometil]imidazol-1'-il]-2-fluorofenil]aminocarbonil]-pirazol.HCl es formada.

5 El proceso de la presente invención puede ser implementado como un proceso continuo, como se ilustra en las Figuras 1 y 3, o como un proceso por lotes, como se ilustra en las Figuras 2 y 4. Ya sea que se trate del proceso por lotes o uno efectuado de manera continua, el proceso básico
10 es el mismo.

En una forma preferida, el proceso de la presente invención utiliza un atomizador no accionado a presión, ultrasónico, convencional, como se ilustra en las Figuras 1 y 2. El atomizador ultrasónico es más adecuado para producir
15 cantidades no industriales, tal como en el uso en el laboratorio.

Un atomizador ultrasónico que ha funcionado bien a este respecto es el Modelo VC 130 AT/VC 134 AT, fabricado por Sonics & Materials, Inc., 53 Church Hill Road, Newtown,
20 Connecticut 06470-1614. Sin embargo, otros atomizadores ultrasónicos disponibles comúnmente también podrían ser utilizados.

Como se muestra en las Figuras 1 y 2, el atomizador ultrasónico incluye una boquilla, designada generalmente como
25 A, y una unidad de control, designada generalmente como B. El

atomizador crea una niebla fina de la primera solución en la salida 14 de la boquilla.

La primera solución es bombeada, por una bomba 10, desde un primer recipiente de suministro, designado
5 generalmente como C, hasta la entrada 12 de la boquilla atomizadora A.

El atomizador utiliza energía vibratoria ultrasónica baja para la atomización. El líquido puede ser distribuido hasta la boquilla atomizadora ya sea por
10 alimentación por gravedad o por medio de una bomba dosificadora de presión baja, pequeña, tal como la bomba 10. La atomización puede ser efectuada de manera continua o intermitente. Causa de que la abertura en la salida 14 de la boquilla es relativamente grande (2-3 mm), el taponamiento no
15 es un problema.

El suministro de energía ultrasónica en la unidad B convierte 50/60 Hz a energía eléctrica de alta frecuencia. Esta energía eléctrica es transmitida a un transductor piezoeléctrico dentro de la boquilla A, en donde la misma es
20 cambiada a vibraciones mecánicas. Las vibraciones ultrasónicas son intensificadas por la boquilla y enfocadas en la salida 14 en donde la atomización se lleva a cabo. El líquido viaja a través de la boquilla, y se dispersa hacia fuera como una película delgada sobre la superficie de
25 atomización. La oscilación en la salida 14 desintegra el

65

líquido en microgotitas y luego las expulsa para formar una niebla de viscosidad baja, suave.

El tamaño de la gotita depende de la frecuencia de las vibraciones ultrasónicas. Mientras más elevada sea la frecuencia de las vibraciones, más pequeño será el tamaño de la gotita. El tamaño medio de la gotita es de 90 micrones a 20 KHz y 45 micrones a 40 KHz. Preferentemente, la frecuencia del atomizador, y por consiguiente el tamaño de la gotita, pueden ser ajustados. Se pueden emplear salidas 14 planas o cónicas de la boquilla.

La solución atomizada es introducida en la segunda solución en un recipiente de cristalización, designado generalmente como D. La segunda solución puede ser bombeada continuamente, por una segunda bomba 16, hacia el recipiente de cristalización desde un segundo recipiente de suministro, designado generalmente como E. El recipiente D puede estar abierto. Alternativamente, el recipiente D puede estar cerrado para mantener una presión particular en el mismo. El recipiente D puede estar asociado con un medio para ajustar la temperatura de los contenidos, designado generalmente como G. En consecuencia, la temperatura y presión en el recipiente D pueden ser ajustadas para mantener las condiciones de reacción apropiadas.

La salida 14 de la boquilla puede estar localizada abajo de la superficie de la segunda solución en el

recipiente D, como es mostrado en la Figura 1 o puede estar localizada justo arriba de la superficie de la segunda solución, como se muestra en la Figura 2. Sin embargo, con este tipo de atomizador, se prefiere localizar la salida
5 abajo de la superficie de la segunda solución a causa de que las partículas resultantes son más pequeñas y de tamaño más uniforme. Este se cree que va a ser el resultado del contacto inmediato entre las gotitas y la segunda solución.

10 Las soluciones dentro del recipiente D son mezcladas continuamente de tal modo que el mezclado y la cristalización ocurran simultáneamente. Esto puede ser efectuado por cualquier mecanismo de agitación o mezclado convencional, tal como un mezclador mecánico o magnético,
15 designado generalmente como F.

En el proceso continuo de la Figura 1, la segunda solución es bombeada continuamente hacia el recipiente D por la bomba 16. El producto cristalizado es removido continuamente del recipiente D a través de un conducto de
20 descarga 18. Las velocidades de flujo de las soluciones y por consiguiente la relación de la solución, son controladas de manera exacta por las bombas 10 y 16.

La Figura 2 ilustra el proceso utilizando el atomizador no accionado a presión, como es efectuado en el
25 modo por lotes. El mismo atomizador, incluyendo la boquilla A

14

y la unidad de control B, el recipiente de suministro C de la primera solución, la bomba 10, y el mezclador F son utilizados. Sin embargo, en esta modalidad, la segunda solución no es alimentada al recipiente D continuamente sino
5 que en lugar de esto es colocado en el recipiente previo a la introducción de la solución atomizada. Además, el producto cristalizado no es removido continuamente del recipiente de cristalización.

En la situación de cristalización del reactivo, la
10 reacción entre el primer compuesto intermedio reactivo y el segundo compuesto intermedio reactivo se debe llevar a cabo bajo las condiciones de temperatura y presión apropiadas. Si otra temperatura diferente de la ambiental es requerida, la temperatura de las soluciones individuales puede ser alterada
15 por el calentamiento o enfriamiento de las soluciones por separado en los recipientes de suministro C, E cuando sea necesario, o por el calentamiento o enfriamiento de la mezcla en el recipiente de cristalización D, como se indicó anteriormente. Si se requiere una presión diferente de la
20 atmosférica, el recipiente de cristalización D puede ser un recipiente cerrado y la presión interna mantenida cuando sea necesario.

Además, cuando el aparato es utilizado par la cristalización reactiva, es importante que todos los
25 componentes que llegan a estar en contacto con los

constituyentes sean compatibles químicamente con estos constituyentes para evitar la corrosión y contaminación.

Las Figuras 3 y 4 ilustran una modalidad preferida de la invención en donde el proceso es efectuado con un atomizador accionado a presión, ultrasónico o no ultrasónico, particularmente muy adecuado para las cantidades de producción. La Figura 3 ilustra el proceso en el modo continuo. La Figura 4 ilustra el proceso en el modo por lotes.

El proceso puede ser utilizado con constituyentes no reactivos o con constituyentes reactivos, como se describió anteriormente. En este último caso, las condiciones de temperatura y presión en el recipiente D pueden tener que ser ajustadas para permitir que la reacción se lleve a cabo. Además, las partes humectadas del equipo deben ser seleccionadas para que sean compatibles químicamente con los reactivos y solventes empleados.

El atomizador accionado a presión utilizado es preferentemente un generador sónico accionado por gas, de gran potencia, con un sistema de distribución de líquido interno. El mismo puede utilizar una boquilla para rociado tal como la que está disponible de Misonix, Incorporated, 1938 New Highway, Farmingdale, New York 11735 bajo la marca registrada SONIMIST.

La boquilla SONIMIST, designada generalmente como

M
X

A', es provista de energía por aire comprimido u otro gas inerte presurizado, tal como nitrógeno, alimentado a la misma desde un compresor u otro suministro de gas comprimido, designado generalmente como B'. No existe un efecto
5 piezoeléctrico y ninguna electricidad es necesaria. Un campo sónico es creado en la salida de la boquilla cuando el gas comprimido se acelera y alcanza la velocidad del sonido.

La primera solución es alimentada a la entrada 12'
10 de la boquilla desde una bomba de suministro 10 alimentada desde el recipiente de suministro C. La solución se introduce al campo sónico en donde las ondas de sonido de frecuencia constante proporcionan una acción de repique, rompiendo la corriente de líquido hasta convertirla en un aerosol. El
15 tamaño de partícula generado es una función de la velocidad de flujo de fluido, la presión del fluido, el tamaño del orificio y el tamaño de la cámara resonadora que forma parte de la boquilla A'. Un control estrecho del tamaño de la gota es posible. Además, modificando el tamaño del hueco del
20 resonador en la salida 14 de la boquilla, la configuración de rociado puede ser cambiada.

Otra boquilla que ha sido utilizada exitosamente está disponible de Spraying Systems Co., P.O. Box 7900, Wheaton, Illinois, 60189. La boquilla de Spraying Systems
25 Co., es una boquilla de atomización de aire. Este tipo de

boquilla produce un rociado fino por el mezclado de aire comprimido con el líquido que va a ser atomizado. El líquido es movido por medio de un sifón en el aire comprimido, y por lo tanto una bomba no es necesaria.

5 La solución atomizada desde la boquilla A' es introducida en la segunda solución en el recipiente D. La salida 14 de la boquilla puede ser colocada arriba o abajo de la superficie de la segunda solución, Sin embargo, se ha encontrado que el atomizador accionado a presión trabaja
10 mejor cuando la salida 14 de la boquilla está localizada arriba de la superficie del líquido en el recipiente D. Cuando está localizada así, la distancia entre la salida de la boquilla y la superficie del líquido puede hacer variar el tamaño de partícula.

15 Las porciones restantes del aparato como se muestran en las Figuras 3 y 4 son las mismas, y operan de manera idéntica, que los elementos correspondientes en las Figuras 1 y 2. La Figura 3 muestra el sistema que emplea el atomizador accionado a presión en la aplicación del modo
20 continuo. La Figura 4 muestra el atomizador accionado a presión en un modo por lotes. En la situación de cristalización reactiva, un recipiente de cristalización D cerrado puede ser empleado y las condiciones apropiadas de temperatura y presión son mantenidas como se describió
25 previamente.

45

Ahora se apreciará que la presente invención es un sistema en el cual son producidos compuestos farmacéuticos orgánicos puros con biodisponibilidad elevada por medio de cristalización utilizando atomización. El producto resultante
5 tiene moléculas de tamaño de partícula uniforme, pequeño, un área superficial elevada y un tiempo de disolución breve, el cual no requiere molienda post-producción.

El proceso es efectuado utilizando un atomizador que crea una niebla fina de gotitas de una primera solución. Las
10 gotitas son introducidas en una segunda solución y las soluciones son mezcladas. El proceso puede ser efectuado continuamente o en una base por lotes. El mismo se puede efectuar con constituyentes no reactivos químicamente o con constituyentes reactivos químicamente. Ningún problema de
15 taponamiento o alineación de la boquilla es encontrado. Las velocidades de flujo de la solución y la relación de la solución son controladas exactamente. El aparato puede ser montado de una manera eficiente.

Aunque solamente un número limitado de modalidades
20 preferidas de la presente invención han sido descritas para propósitos de ilustración, es obvio que se podrían hacer muchas variaciones y modificaciones a la misma. Está propuesto cubrir la totalidad de estas modificaciones y variaciones que se consideren dentro del alcance de la presente invención,
25 como está definido por las siguientes reivindicaciones.

46

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la cristalización de un material químico a partir de una primera solución y una
5 segunda solución, caracterizado porque comprende las etapas de: atomizar la primera solución; introducir la solución atomizada en la segunda solución; y mezclar la solución atomizada y la segunda solución para formar el producto.

2. El proceso de conformidad con la reivindicación
10 1, caracterizado porque la primera solución comprende el material que va a ser cristalizado disuelto en un solvente y la segunda solución comprende un anti-solvente.

3. El proceso de conformidad con la reivindicación
1, caracterizado porque la primera solución comprende un
15 solvente y un primer compuesto intermedio reactivo y la segunda solución comprende un solvente y un segundo compuesto intermedio reactivo.

4. El proceso de conformidad con la reivindicación
3, caracterizado porque la etapa de mezclado comprende la
20 etapa de mezclado de las soluciones bajo las condiciones de temperatura y presión que permiten que el primer y segundo compuestos intermedios reactivos reaccionen para formar un producto de solubilidad limitada en la mezcla de solventes.

5. Un proceso para la cristalización de un
25 material químico a partir de una primera solución que

X 47

contiene el material que va a ser cristalizado disuelto en un solvente y una segunda solución que comprende un anti-solvente, caracterizado porque comprende las etapas de: atomizar la primera solución; introducir la solución
5 atomizada en la segunda solución; y mezclar la solución atomizada y la segunda solución para formar el producto.

6. Un proceso para la cristalización de un material químico a partir de una primera solución que comprende un primer compuesto reactivo intermedio y un
10 solvente, y una segunda solución que comprende un segundo compuesto intermedio reactivo y un solvente, caracterizado porque comprende las etapas de: atomizar la primera solución; introducir la solución atomizada en la segunda solución; y mezclar la solución atomizada y la segunda solución bajo
15 condiciones de temperatura y presión que permitan la reacción del primer y segundo compuestos intermedios reactivos para producir un producto de solubilidad limitada en la mezcla de solventes.

7. El proceso de conformidad con la reivindicación
20 1, caracterizado porque la etapa de atomizar la primera solución comprende la etapa de atomizar la primera solución utilizando un atomizador ultrasónico.

8. El proceso de conformidad con la reivindicación
1, caracterizado porque la etapa de atomizar la primera
25 solución comprende la etapa de atomizar la primera solución

utilizando un atomizador accionado mecánicamente.

9. El proceso de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque además comprende la etapa de proporcionar un gas presurizado al atomizador.

5 10. El proceso de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque además comprende la etapa de introducir la segunda solución en un recipiente.

11. El proceso de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque la etapa de mezclar la solución se
10 lleva a cabo en un recipiente.

12. El proceso de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la etapa de introducir la solución atomizada comprende la etapa de introducir la solución atomizada abajo de la superficie de la segunda solución.

15 13. El proceso de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la etapa de introducir la solución atomizada comprende la etapa de introducir la solución atomizada arriba de la superficie de la segunda solución.

14. El proceso de conformidad con la reivindicación
20 1, caracterizado porque la etapa de atomizar la primera solución comprende la etapa de suministrar la primera solución al atomizador.

15. El proceso de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la etapa de atomización comprende la
25 etapa de ajustar el atomizador para producir una niebla fina.

64

16. El proceso de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la etapa de mezclar la solución atomizada y la segunda solución comprende la etapa de agitar las soluciones.

5 17. El proceso de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque además, comprende la etapa de introducir continuamente la segunda solución en el recipiente.

18. El proceso de conformidad con la reivindicación 10 17, caracterizado porque además comprende la etapa de remover continuamente el producto del recipiente.

19. El proceso de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque uno del primer y segundo compuestos intermedios reactivos es un ácido y el otro del primer y 15 segundo compuestos intermedios reactivos es una base.

20. Un aparato para la cristalización de un material químico a partir de una primera solución y una segunda solución, caracterizado porque comprende: medios para atomizar la primera solución y para introducir la solución 20 atomizada en la segunda solución; y medios para mezclar la solución atomizada y la segunda solución para formar un producto.

21. El proceso de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado porque la primera solución comprende el 25 material que va a ser cristalizado disuelto en un solvente y

25

la segunda solución comprende un anti-solvente.

22. El proceso de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado porque la primera solución comprende un solvente y un primer compuesto intermedio reactivo y la
5 segunda solución comprende un solvente y un segundo compuesto intermedio reactivo.

23. El proceso de conformidad con la reivindicación 22, caracterizado porque la etapa del mezclado comprende la etapa de mezclar las soluciones bajo condiciones de
10 temperatura y presión que permiten que el primer y segundo compuestos intermedios reactivos reaccionen para formar un producto de solubilidad limitada en la mezcla de solventes.

24. Un aparato para la cristalización de un
15 material químico a partir de una primera solución que contiene el material que va a ser cristalizado disuelto en un solvente y una segunda solución que comprende un anti-solvente, caracterizado porque comprende: medios para atomizar la primera solución y para introducir la solución
20 atomizada en la segunda solución; y medios para mezclar la solución atomizada y la segunda solución para formar el producto.

25. Un aparato para la cristalización de un material químico a partir de una primera solución que
25 comprende un primer compuesto intermedio reactivo y un

solvente y una segunda solución que comprende un segundo compuesto intermedio reactivo y un solvente, caracterizado porque comprende: medios para atomizar la primera la solución y para introducir la solución atomizada en la segunda
5 solución; y medios para mezclar la solución atomizada y la segunda solución bajo condiciones de temperatura y presión que permiten la reacción del primer y segundo compuestos intermedios reactivos para producir un producto de solubilidad limitada en la mezcla de solventes.

10 26. El aparato de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado porque los medios atomizadores comprenden un atomizador ultrasónico.

 27. El aparato de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado porque los medios atomizadores comprenden
15 un atomizador accionado a presión.

 28. El aparato de conformidad con la reivindicación 27, caracterizado porque además comprende medios para suministrar gas presurizado al atomizador.

 29. El aparato de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado porque los medios atomizadores introducen
20 la solución atomizada abajo de la superficie de la segunda solución.

 30. El aparato de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado porque los medios atomizadores introducen
25 la solución atomizada arriba de la superficie de la segunda

25

solución.

31. El aparato de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado porque además comprende medios para suministrar la primera solución a los medios atomizadores.

5 32. El aparato de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado porque los medios para mezclar la solución atomizada y la segunda solución comprenden medios para agitar las soluciones.

10 33. El aparato de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado porque además comprende medios para introducir continuamente la segunda solución.

34. El aparato de conformidad con la reivindicación 33, caracterizado porque además comprende medios para remover continuamente el producto.

15 35. El aparato de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado porque además comprende medios para ajustar los medios atomizadores para producir una niebla fina.

36. El aparato de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado porque además comprende medios para ajustar
20 la temperatura de las soluciones.

37. El aparato de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado porque además comprende un recipiente dentro del cual es introducida la segunda solución.

38. El aparato de conformidad con la reivindicación
25 37, caracterizado porque los medios de mezclado mezclan las

M
5

soluciones en el recipiente.

39. El aparato de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado porque los medios atomizadores comprenden una entrada y además comprenden medios para suministrar la
5 entrada con la primera solución.

40. El aparato de conformidad con la reivindicación 39, caracterizado porque los medios de suministro comprenden una bomba.

41. El aparato de conformidad con la reivindicación
10 20, caracterizado porque los medios atomizadores tienen una salida.

42. El aparato de conformidad con la reivindicación 41, caracterizado porque la salida de los medios atomizadores está localizada abajo de la superficie de la segunda
15 solución.

43. El aparato de conformidad con la reivindicación 41, caracterizado porque la salida de los medios atomizadores está localizada arriba de la superficie de la segunda solución.

20 44. El aparato de conformidad con la reivindicación 37, caracterizado porque los medios para el mezclado comprenden medios para agitar las soluciones en el recipiente.

45. El aparato de conformidad con la reivindicación
25 37, caracterizado porque además comprende medios para

X-5

introducir continuamente la segunda solución en el recipiente.

46. El aparato de conformidad con la reivindicación 45, caracterizado porque además comprende medios para remover
5 continuamente el producto del recipiente.

15

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a la cristalización de un compuesto farmacéutico orgánico que es lograda por la atomización de una solución y la introducción de la solución atomizada en un recipiente que contiene una segunda solución, en donde las soluciones son mezcladas para formar un producto. El proceso puede ser efectuado sobre constituyentes no reactivos tales como una solución que contiene el compuesto que va a ser cristalizado en un solvente y una solución anti-solvente. Alternativamente, el proceso puede ser efectuado sobre constituyentes reactivos, tales como soluciones de solventes que contienen diferentes compuestos intermedios reactivos, bajo condiciones reactivas apropiadas. El proceso puede ser practicado continuamente o en un modo por lotes. Los atomizadores del tipo ultrasónico no accionado a presión o del tipo accionado a presión, ultrasónico o no ultrasónico, pueden ser utilizados.

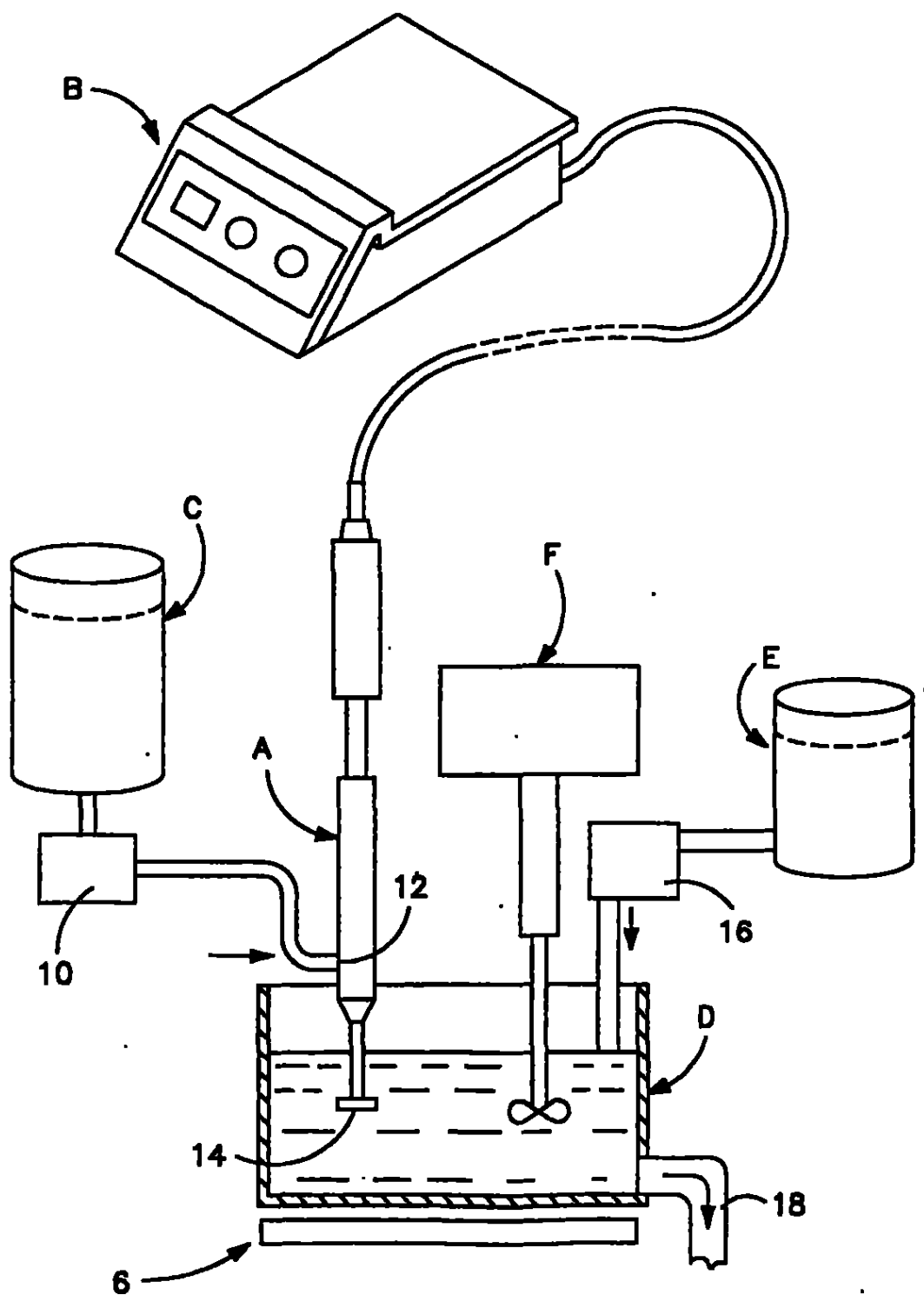


FIG. 1

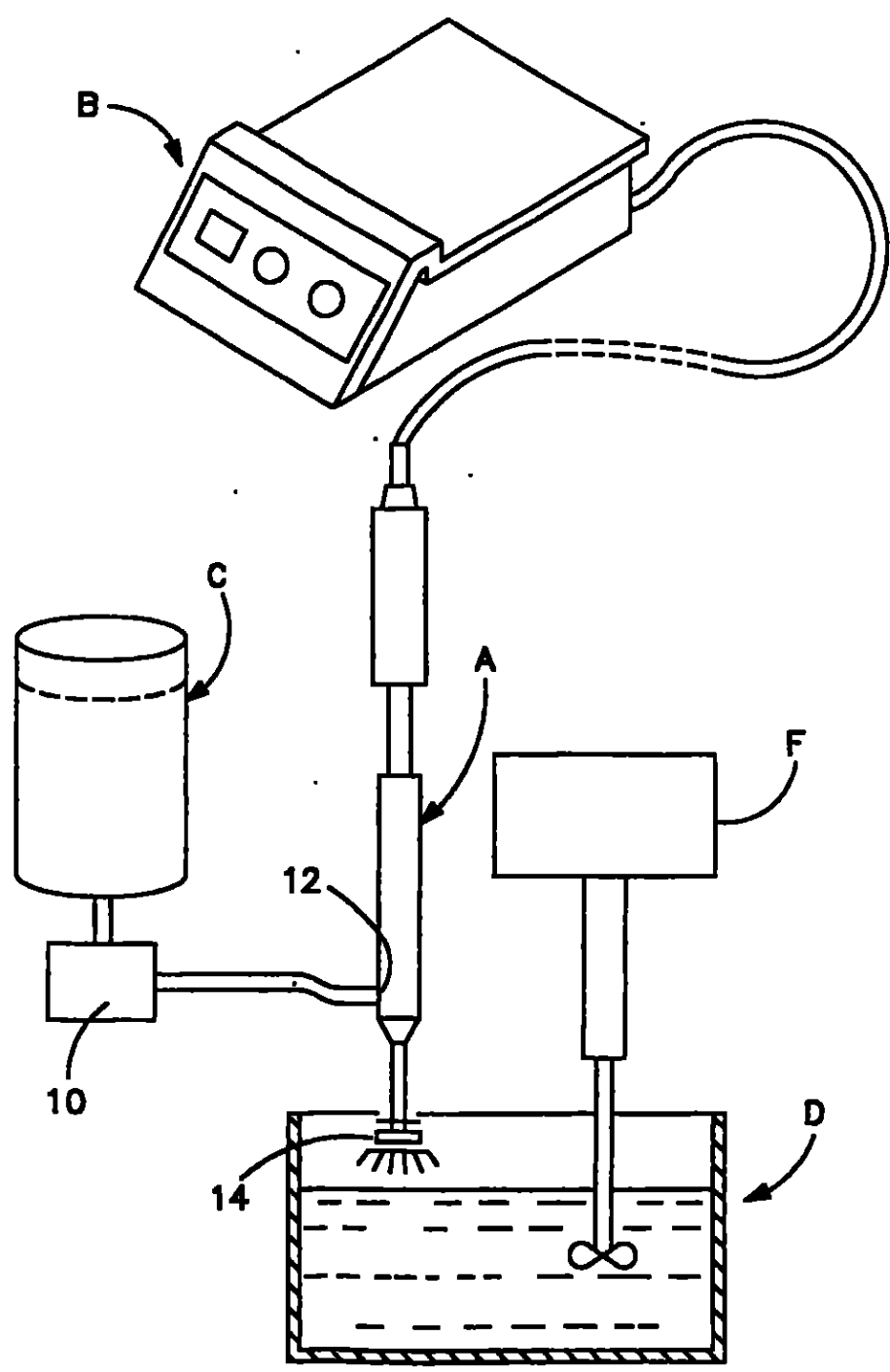


FIG. 2

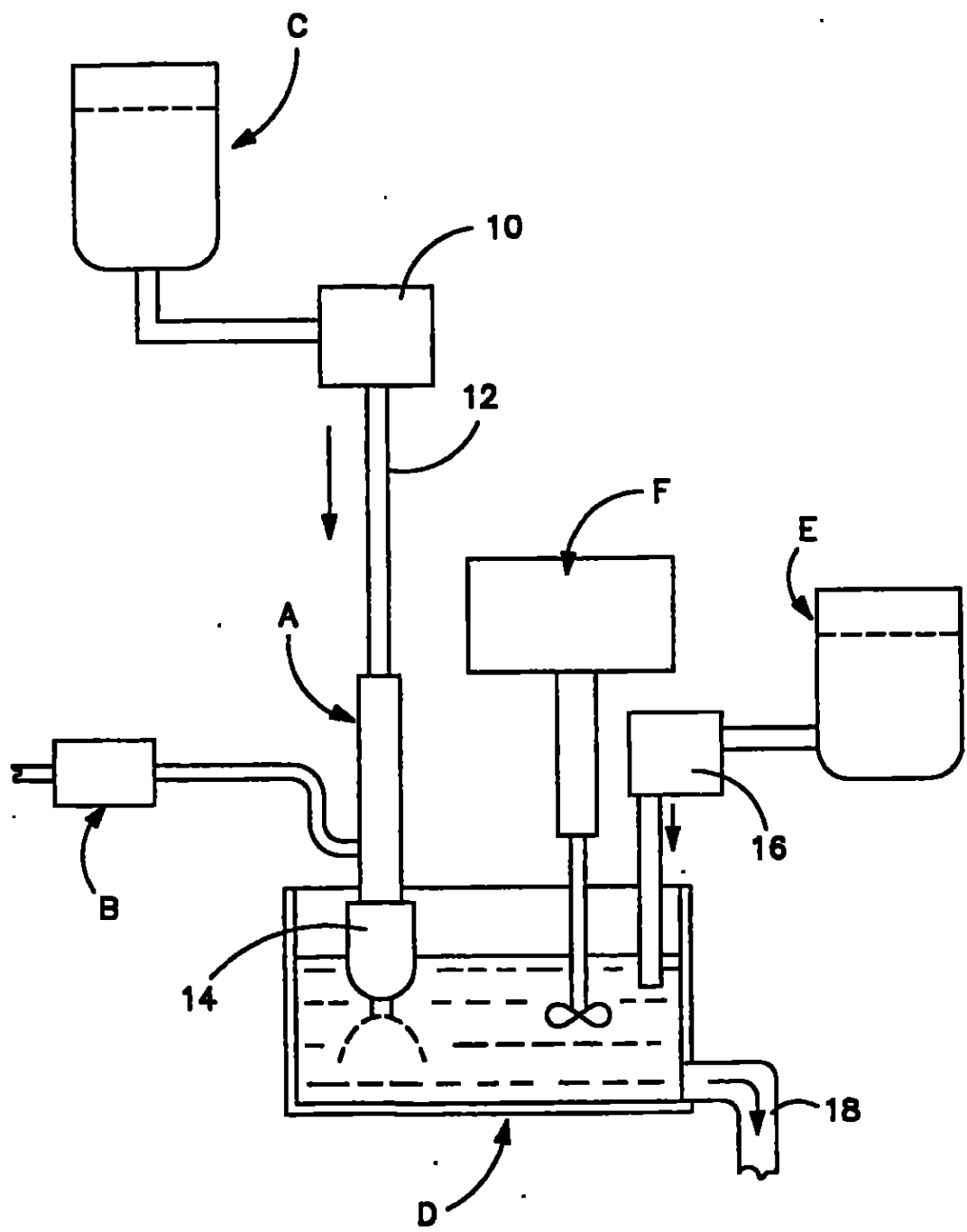


FIG. 3

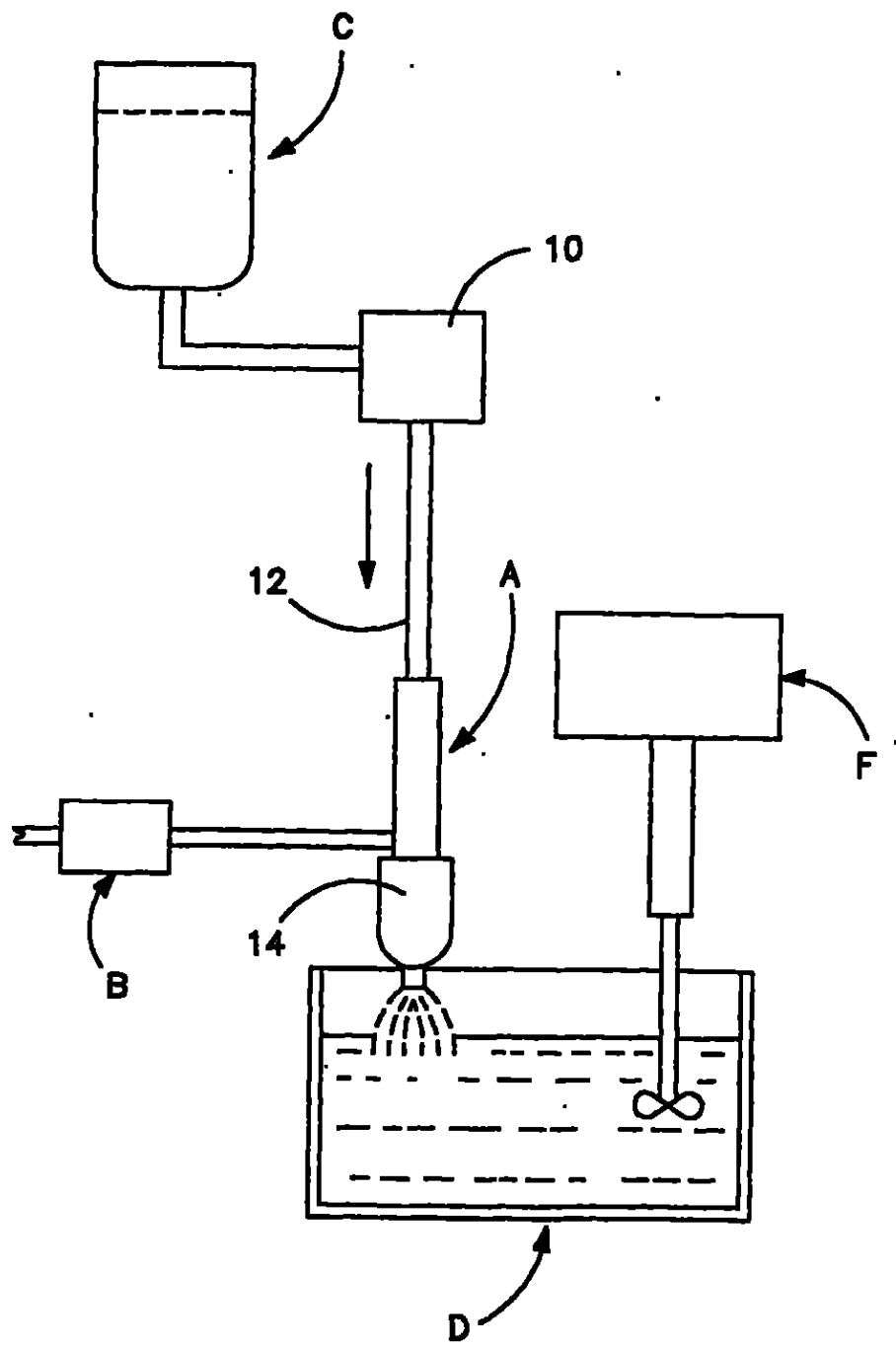


FIG. 4

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference TU0058 PCT	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/US03/12312	International filing date (day/month/year) 21 April 2003 (21.04.2003)	Priority date (day/month/year) 29 April 2002 (29.04.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC IPC(7): B01D 9/00 and US Cl.: 23/255R		
Applicant BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY		
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>3</u> sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of <u> </u> sheets. 3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the report II ☐ Priority III ☐ Non-establishment of report with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 24 November 2003 (24.11.2003)	Date of completion of this report 23 August 2004 (23.08.2004)	
Name and mailing address of the IPEA/US Mail Stop PCT, Attn: IPEA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230	Authorized officer Edward M. Johnson Telephone No. 571-272-0987	

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet)(July 1996)

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed.
- ☒ the description:
pages 1-14 _____ as originally filed
pages NONE _____, filed with the demand
pages NONE _____, filed with the letter of _____.
- ☒ the claims:
pages 15-19 _____ as originally filed
pages NONE _____, as amended (together with any statement) under Article 19
pages NONE _____, filed with the demand
pages NONE _____, filed with the letter of _____.
- ☒ the drawings
pages 1-4 _____, as originally filed
pages NONE _____, filed with the demand
pages NONE _____, filed with the letter of _____.
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages NONE _____, as originally filed
pages NONE _____, filed with the demand
pages NONE _____, filed with the letter of _____.

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item. These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in printed form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages NONE
- ☐ the claims, Nos. NONE
- ☐ the drawings, sheets/fig NONE

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item I and annexed to this report.

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. STATEMENT**

Novelty (N)	Claims <u>NONE</u>	YES
	Claims <u>1-46</u>	NO
Inventive Step (IS)	Claims <u>NONE</u>	YES
	Claims <u>1-46</u>	NO
Industrial Applicability (IA)	Claims <u>1-46</u>	YES
	Claims <u>NONE</u>	NO

2. CITATIONS AND EXPLANATIONS

Claims 1-46 lack novelty under PCT Article 33(2) as being anticipated by Schulte et al. US 6,074,441.

Schulte '441 discloses a process and apparatus for producing ultrafine crystallization products comprising atomizing solutions A and B and mixing and means for performing the steps thereof (see abstract and Figures 1-2).

Claims 1-19 lack novelty under PCT Article 33(2) as being anticipated by Bewersdorff et al. US 5,560,896.

Bewersdorff '896 discloses a method for producing granulated product comprising spraying a solution of sodium carbonate and a solution of hydrogen peroxide separately in an atomizer (see abstract).

Claims 20-46 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Bewersdorff '896 in view of Weinder et al. US 6,056,791. Bewersdorff discloses a process comprising carrying out two spraying steps in an atomizer (abstract). Weinder further discloses an apparatus comprising means for carrying out atomization (see Fig. 1, Example 1).

Claims 1-46 meet the criteria set out in PCT Article 33(4), and thus have industrial applicability because the subject matter claimed can be made or used in industry.

NEW CITATIONS

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

Referencia de archivo del solicitante o apoderado: TU0058 PCT	PARA UNA ACCIÓN Véase la Notificación de transmisión del reporte de examen preliminar internacional (Forma PCT/IPEA/416)	
No. de solicitud internacional: PCT/US03/12312	Fecha de presentación internacional (día/mes/año): 21 abril 2003 (21.04.2003)	Fecha de prioridad (día/mes/año): 29 abril 2002 (29.04.2002)
Clasificación de Patente Internacional (IPC) o clasificación nacional e IPC: IPC(7): B01D 9/00 y US Cl.: 23/295R		
Solicitante: BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY		

1. Este reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de acuerdo al Artículo 36. 2. Este REPORTE consiste de un total de <u>3</u> Hojas que incluyen esta portada. ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, esto es, hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido enmendados y son la base de este reporte y/u hojas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (véase Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas bajo el PCT). Estos anexos consisten de un total de _____ Hojas.	
3. Este reporte contiene indicaciones y páginas correspondientes que se relacionan con los siguientes puntos: I ☒ Base del reporte II ☐ Prioridad III ☐ No se establece opinión con respecto a novedad, paso o etapa inventiva y aplicabilidad industrial IV ☐ Falta de unidad de la invención V ☒ Declaración justificada conforme a la Regla 35(2) con respecto a novedad, etapa o paso inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que apoyan tal declaración. VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII ☐ Ciertas observaciones en la solicitud internacional	
Fecha de presentación de la solicitud: 24 noviembre 2003 (24.11.2003) Nombre y dirección de correspondencia del IPEA/US Mail Stop PCT, Attn: IPEA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703)305-3230	Fecha de complemento de este reporte: 23 agosto 2004 (23.08.2004) Funcionario autorizado (Rúbrica) Edward M. Johnson Teléfono No.: 571-272-0987

Forma PCT/IPEA/409 (hoja de cubierta) (julio de 1998)

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

No. de solicitud internacional

PCT/US03/12312

I. Base del reporte

1. Con respecto a los elementos de la solicitud internacional:*

☒ La solicitud internacional como se presentó originalmente

☒ La descripción: 1-14 , como se presentaron originalmente.

páginas NINGUNA , presentadas con la solicitud

páginas NINGUNA , presentadas con la carta del

☒ las reivindicaciones: 15-19 , como se presentaron originalmente.

Páginas NINGUNA , como se enmendaron (junto con cualquier declaración) bajo el Artículo 19.

Páginas NINGUNA , presentadas con la solicitud.

Páginas 22 Y 23 , presentadas con la carta del 11 septiembre 2003

☒ los dibujos: Páginas 1-4 , como se presentaron originalmente.

Páginas NINGUNA , presentadas con la demanda.

Páginas NINGUNA , presentadas con la carta del

☐ La parte del listado de secuencias de la descripción:

páginas NINGUNA , como se presentaron originalmente.

Páginas NINGUNA , como se recibieron con la solicitud

Páginas NINGUNA , con la carta del

2. Con respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo con base en la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó la misma, a menos que se indique de otra manera bajo este punto.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron provistos a esta autoridad en el siguiente lenguaje: , el cual es

☐ el lenguaje de una traducción provista para los propósitos de la búsqueda internacional (bajo la Regla 23.1 (b)).

☐ el lenguaje de publicación de la solicitud internacional (bajo la Regla 48.3 (b)).

☐ el lenguaje de una traducción provista para los propósitos del examen preliminar internacional (bajo la Regla 56.2 y/o 55.3).

3. Con respecto a cualquier secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos descrita en la solicitud internacional, la búsqueda interna se llevó a cabo con base en el listado de secuencias:

☐ Contenida en la solicitud internacional en la forma escrita

☐ Presentada junto con la solicitud internacional en una forma descifrable por computadora

☐ Provista subsiguientemente a esta Autoridad en la forma escrita

☐ Provista subsiguientemente a esta Autoridad en forma descifrable por computadora

☐ La declaración de que el listado de secuencia está provista subsiguientemente no va más allá de la descripción en la solicitud internacional como se presentó

☐ La declaración de que la información registrada en la forma descifrable por computadora es idéntica al listado de secuencias ha sido provisto.

4. ☐ Las enmiendas han dado como resultado la cancelación de:

☐ La descripción, páginas NINGUNA

☐ las reivindicaciones, Nos. NINGUNA

☐ los dibujos, hojas/figuras NINGUNA

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas de) las enmiendas no se hubieran hecho, puesto que se ha considerado que van más allá de la descripción como se presentó, como se indica en el bloque complementario (Regla 70.2(c)).**

* Las hojas de reemplazo que han sido provistas a la Oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el Artículo 14 son referidas en este reporte como "presentadas originalmente" y son anexadas a este reporte puesto que las mismas no contienen enmiendas (Regla 70.16 y 70.17).

** Cualquier hoja de reemplazo que contiene tales enmiendas debe ser referida bajo el punto 1 y es anexada a este reporte.

12

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL		No. de solicitud internacional PCT/US03/12312	
V. Declaración razonada bajo el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, etapa inventiva o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que soportan tal fundamento			
Novedad (N)	Reivindicaciones	NINGUNA	SI
	Reivindicaciones	1-46	NO
Etapas Inventiva (IS)	Reivindicaciones	NINGUNA	SI
	Reivindicaciones	1-46	NO
Campo de aplicación industrial (IA)	Reivindicaciones	1-46	SI
	Reivindicaciones	NINGUNA	NO
2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)			
Las reivindicaciones 1-46 carecen de novedad bajo el Artículo 33(2) del PCT como es anticipado por Schulte et al. US 6,074,441. La patente '441 de Schulte describe un proceso y aparato para producir productos de cristalización ultrafina que comprenden soluciones de atomización A y B y mezclado, y medios para efectuar las etapas del mismo (véase el resumen y las Figuras 1-2). Las reivindicaciones 1-19 carecen de novedad bajo el Artículo 33(2) del PCT como es anticipado por Bewersdorf et al, US 5,560,896. Bewersdorf describe un método para producir un producto granulado que comprende rociar una solución de carbonato de sodio y una solución de peróxido de hidrógeno separadamente en un atomizador (véase el resumen). Las reivindicaciones 20-46 carecen de una etapa inventiva bajo el Artículo 33(3) del PCT como es obvio sobre la patente '896 de Bewersdorf en vista de Weinder et al. US 6,056,791. Bewersdorf describe un proceso que comprende llevar a cabo dos etapas de rociado en un atomizador (resumen). Weinder describe además un aparato que comprenden medios para llevar a cabo la atomización (véase la Figura 1, Ejemplo 1). Las reivindicaciones 1-46 satisfacen el criterio descrito en el Artículo 33(4) del PCT, y así tienen aplicabilidad industrial a causa de que la materia objeto reivindicada se puede hacer o puede ser utilizada en la industria. _____ NUEVAS CITAS _____			

PATENT COOPERATION TREATY

700058-WU-PC
00K M 3

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:
DEANNA BAXAM
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
P.O. BOX 4000
PRINCETON, NJ 08543-4000

PCT

WRITTEN OPINION

(PCT Rule 66)

66

Applicant's or agent's file reference TU0058 PCT		Date of Mailing (day/month/year) 30 MAR 2004
International application No. PCT/US03/12312		REPLY DUE within 2 months/days from the above date of mailing
International filing date (day/month/year) 21 April 2003 (21.04.2003)	Priority date (day/month/year) 29 April 2002 (29.04.2002)	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC IPC(7): B01D 9/00 and US Cl.: 23/295R		
Applicant BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY		

1. This written opinion is the first (first, etc.) drawn by this International Preliminary Examining Authority.
2. This opinion contains indications relating to the following items:

I	☒ Basis of the opinion
II	☐ Priority
III	☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
IV	☐ Lack of unity of invention
V	☒ Reasoned statement under Rule 66.2 (a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability: citations and explanations supporting such statement
VI	☐ Certain documents cited
VII	☐ Certain defects in the international application
VIII	☐ Certain observations on the international application
3. The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

When?	See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension. See rule 66.2(d).
How?	By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 66.8 and 66.9.
Also	For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4. For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4 bis. For an informal communication with the examiner, see Rule 66.6

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.
4. The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 69.2 is: 29 August 2004 (29.08.2004)

Name and mailing address of the IPEA/US
Mail Stop PCT, Attn: IPEA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer
Edward M. Johnson
Telephone No. 571-272-0988

RECEIVED

Form PCT/IPEA/408 (cover sheet)(July 1998)

BMS PATENT LAW

APR 01 2004

Docketed Item Written Opn.
Due Date 5/30/04
Attorney D. Baxam

WRITTEN OPINION

International application No.

PCT/US03/12312

I. Basis of the opinion

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☒ the description:
 pages 1-14 _____, as originally filed
 pages NONE _____, filed with the demand
 pages NONE _____, filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
 pages 15-19 _____, as originally filed
 pages NONE _____, as amended (together with any statement) under Article 19
 pages NONE _____, filed with the demand
 pages NONE _____, filed with the letter of _____
- ☒ the drawings:
 pages 1-4 _____, as originally filed
 pages NONE _____, filed with the demand
 pages NONE _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
 pages NONE _____, as originally filed
 pages NONE _____, filed with the demand
 pages NONE _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.
 These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the written opinion was drawn on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in printed form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages NONE _____
- ☐ the claims, Nos. NONE _____
- ☐ the drawings, sheets/fig NONE _____

5. ☐ This opinion has been drawn as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this opinion as "originally filed."

WRITTEN OPINION

International application No.
PCT/US03/12312

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability: citations and explanations supporting such statement

1. STATEMENT

Novelty (N)	Claims <u>NONE</u>	YES
	Claims <u>1-46</u>	NO
Inventive Step (IS)	Claims <u>NONE</u>	YES
	Claims <u>1-46</u>	NO
Industrial Applicability (IA)	Claims <u>1-46</u>	YES
	Claims <u>NONE</u>	NO

2. CITATIONS AND EXPLANATIONS

Claims 1-46 lack novelty under PCT Article 33(2) as being anticipated by Schulte et al. US 6,074,441.

Schulte '441 discloses a process and apparatus for producing ultrafine crystallization products comprising atomizing solutions A and B and mixing and means for performing the steps thereof (see abstract and Figures 1-2).

Claims 1-19 lack novelty under PCT Article 33(2) as being anticipated by Beyerndorf et al. US 5,560,896.

Beyerndorf '896 discloses a method for producing granulated product comprising spraying a solution of sodium carbonate and a solution of hydrogen peroxide separately in an atomizer (see abstract).

Claims 20-46 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Beyerndorf '896 in view of Weinder et al. US 6,056,791. Beyerndorf discloses a process comprising carrying out two spraying steps in an atomizer (abstract). Weinder further discloses an apparatus comprising means for carrying out atomization (see Fig. 1, Example 1).

Claims 1-46 meet the criteria set out in PCT Article 33(4), and thus have industrial applicability because the subject matter claimed can be made or used in industry.

NEW CITATIONS

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

De la
AUTORIDAD DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

PCT

OPINION ESCRITA
(Regla 66 del PCT)

Para: DEANNA BAXAM BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY P.O. BOX 4000 PRINCETON, NJ 08543-4000		Fecha de envío (día/mes/año): 30 MAR 2004	
Referencia de archivo del solicitante o apoderado: TU0058 PCT		VENCIMIENTO DE CONTESTACION dentro de 2 meses a partir de la fecha de envío anterior.	
No. de solicitud internacional: PCT/US03/12312	Fecha de presentación internacional (día/mes/año): 21 abril 2003 (21.04.2003)	Fecha de prioridad (día/mes/año): 29 abril 2002 (29.04.2002)	
Clasificación de Patente Internacional (IPC) o clasificación nacional e IPC: IPC(7): B01D 9/00 y Cl. US: 23/295R			
Solicitante: BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY			
1. Esta opinión escrita es la <u>primera</u> (primera, etc.) redactada por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional. 2. Este reporte contiene indicaciones y páginas correspondientes que se relacionan con los siguientes puntos: I ☒ Base de la opinión II ☐ Prioridad III ☐ No se establece opinión con respecto a novedad, paso o etapa inventiva y aplicabilidad industrial IV ☐ Falta de unidad de la invención V ☒ Declaración justificada bajo la Regla 66.2(a)(ii) con respecto a novedad, etapa o paso inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que apoyan tal declaración. VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII ☐ Ciertas observaciones en la solicitud internacional 3. Mediante la presente el solicitante está invitado a responder a esta opinión ¿Cuándo? Véase el límite de tiempo indicado anteriormente. El solicitante puede, antes de la expiración de aquel límite de tiempo, solicitar a esta Autoridad que conceda una extensión, véase Regla 66.2(d). ¿Cómo? Al presentar una respuesta por escrito, acompañada, en donde sea apropiado, por enmiendas, de acuerdo a la Regla 66.3. Para la forma y la lengua de las enmiendas, véanse Reglas 66.8 y 66.9. También Para una oportunidad adicional para presentar estas enmiendas, véase la Regla 66.4 Para la obligación del examinador a considerar las enmiendas y/o argumentos, véase la Regla 66.4bis. Para una comunicación informal con el examinador, véase la Regla 66.6. Si no se presenta respuesta, el reporte de examen preliminar internacional será establecido en base a esta opinión. 4. La fecha final en la cual el reporte de examen preliminar internacional debe ser establecido de acuerdo a la Regla 69.2 es: 29 agosto 2004 (29.08.2004)			
Nombre y dirección de correspondencia de la IPEA/US Mail Stop PCT, Attn: IPEA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703)305-3230		Funcionario Autorizado: (Rúbrica) Edward M. Johnson No. telefónico: 571-272-0987	

Forma PCT/IPEA/408 (portada) (julio de 1998)

OPINIÓN ESCRITA		No. de solicitud internacional PCT/US03/12312
I. Base de la opinión		
1. Con respecto a los elementos de la solicitud internacional*		
☒ La solicitud internacional como se presentó originalmente.		
☒ La descripción, páginas	1-14	, como se presentaron originalmente.
Páginas	NINGUNA	, presentadas con la demanda.
Páginas	NINGUNA	, presentadas el _____, con la carta del _____.
☒ las reivindicaciones, Nos.	15-19	, como se presentaron originalmente.
Nos.	NINGUNA	, como se enmendaron bajo el Artículo 19.
Nos.	NINGUNA	, presentadas con la demanda.
Nos.	NINGUNA	, presentadas con la carta del _____.
☒ los dibujos, hojas/figs.	1-4	, como se presentaron originalmente.
hojas/ figs.	NINGUNA	, presentadas con la demanda.
hojas/ figs.	NINGUNA	, presentadas con la carta del _____.
[] La parte del listado de secuencias de la descripción:		
páginas	NINGUNA	, como se presentaron originalmente.
Páginas	NINGUNA	, como se recibieron con la carta del _____.
Páginas	NINGUNA	, con la carta del _____.
2. Con respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo con base en la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó la misma, a menos que se indique de otra manera bajo este punto.		
Estos elementos estuvieron disponibles o fueron provistos a esta autoridad en el siguiente lenguaje: _____, el cual es		
[] el lenguaje de una traducción provista para los propósitos de la búsqueda internacional (bajo la Regla 23.1 (b)).		
[] el lenguaje de publicación de la solicitud internacional (bajo la Regla 48.3 (b)).		
[] el lenguaje de una traducción provista para los propósitos del examen preliminar internacional (bajo la Regla 56.2 y/o 55.3).		
3. Con respecto a cualquier secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos descrita en la solicitud internacional, la búsqueda interna se llevó a cabo con base en el listado de secuencias:		
[] Contenida en la solicitud internacional en la forma escrita		
[] Presentada junto con la solicitud internacional en una forma descifrable por computadora		
[] Provista subsiguientemente a esta Autoridad en la forma escrita		
[] Provista subsiguientemente a esta Autoridad en forma descifrable por computadora		
[] La declaración de que el listado de secuencia está provista subsiguientemente no va más allá de la descripción en la solicitud internacional como se presentó		
[] La declaración de que la información registrada en la forma descifrable por computadora es idéntica al listado de secuencias ha sido provisto.		
4. [] Las enmiendas han dado como resultado la cancelación de:		
☐ La descripción, páginas	NINGUNA	
☐ las reivindicaciones, Nos.	NINGUNA	
☐ los dibujos, hojas/figuras	NINGUNA	
5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas de) las enmiendas no se hubieran hecho, puesto que se ha considerado que van más allá de la descripción como se presentó, como se indica en el bloque complementario (Regla 70.2(c)).		
*Las hojas de reemplazo que hayan sido provistas a la Oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el Artículo 14 son referidas en esta opción como "presentadas originalmente".		

OPINIÓN ESCRITA		No. de solicitud internacional	
		PCT/US03/12312	
V. Declaración justificada bajo la Regla 66.2(a)(ii) con respecto a la novedad, etapa inventiva o aplicabilidad industrial: citas y explicaciones que apoyan tal declaración.			
1. DECLARACION			
Novedad (N)	Reivindicaciones	NINGUNA	SI
	Reivindicaciones	1-46	NO
Etapa Inventiva (IS)	Reivindicaciones	NINGUNA	SI
	Reivindicaciones	1-46	NO
Campo de aplicación industrial (IA)	Reivindicaciones	1-46	SI
	Reivindicaciones	NINGUNA	NO
2. CITAS Y EXPLICACIONES			
Las reivindicaciones 1-46 carecen de novedad bajo el Artículo 33(2) del PCT como es anticipado por Schulte et al. US 6,074,441. La patente '441 de Schulte describe un proceso y aparato para producir productos de cristalización ultrafina que comprenden soluciones de atomización A y B y mezclado, y medios para efectuar las etapas del mismo (véase el resumen y las Figuras 1-2). Las reivindicaciones 1-19 carecen de novedad bajo el Artículo 33(2) del PCT como es anticipado por Bewersdorf et al, US 5,560,896. Bewersdorf describe un método para producir un producto granulado que comprende rociar una solución de carbonato de sodio y una solución de peróxido de hidrógeno separadamente en un atomizador (véase el resumen). Las reivindicaciones 20-46 carecen de una etapa inventiva bajo el Artículo 33(3) del PCT como es obvio sobre la patente '896 de Bewersdorf en vista de Weinder et al. US 6,056,791. Bewersdorf describe un proceso que comprende llevar a cabo dos etapas de rociado en un atomizador (resumen). Weinder describe además un aparato que comprenden medios para llevar a cabo la atomización (véase la Figura 1, Ejemplo 1). Las reivindicaciones 1-46 satisfacen el criterio descrito en el Artículo 33(4) del PCT, y así tienen aplicabilidad industrial a causa de que la materia objeto reivindicada se puede hacer o puede ser utilizada en la industria. ----- NUEVAS CITAS -----			

TENT COOPERATION TREATY

WU 03/092852
PCT/US03/12312

TU0058-WO-PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To:

BAXAM, Deanna
Bristol-Myers Squibb Company
P.O. Box 4000
Princeton, NJ 08543-4000
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 05 November 2003 (05.11.03)		
Applicant's or agent's file reference (TU0058 PCT)		IMPORTANT NOTICE
International application No. PCT/US03/12312	International filing date (day/month/year) 21 April 2003 (21.04.03)	Priority date (day/month/year) 29 April 2002 (29.04.02)
Applicant BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY et al		

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this notice:

AU, AZ, BY, CH, CN, CO, DE, DZ, HU, JP, KG, KP, KR, MD, MK, MZ, RU, TM, US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

AE, AG, AL, AM, AP, AT, BA, BB, BG, BR, BZ, CA, CR, CU, CZ, DK, DM, EA, EC, EE, EP, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, ID, IL, IN, IS, KE, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MG, MN, MW, MX, NI, NO, NZ, OA, OM, PH, PL, PT, RO, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 13 November 2003 (13.11.03) under No. 03/092852

4. **TIME LIMITS** for filing a demand for international preliminary examination and for entry into the national phase

The applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph, be 30 MONTHS from the priority date, not only in respect of any elected Office if a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of 19 months from the priority date, but also in respect of any designated Office, in the absence of filing of such demand, where Article 22(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of that designated Office. For further details, see *PCT Gazette* No. 44/2001 of 1 November 2001, pages 19926, 19932 and 19934, as well as the *PCT Newsletter*, October and November 2001 and February 2002 issues.

In practice, time limits other than the 30-month time limit will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain designated or elected Offices. For regular updates on the applicable time limits (20, 21, 30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

For filing a demand for international preliminary examination, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Chapter IX. Only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination (at present, all PCT Contracting States are bound by Chapter II).

It is the applicant's sole responsibility to monitor all these time limits.

RECEIVED
BMS PATENT LAW

NOV 25 2003

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer Docketed Item _____ Judith Zahra Due Date _____ Attorney _____ D. Baxam Telephone No. (41-22) 9319.71
--	--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US03/12312

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(7) : B01D 9/00

US CL : 23/295R

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)

U.S. : 23/295R,296; 422/245.1,909

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 practicable, search terms used)
EAST

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6,074,441 A (SCHULTE et al) 13 June 2000 (13.16.2000), abstract, claims, Figure, columns 3-5.	1-46
X	US 5,560,896 A (BEWERSDORF et al) 01 October 1996 (01.10.1996), abstract, claims, Examples.	1-19
Y		20-46
Y	US 6,056,791 A (WEIDNER et al) 02 May 2000 (02.05.2000), abstract, Figures, Examples.	20-46
A	US 4,353,962 A (HIMEL et al) 12 October 1982 (12.10.1982), abstract, Examples.	1-46

☐ 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	"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
"E" earlier application or patent published on or after the international filing date	"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
"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)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is considered with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"Z" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search

16 July 2003 (16.07.2003)

Date of mailing of the international search report

26 AUG 2003

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: EA/US

Commissioner for Patents

P.O. Box 1450

Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. (703)305-3230

Authorized officer

Edward M. Johnson

Telephone No. 703-308-0661

76

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL		No. de solicitud internacional PCT/US 03/12312
A. CLASIFICACION DEL TEMA		
IPC (7) : B01D 9/00 Cl. US : 23/295R		
De acuerdo a la Clasificación de Patentes Internacional (IPC) o a la clasificación nacional y a la IPC.		
B. CAMPOS BUSCADOS		
Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido por los símbolos de clasificación): U. S. : 23/295R, 296; 422/245.1.909		
Documentación buscada diferente a la documentación mínima, a la extensión que tales documentos están incluidos en los campos buscados:		
Base de datos electrónicos consultados durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, en donde sea práctico, términos de búsqueda utilizados): EAST		
C. DOCUMENTOS QUE SE CONSIDERA QUE SON RELEVANTES		
	Cita del documento, con indicación, en donde sea apropiado, de los pasajes relevantes	Relevante para la Reiv. No.
X	US 6,074,441 A (SCHULTE et al) 13 junio 2000 (13.16.2000), resumen, reivindicaciones, Figura, columnas 3-5, US 5,560,896 A (BEWERSDORF et al) 01 octubre 1996 (01.10.1996), resumen, reivindicaciones, Ejemplos.	1-46
X		1-19
Y		20-46
Y	US 6,056,791 A (WEIDNER et al) 02 mayo 2000 (02.05.2000), resumen, Figuras, Ejemplos. US 4,353,962 A (HIMEL et al) 12 octubre 1982 (12.10.1982), resumen, ejemplos.	20-46
A		1-46
☐ Documentos adicionales se enlistan en la continuación del bloque C ☐ Véase familia de patentes anexa.		
* Categorías especiales de los documentos citados "A" documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera ser de particular relevancia. "E" documento anterior publicado en o después de la fecha de presentación internacional. "L" documento el cual puede arrojar dudas sobre la(s) reivindicación(es) de prioridad o el cual se cita para establecer la fecha de publicación de otra cita u otra razón especial (como se especifica) "O" documento que se refiere a una descripción oral, uso, exhibición u otro medio "P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada. "I" documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y no en conflicto con la solicitud, pero citado para entender el principio o teoría fundamental de la invención. "X" documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede ser considerada nueva o no se puede considerar que involucre una etapa inventiva cuando el documento es considerado de manera aislada. "Y" documento de particular relevancia; no se puede considerar que la invención involucre una etapa inventiva cuando el documento es combinado con uno o más de tales documentos, tal combinación sería obvia para una persona experimentada en la técnica. "&" documento miembro de la misma familia de patentes.		
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 16 julio 2003 (16.07.2003)		Fecha de envío del reporte de búsqueda internacional 26 AGO 2003
Nombre y dirección de correspondencia de la ISA/US Mail Stop PCT, Attn: IPEA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230		Funcionario Autorizado Edward M. Johnson Teléfono No. 703-308-0661

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (julio de 1998)

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/ US

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty.
The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty and hereby elects all eligible States (except where otherwise indicated).

For International Preliminary Examining Authority use only		
Identification of IPFA		Date of receipt of DEMAND
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION		Applicant's or agent's file reference TU0058 PCT
International application No. PCT/US03/12312	International filing date (day/month/year) 21 April 2003 21.04.03	(Earliest) Priority date (day/month/year) 29 April 2002 29.04.02
Title of invention CRYSTALLIZATION SYSTEM UTILIZING ATOMIZATION		
Box No. II APPLICANT(S)		
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Route 206 and Provinceline Road Princeton, NJ 08543-4000 United States of America		Telephone No. 609-252-4000
		Facsimile No. 609-252-4526
		Teleprinter No.
		Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: United States of America		State (that is, country) of residence: United States of America
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) WEI, Chenkou 44 Windsor Drive Princeton Junction, NJ 08550 UNITED STATES OF AMERICA		
State (that is, country) of nationality: US		State (that is, country) of residence: US
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) AKITI, Otute 610 Aspen Drive Plainsboro, NJ 08536 UNITED STATES OF AMERICA		
State (that is, country) of nationality: GH		State (that is, country) of residence: US
☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.		

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

*If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.*Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

GLEESON, Margaret, M.
6133 Cedar Court
Monmouth Junction, NJ 08852
UNITED STATES OF AMERICA

State (that is, country) of nationality:
USState (that is, country) of residence:
USName and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

☐ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCEThe following person is ☒ agent ☐ common representativeand ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*BAXAM, Deanna L.
Bristol-Myers Squibb Company
P.O. Box 4000
Princeton, NJ 08543-4000
United States of America

Telephone No.

609-252-4014

Facsimile No.

609-252-4526

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

45,266

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.**Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION**

Statement concerning amendments:*

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filedthe description ☐ as originally filed☐ as amended under Article 34the claims ☐ as originally filed☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)☐ as amended under Article 34the drawings ☐ as originally filed☐ as amended under Article 342. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69.1(d)). *(This check-box may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)*

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: English☒ which is the language in which the international application was filed.☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.☐ which is the language of publication of the international application.☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.**Box No. V ELECTION OF STATES**The applicant hereby elects all eligible States *(that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)*

excluding the following States which the applicant wishes not to elect:

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- | | | |
|--|---|----------|
| 1. translation of international application | : | 0 sheets |
| 2. amendments under Article 34 | : | 0 sheets |
| 3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | 0 sheets |
| 4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 | : | 0 sheets |
| 5. letter | : | 0 sheets |
| 6. other (specify) | : | 0 sheets |

For International Preliminary Examining Authority use only

received	not received
----------	--------------

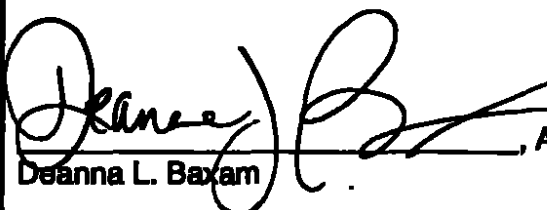
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|--|--|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listing in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☐ other (Certification for PQA): |
| 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: | |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).


Deanna L. Baxam, Agent

Date: 11/24/03

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):

3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply.

☐ The applicant has been informed accordingly.

4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.

5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Bureau use only

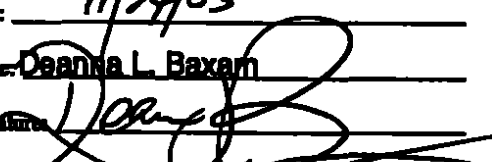
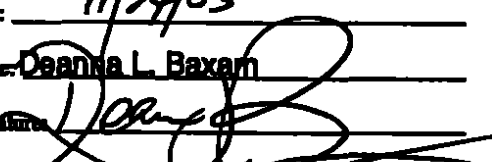
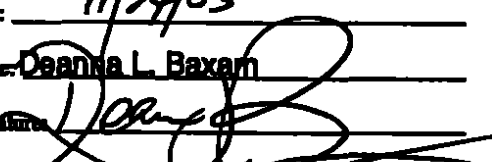
Demand received from IPRA on:

PCT

CHAPTER II

FEE CALCULATION SHEET

Annex to the Demand

International application No. PCT/US03/12312 Applicant's or agent's file reference TU0058 PCT Applicant Bristol-Myers Squibb Company	For International Preliminary Examining Authority use only Date stamp of the IPEA								
CALCULATION OF PRESCRIBED FEES 1. Preliminary examination fee 490.00 P 2. Handling fee (<i>Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the handling fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the amount to be entered at H is 25% of the handling fee.</i>) 172.00 H 3. Total of prescribed fees Add the amounts entered at P and H and enter total in the TOTAL box..... <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 80%;"></td> <td style="text-align: right; border: 1px solid black; padding: 5px;">662.00</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: right; border: 1px solid black; padding: 5px;">TOTAL</td> </tr> </table>			662.00		TOTAL				
	662.00								
	TOTAL								
MODE OF PAYMENT <table style="width: 100%;"> <tr> <td>☒ authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)</td> <td>☐ cash</td> </tr> <tr> <td>☐ cheque</td> <td>☐ revenue stamps</td> </tr> <tr> <td>☐ postal money order</td> <td>☐ coupons</td> </tr> <tr> <td>☐ bank draft</td> <td>☐ other (specify):</td> </tr> </table>		☒ authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)	☐ cash	☐ cheque	☐ revenue stamps	☐ postal money order	☐ coupons	☐ bank draft	☐ other (specify):
☒ authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)	☐ cash								
☐ cheque	☐ revenue stamps								
☐ postal money order	☐ coupons								
☐ bank draft	☐ other (specify):								
AUTHORIZATION TO CHARGE (OR CREDIT) DEPOSIT ACCOUNT (<i>This mode of payment may not be available at all IPEAs</i>) <table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> ☒ Authorization to charge the total fees indicated above. ☒ (<i>This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit</i>) Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above. </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> IPEA/ <u>US</u> Deposit Account No.: <u>19.3880</u> Date: <u>11/24/03</u> Name: <u>Deanna L. Baxam</u> Signature:  </td> </tr> </table>		☒ Authorization to charge the total fees indicated above. ☒ (<i>This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit</i>) Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.	IPEA/ <u>US</u> Deposit Account No.: <u>19.3880</u> Date: <u>11/24/03</u> Name: <u>Deanna L. Baxam</u> Signature: 						
☒ Authorization to charge the total fees indicated above. ☒ (<i>This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit</i>) Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.	IPEA/ <u>US</u> Deposit Account No.: <u>19.3880</u> Date: <u>11/24/03</u> Name: <u>Deanna L. Baxam</u> Signature: 								

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

BAXAM, Deanna
Bristol-Myers Squibb Company
P.O. Box 4000
Princeton, NJ 08543-4000
United States of America

Date of mailing (day/month/year) 11 June 2003 (11.06.03)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference TU0058 PCT	
International application No. PCT/US03/12312	
International publication date (day/month/year) Not yet published	
International filing date (day/month/year) 21 April 2003 (21.04.03)	Priority date (day/month/year) 29 April 2002 (29.04.02)
Applicant BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY et al	

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
3. An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
29 April 2002 (29.04.02)	60/376,414	US	20 May 2003 (20.05.03)
09 Janu 2003 (09.01.03)	60/439,066	US	20 May 2003 (20.05.03)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.89.95	Authorized officer Catherine TOLU (Fax 338-8995) Telephone No. (41-22) 338 8958
--	---

PATENT COOPERATION TREATY

87

From the RECEIVING OFFICE

RECEIVED

BMS PATENT LAW

PCT

To:

DEANNA BAXAM
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
P.O. BOX 4000
PRINCETON, NEW JERSEY 08543-4000

MAY 22 2003

INVITATION TO CORRECT DEFECTS IN
THE INTERNATIONAL APPLICATION

(PCT Articles 3(4)(i) and 14(1) and Rule 26)

Docketed Item

Due Date

Attorney

Date of mailing
(day/month/year)

18 May 2003

Applicant's or agent's file reference

TU0058 PCT

REPLY DUE

within 1 month/days from
the above date of mailing

International application No.

PCT/US03/12312

International filing date
(day/month/year)

21 Apr 2003

Applicant

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

1. ☐ The applicant is hereby invited, within the time limit indicated above, to correct, in the international application as filed, the defects specified on the attached:

☒ Annex A

☐ Annex B1 (text matter of the international application as filed)

☒ Annex C1 (drawings of the international application as filed)

2. ☐ The applicant is hereby invited, within the time limit indicated above, to correct, in the translation of the international application furnished under Rule 12.3 or 12.4, the defects specified on the attached:

☐ Annex A

☐ Annex B2 (text matter of the translation of the international application)

☐ Annex C2 (drawings of the translation of the international application)

Additional observations (if necessary):

HOW TO CORRECT THE DEFECTS?

Correction must be submitted by filing a replacement sheet embodying the correction and a letter accompanying the replacement sheet, which shall draw attention to the difference between the replaced sheet and the replacement sheet. A correction may be stated in a letter only if it is of such a nature that it can be transferred from the letter to the record copy without adversely affecting the clarity and direct reproducibility of the sheet onto which the correction is to be transferred (Rule 26.4).

ATTENTION

Failure to correct the defects will result in the international application being considered withdrawn by this receiving Office (see Rule 26.5 for further details).

A copy of this invitation and any attachments has been sent to the International Bureau

☒ and the International Searching Authority

Name and mailing address of the receiving Office

Assistant Commissioner for Patent, Box PCT
Washington, D.C. 20231 Attn:RO/US

Facsimile No. 703-305-3230

Authorized officer

Virginia Irby VI

Telephone No. 703-305-3748

The receiving Office has found the following defects in the international application as filed:

1. As to signature* of the international application (Rules 4.15 and 90.4), the request:

- a. ☐ is not signed
- b. ☐ is not signed by all the applicants
- c. ☐ is not accompanied by the statement referred to in the check list in Box No. VIII of the request explaining the lack of the signature of an applicant for the designation of the United States of America
- d. ☐ is signed by what appears to be an agent/common representative but:
 - ☐ the international application is not accompanied by a power of attorney appointing him
 - ☐ the power of attorney accompanying the international application was not signed by all the applicants
- e. ☒ other (specify):

THE SIGNATURE IS REQUIRED FOR THE APPLICANT/INVENTORS.
SEE BELOW

* All applicants must sign, including inventors if they are also applicants (e.g. where the United States of America is designated).

2. As to indications concerning the applicant, the request (Rules 4.4 and 4.5):

- a. ☐ does not properly indicate the applicant's name (specify):
- b. ☐ does not indicate the applicant's address
- c. ☐ does not properly indicate the applicant's address (specify):
- d. ☐ does not indicate the applicant's nationality
- e. ☐ does not indicate the applicant's residence
- f. ☐ other (specify):

3. As to the language of certain elements of the international application, other than the description and claims (Rules 12.1(c) and 26.3ter(a) and (c)):

- a. ☐ the request is not in a language of publication accepted by this receiving Office; (the) language(s) accepted by this receiving Office is/are:
- b. ☐ the text matter of the drawings is not in the language in which the international application is to be published, which is:
- c. ☐ the abstract is not in the language in which the international application is to be published, which is:

4. The title of the invention:

- a. ☐ is not indicated in Box No. I of the request (Rule 4.1(a))
- b. ☐ is not indicated at the top of the first sheet of the description (Rule 5.1(a))
- c. ☐ as appearing in Box No. I of the request is not identical with the title heading the description (Rule 5.1(a))

5. As to the abstract (Rule 8):

- ☐ the international application does not contain an abstract

The receiving Office has found that, with regard to the presentation of the drawings of the international application as filed, the physical requirements are not complied with to the extent that compliance therewith is necessary for:

1. ☐ reasonably uniform international publication (Rules 11 and 26.3(a)(i)) (defects to be specified):

Sheets containing drawings:

- a. ☐ the sheets do not admit of direct reproduction.
- b. ☐ the sheets are not free from creases, cracks, folds.
- c. ☐ one side of the sheets is not left unused.
- d. ☐ the paper of the sheets is not flexible/strong/white/smooth/non-shiny/durable.
- e. ☐ the drawings do not commence on a new sheet.
- f. ☐ the sheets are not connected as prescribed (Rule 11.4(b)).
- g. ☐ the sheets are not A4 size (29.7cm x 21cm).
- h. ☐ the minimum margins on the sheets are not as prescribed (top: 2.5cm; left side: 2.5cm; right side: 1.5cm; bottom: 1cm).
- i. ☐ the file reference number indicated on the sheets does not appear in the left-hand corner of the sheets, within 1.5cm of the top of the sheets.
- j. ☐ the file reference number exceeds the maximum of 12 characters.
- k. ☐ the sheets are not free from frames around usable or used surfaces.
- l. ☐ the sheets are not numbered in consecutive Arabic numerals (e.g. 1/3, 2/3, 3/3).
- m. ☐ the sheet numbers are not centered at the top or bottom of the sheets.
- n. ☐ the sheet numbers are in the margin (see h. above for the size of the margins).
- o. ☐ the sheets contain alterations/overwritings/interlineations/too many erasures.
- p. ☒ the sheets contain photocopy marks. *All*

Drawings (Rule 11.13):

- a. ☐ do not admit of direct reproduction.
- b. ☐ contain unnecessary text matter.
- c. ☐ contain words so placed as to prevent translation without interference with lines thereof.
- d. ☒ are not executed in durable black color; the lines are not uniformly thick and well-defined. *All*
- e. ☐ contain cross-sections not properly hatched.
- f. ☐ would not be properly distinguishable in reduced reproduction.
- g. ☐ contain scales not represented graphically.
- h. ☒ contain numbers, letters and reference lines lacking simplicity and clarity. *All*
- i. ☐ contain lines drafted without the aid of drafting instruments.
- j. ☐ contain disproportionate elements of a figure not necessary for clarity.
- k. ☐ contain numbers and letters of height less than 0.32 cm.
- l. ☐ contain letters not conforming to the Latin, and where customary, Greek alphabets.
- m. ☐ contain figures on two or more sheets which form a single complete figure but which are not able to be assembled without concealing parts thereof.
- n. ☐ contain figures which are not properly arranged and clearly separated.
- o. ☐ contain different figures not numbered in consecutive Arabic numerals.
- p. ☐ contain different figures not numbered independent of the numbering of the sheets.
- q. ☐ are not restricted to reference signs mentioned in the description.
- r. ☐ do not contain reference signs that are mentioned in the description.
- s. ☐ contain the same feature denoted by different reference signs.
- t. ☐ are not arranged in an upright position, clearly separated from one another.
- u. ☐ are not presented sideways with the top of the figures at the left side of the sheets.

2. ☐ satisfactory reproduction (Rules 11 and 26.3(b)(i)).

Further observations (if necessary):

NEW DRAWINGS ARE REQUIRED

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

International Application No.: PCT/US03/12312
International Filing Date April 21, 2003
Priority Date April 29, 2002
Applicant Bristol-Myers Squibb Company
For CRYSTALLIZATION SYSTEM UTILIZING
ATOMIZATION

Mail Stop PCT
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

RESPONSE TO INVITATION TO CORRECT DEFECTS
IN THE INTERNATIONAL APPLICATION

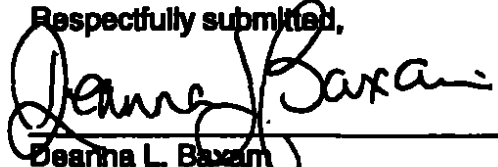
Sir:

In response to the Invitation to Correct Defects in the International Application noted above, in accordance with Annex A enclosed please find a power of attorney signed by all the applicants. Also, in accordance with Annex C, enclosed please find formal drawings.

No fee is believed due. However, in the event a fee is due it is requested that the payment be charged to Deposit Account No. 19-3880.

Bristol-Myers Squibb Company
Patent Department
P.O. Box 4000
Princeton, NJ 08543-4000
(609) 252-4014
Date: July 30, 2003

Respectfully submitted,


Dearnia L. Baxam
Attorney for Applicants
Reg. No. 45,266

Express Mail mailing label number: EV 322166464 US
Date: July 30, 2003

I hereby certify that this paper correspondence is being deposited with the United States Postal Service "Express Mail Post Office to Addressee" Service on the date indicated above and is addressed to: Mail Stop PCT, Commissioner for Patents, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450

Kathleen Bodine

(Typed or printed name of person mailing paper or fee)


(Signature of Person mailing paper or fee)



23914

PATENT TRADEMARK OFFICE

PCT POWER OF ATTORNEY

1/2

TU0058 PCT

Printed on 17.04.2009 09:01:15 AM

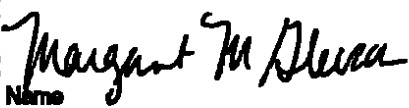
0-1	PCT Power of Attorney (for an international application filed under the Patent Cooperation Treaty) (PCT Rule 80.4)	
0-1-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.04.2003)
1	The undersigned applicant(s)	WEI, Chenkou; AKITI, Otute; GLEESON, Margaret, M.
1-1-1	hereby appoints (appoint) the following person	BAHAM, Deanna; PEIST, Kenneth; D'AMICO, Stephen; ALGIERI, Aldo; BABAJKO, Suzanne; BUCHHOLZ, Briana; DAVIS, Stephen; DUBOFF, Samuel; DUNCAN, Laurelee; GIBBONS, Maureen; KILCOYNE, John; KLEIN, Christopher; LANGE, Keith; MAKUJINA, Shah; O'BRIEN, Maureen; PATEL, Rena; PROVOOST, Jonathan; RODNEY, Burton; RYAN, Richard; SHER, Audrey; BELFIELD, Jing; GOLIAN, Paul, D.; VANATTEN, Mary; KORSEN, Elliott; LAMERDIN, John; VOLLES, Warren Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, NJ 08543-4000 United States of America
1-2	as	agent
1-3	to represent the undersigned before	all the competent International Authorities
1-4	In connection with the international application identified below:	
1-4-1	Title of the invention	CRYSTALLIZATION SYSTEM UTILIZING ATOMIZATION
1-4-2	Applicant's or agent's file reference	TU0058 PCT
1-4-3	International application number (if already available)	
1-4-4	filed with the following Office as receiving Office	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
1-5	and to make or receive payments on behalf of the undersigned.	
2-2	Signature of applicant	
2-2-1	Name <i>Chen Kou Wei</i>	WEI, Chenkou

PCT POWER OF ATTORNEY

2/2

86
TU0058 PCT

Printed on 17.04.2003 09:01:15 AM

2-3	Signature of applicant	
2-3-1	Name 	AKITI, Otute
2-4	Signature of applicant	
2-4-1	Name 	GLEESON, Margaret, M.
3	Date 17 - June - 2003	17 April 2003 (17.04.2003)

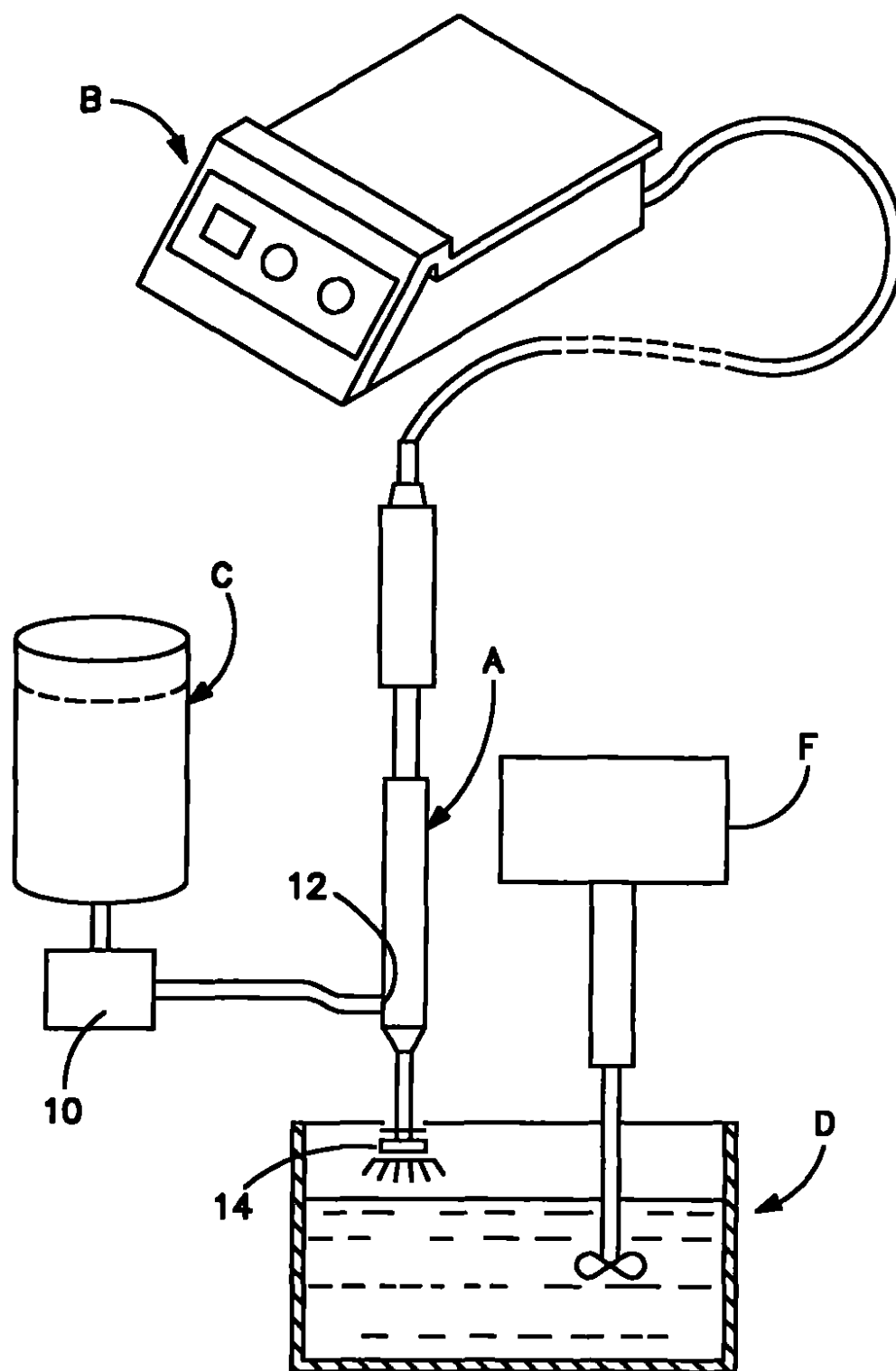


FIG. 2

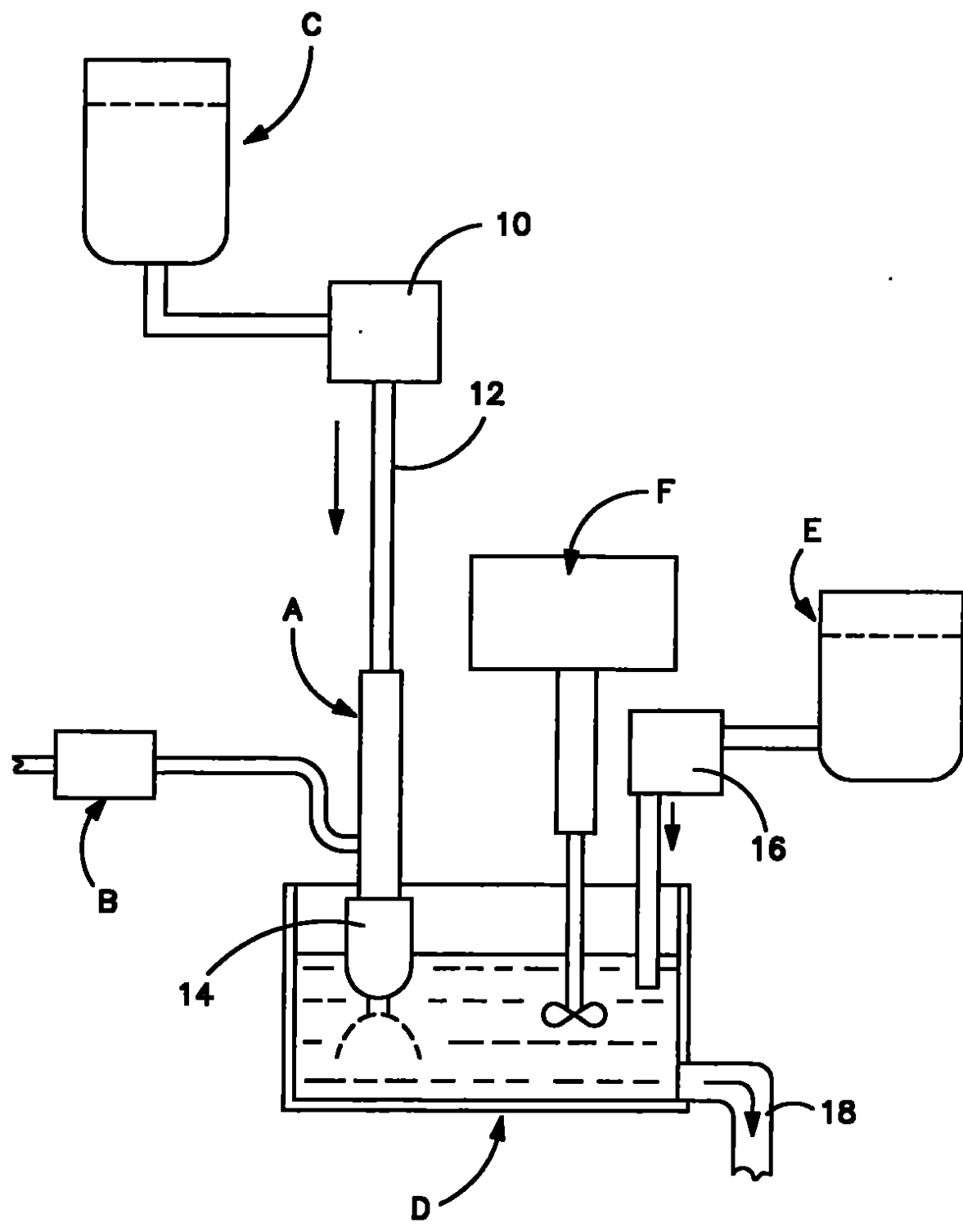


FIG. 3

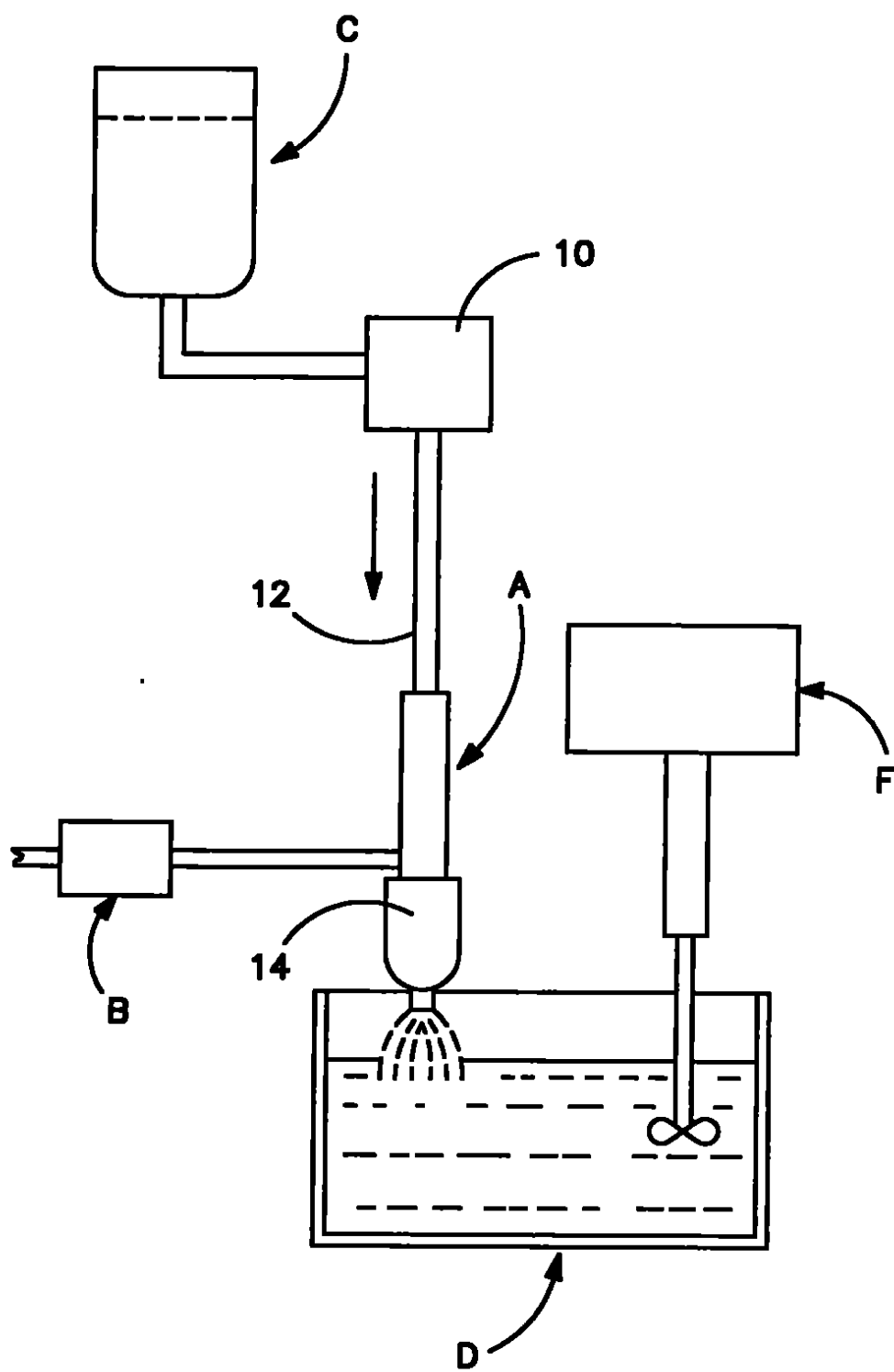


FIG. 4

PCT REQUEST

1/5

Original (for SUBMISSION) - printed on 17.04.2003 09:22:37 AM

TU0058 PCT

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form - PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.04.2003)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	TU0058 PCT
I	Title of invention	CRYSTALLIZATION SYSTEM UTILIZING ATOMIZATION
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
II-5	Address:	P. O. Box 4000 Route 206 and Provinceline Road Princeton, NJ 08543-4000 United States of America
II-6	State of nationality	US
II-7	State of residence	US
II-8	Telephone No.	609-252-4000
II-9	Facsimile No.	609-252-4526
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is:	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	WEI, Chankou
III-1-5	Address:	44 Windsor Drive Princeton Junction, NJ 08550 United States of America
III-1-6	State of nationality	US
III-1-7	State of residence	US

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION) - printed on 17.04.2003 08:28:37 AM

TU0058PST

III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is:	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	AKITI, Otute
III-2-5	Address:	610 Aspen Drive Plainsboro, NJ 08536 United States of America
III-2-6	State of nationality	GH
III-2-7	State of residence	US
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is:	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	GLEESON, Margaret, M.
III-3-5	Address:	6133 Cedar Court Monmouth Junction, NJ 08852 United States of America
III-3-6	State of nationality	US
III-3-7	State of residence	US
IV-1	Agent or examination representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	BAXAM, Deanna
IV-1-2	Address:	Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, NJ 08543-4000 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	609-252-4014
IV-1-4	Facsimile No.	609-252-4526
IV-1-5	Agent's registration No.	45,266

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION) - printed on 17.04.2003 09:28:37 AM

TU0055 PCT

IV-2	Additional agent(s)	additional agent(s) with same address as first named agent
IV-2-1	Name(s)	PEIST, Kenneth(45,006); D'AMICO, Stephen(46,652); ALGIERI, Aldo(31,697); BABAJKO, Suzanne(32,880); BUCHEOLZ, Briana(39,123); DAVIS, Stephen(26,693); DUBOFF, Samuel(25,969); DUNCAN, Laurelee; GIBBONS, Maureen(44,121); KILCOYNE, John(33,100); KLEIN, Christopher(34,363); LANGE, Keith(44,201); MAKUJINA, Shah(41,174); O'BRIEN, Maureen(42,043); PATEL, Rena(41,412); PROVOOST, Jonathan(44,292); RODNEY, Burton(22,076); RYAN, Richard(30,491); SHER, Audrey(39,024); BELFIELD, Jing(45,914); GOLIAN, Paul, D.(42,591); VANATTEN, Mary(39,408); KORSER, Elliott(32,705); LAMERDIN, John(44,858); VOLLES, Warren(33,810)
V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AP: GE GM KE LS MW NZ SD SL SE TE UG ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT EP: AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT RO SE SI SK TR and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT
V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BE CA CH&LI CN CO CR CU CE DE DK DM DE EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX ME NI NO NZ OM PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZW ZW

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION) - printed on 17.04.2003 09:28:37 AM

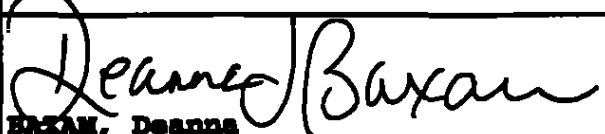
TU0058 PCT

V-5	Pres cautionary Designation Statement In addition to the designations made under items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under item V-6 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 16 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.		
V-6	Exclusion(s) from pres cautionary designations	NONE	
VI-1	Priority claim of earlier national application		
VI-1-1	Filing date	29 April 2002 (29.04.2002)	
VI-1-2	Number	60/376,414	
VI-1-3	Country	US	
VI-2	Priority claim of earlier national application		
VI-2-1	Filing date	09 January 2003 (09.01.2003)	
VI-2-2	Number	60/439,066	
VI-2-3	Country	US	
VI-3	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1, VI-2	
VII-1	International Searching Authority Chosen	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (ISA/US)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION) - printed on 17.04.2003 09:28:37 AM

TU0068 PCT

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	-
IX-2	Description	14	-
IX-3	Claims	5	-
IX-4	Abstract	1	EZABST00.TXT
IX-5	Drawings	4	-
IX-7	TOTAL	29	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-9	Original separate power of attorney	✓	-
IX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette
IX-18	Other (specified):	Certification	-
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract	1	
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name (LAST, First)	BAXAM, Deanna	

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/US
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

PETITORIO PCT

TU0058 PCT

Original (para PRESENTACION) - impreso el 17.04.2003 09:26:37 AM

0 Para Uso de la Oficina de Recepción solamente**0-1 Solicitud Internacional No.****0-2 Fecha de Presentación Internacional****0-3 Nombre de la Oficina receptora y
"Solicitud Internacional PCT"****0-4 Forma - PCT/RO/101 Petitorio PCT****0-4-1 Preparada utilizando****PCT-EASY Versión 2.92
(actualizada el 01.04.2003)****0-5 Petición****Los abajo firmantes solicitan que la
presente solicitud internacional sea
procesada de acuerdo con el Tratado
de Cooperación en Materia de Patentes****0-6 Oficina Receptora (Especificada
por el Solicitante)****Oficina de Patentes y Marcas Registradas
de los Estados Unidos de América
(USPTO) (RO/US)****0-7 Referencia de registro del Solicitante o del
Mandatario****TU0058 PCT****I Título de la Invención****SISTEMA DE CRISTALIZACION QUE UTILIZA
ATOMIZACION****II Solicitante****II-1 Esta persona es****solicitante solamente****II-2 Solicitante para****todos los estados designados excepto US****II-4 Nombre****BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY****II-5 Dirección****P. O. Box 4000****Route 206 and Provinceline Road****Princeton, NJ 08543-4000****Estados Unidos de América****II-6 Estado de Nacionalidad****US****II-7 Estado de residencia****US****II-8 Teléfono No.****609-252-4000****II-9 Facsímil No.****609-252-4526****III-1 Solicitante y/o inventor****III-1-1 Esta persona es:****solicitante e inventor****III-1-2 Solicitante para****US solamente**

57

PETITORIO PCT

TU0058 PCT

Original (para PRESENTACION) - impreso el 17.04.2003 09:26:37 AM

III-1-4	Nombre (Apellido, Nombre)	WEI, Chenkou
III-1-5	Dirección:	44 Windsor Drive Princeton Junction, NJ 08550 Estados Unidos de América
III-1-6	Estado de Nacionalidad	US
III-1-7	Estado de residencia	US
III-2	Solicitante y/o inventor	
III-2-1	Esta persona es:	solicitante e inventor
III-2-2	Solicitante para	US solamente
III-2-4	Nombre (Apellido, Nombre)	AKITI, Otute
III-2-5	Dirección:	610 Aspen Drive Plainsboro, NJ 08536 Estados Unidos de América
III-2-6	Estado de Nacionalidad	GH
III-2-7	Estado de residencia	US
III-3	Solicitante y/o inventor	
III-3-1	Esta persona es:	solicitante e inventor
III-3-2	Solicitante para	US solamente
III-3-4	Nombre (Apellido, Nombre)	GLEESON, Margaret, M.
III-3-5	Dirección:	6133 Cedar Court Monmouth Junction, NJ 08852 Estados Unidos de América
III-3-6	Estado de Nacionalidad	US
III-3-7	Estado de residencia	US
IV-1	Mandatario o representante común; o dirección para la correspondencia la persona identificada posteriormente es el Que ha sido designado para actuar a favor Del solicitante ante las Autoridades Internacional competentes como	mandatario
IV-1-1	Nombre	BAXAM, Deanna
IV-1-2	Dirección	Bristol-Myers Squibb Company P. O. Box 4000 Princeton, NJ 08543-4000 Estados Unidos de América
IV-1-3	Teléfono No.	609-252-4014
IV-1-4	Facsímile No.	609-252-4526
IV-1-5	No. registro mandatario	45,266
IV-2	Mandatario(s) adicional(es)	mandatario(s) adicional(es) con la misma dirección que el mandatario nombrado primero

PETITORIO PCT

TU0058 PCT

Original (para PRESENTACION) - impreso el 17.04.2003 09:26:37 AM

IV-2-1	Nombre (s)	PEIST, Kenneth (45,006); D'AMICO, Stephen(46,652); ALGIERI, Aldo (31,697); BABAJKO, Suzanne(32,880); BUCHHOLZ, Briana(39,123); DAVIS, Stephen(26,693); DUBOFF, Samuel(25,969); DUNCAN, Laurelee; GIBBONS, Maureen(44,121); KILCOYNE, John(33,100); KLEIN, Christopher(34,363); LANGE, Keith(44,201); MAKUJINA, Shah (41,174); O'BRIEN, Maureen(42,043); PATEL, Rena(41,412); PROVOOST, Jonathan (44,292); RODNEY, Burton(22,076); RYAN, Richard(30,491); SHER, Audrey (39,024); BELFIELD, Jing(45,914); GOLIAN, Paul, D.(42,591); LARSEN, Scott(38,532); VANATTEN, Mary(39,408); KORSEN, Elliott(32,705); LAMERDIN, John(44,858); VOLLES, Warren(33,810)
--------	------------	--

V Designación de Estados

V-1 (Patente Regional)

(otras clases de protección o tratamiento, si existe alguna, están especificadas entre paréntesis para los Estados designados relacionados)

AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG
 ZM, ZW y cualquier otro Estado el cual sea un Estado Contratante del Protocolo Harare y del PCT
 EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM y cualquier otro estado es cual sea un Estado Contratante de la Convención de Patentes de Eurasia y del PCT
 EP: AT BE CH&LI CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE TR y cualquier otro Estado el cual sea un Estado Contratante de la Convención de Patentes Europea y del PCT
 OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GW ML MR NE SN TD TG y cualquier otro Estado el cual sea un Estado miembro de OAPI y un Estado Contratante del PCT

V-2 Patente Nacional

(otras clases de protección o tratamiento, si existe alguna son especificadas entre paréntesis después de las designaciones)

AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NI NO NZ OM PH

PETITORIO PCT

TU0058 PCT

Original (para PRESENTACION) - impreso el 17.04.2003 09:26:37 AM

relacionadas		PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW
V-5	Declaración de Designaciones Precautorias Además de las designaciones hechas bajo los puntos V-1, V-2 y V-3, el solicitante también hace todas las designaciones bajo la Regla 4.9(b) las cuales podrían ser permitidas bajo el PCT excepto cualesquiera designaciones de los Estados indicados bajo el punto V-6 posterior. El solicitante declara que estas designaciones adicionales están sometidas a confirmación y que cualquier designación la cual no sea confirmada antes de la expiración de 15 meses desde la fecha de prioridad va a ser considerada como retirada por el solicitante en la expiración de este límite de tiempo.	
V-6	Exclusiones de las designaciones precautorias	NINGUNA
VI-1	Reivindicación de Prioridad de la solicitud nacional más cercana	
VI-1-1	Fecha de presentación	29 abril 2002 (29.04.2002)
VI-1-2	Número	60/376,414
VI-1-3	País	US
VI-2	Reivindicación de Prioridad de la solicitud nacional más cercana	
VI-2-1	Fecha de presentación	09 enero 2003 (09.01.2003)
VI-2-2	Número	60/439,066
VI-2-3	País	US
VI-2	Petitorio del documento de prioridad se solicita que la Oficina Receptora prepare y transmita a la Oficina Internacional una copia certificada de la(s) solicitud(es) previa(s) identificadas anteriormente como lo(s) artículo(s):	
VII-1	Autoridad de Búsqueda Internacional Elegida	Oficina de Patentes y Marcas Registradas de los Estados Unidos de América (USPTO) (ISA/US)

PETITORIO PCT

TU0058 PCT

Original (para PRESENTACION) - impreso el 17.04.2003 09:26:37 AM

		Número de declaraciones	
VIII	Declaraciones		
VIII-1	Declaración en cuanto a la Identidad del inventor	-	
VIII-2	Declaración en cuanto al cargo del solicitante, en cuanto a la fecha de presentación interna- cional, para la aplicación y para que sea otorgada una patente	-	
VIII-3	Declaración en cuanto al cargo del solicitante, en cuanto a la fecha de presentación interna- cional, para reivindicar la prioridad de la solicitud previa	-	
VIII-4	Declaración de la inventoria (solamente para los propósitos de la designación de los Estados Unidos de América)	-	
VIII-5	Declaración en cuanto a las descrip- ciones no perjudiciales o excepcio- nes por la falta de novedad	-	
IX	Lista de verificación	número de hojas	carpetas electrónicas anexas
IX-1	Petitorio	5	-
IX-2	Descripción	14	-
IX-3	Reivindicaciones	5	-
IX-4	Resumen	1	EZABST00.TXT
IX-5	Dibujos	4	-
IX-7	TOTAL	29	
Elementos anexos		documentos anexos	carpetas electrónicas anexas
IX-8	Hoja de cálculo de derechos	si	-
IX-9	Poder original separado	si	-
IX-17	Disquete PCT-EASY	-	disquete
IX-18	Otros (especifíquese):	Certificación	-
IX-19	Figura de los dibujos la cual debe acompañar al resumen	1	
IX-20	Lenguaje de presentación de la solicitud Internacional	Inglés	
X-1	Firma del solicitante, mandatario o representante común	(Rúbrica)	
X-1-1	Nombre	BAXAM, Deanna	

(0)

PETITORIO PCT

TU0058 PCT

Original (para PRESENTACION) - impreso el 17.04.2003 09:26:37 AM

PARA USO DE LA OFICINA RECEPTORA SOLAMENTE

10-1	Fecha de recepción real de la solicitud internacional pretendida	
10-2	Dibujos:	
10-2-1	Recibidos	
10-2-2	No recibidos	
10-3	Fecha corregida de la recepción real debido a que se recibieron posteriormente pero a tiempo los papeles o dibujos que complementan la solicitud internacional pretendida	
10-4	Fecha de la recepción a tiempo de las correcciones requeridas bajo el Artículo 11(2) del PCT	
10-5	Autoridad de la Búsqueda Internacional	ISA/US
10-6	Transmisión de la copia de búsqueda retardada hasta que se paguen los derechos de la búsqueda	

RESERVADO PARA LA OFICINA INTERNACIONAL

11-1	Fecha de recepción del ejemplar original por la Oficina Internacional
------	---

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

Original (for SUBMISSION) - printed on 17.04.2003 09:28:37 AM

TU0058 PCT

(This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application)

201

0	For receiving Office use only		
0-1	International Application No.		
0-2	Date stamp of the receiving Office		
0-4	Form - PCT/RO/101 (Annex) PCT Fee Calculation Sheet Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.04.2003)	
0-8	Applicant's or agent's file reference	TU0058 PCT	
2	Applicant	BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, et al.	
12	Calculation of prescribed fees	fee amount/multiplier	Total amounts (USD)
12-1	Transmittal fee T	⇒	240
12-2-1	Search fee S	⇒	700
12-2-2	International search to be carried out by	US	
12-3	International fee		
	Basic fee (first 30 sheets) b1	476	
12-4	Remaining sheets	0	
12-5	Additional amount (X)	12	
12-6	Total additional amount b2	0	
12-7	b1 + b2 = B	476	
12-8	Designation fees		
	Number of designations contained in international application	95	
12-9	Number of designation fees payable (maximum 5)	5	
12-10	Amount of designation fee (X)	104	
12-11	Total designation fees D	520	
12-12	PCT-EASY fee reduction R	-148	
12-13	Total international fee (B+D-R) I	⇒	848
12-14	Fee for priority document		
	Number of priority documents requested	2	
12-15	Fee per document (X)	20	
12-16	Total priority document fee P	⇒	40
12-17	TOTAL FEES PAYABLE (T+S+I+P)	⇒	1,828
12-18	Mode of payment	authorization to charge deposit account	
12-20	Deposit account instructions		
	The receiving Office:	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)	
12-20-1	Authorization to charge the total fees indicated above.	✓	
12-20-2	Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.	✓	

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

TU0058 PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 17.04.2003 09:28:37 AM

12-20-3	Authorization to charge the fee for priority document.	✓
12-21	Deposit account No.	19-3880
12-22	Date	17 April 2003 (17.04.2003)
12-23	Name and signature	BAXAM, Deanna 

VALIDATION LOG AND REMARKS

13-2-0	Validation messages Payment	Green? Please ensure that you have a valid deposit account with the receiving Office selected.
--------	--------------------------------	---

PCT-EASY INFORMATION SHEET

(For applicant use only, DO NOT submit this sheet with the International application)

VALIDATION LOG

Green?	Payment Please ensure that you have a valid deposit account with the receiving Office selected.
--------	--

Before submitting the International Application, please carefully verify that:

- the information contained on printed Request form is correct;
- Box X of the Request form and items 12-23 of the Annex to the Request form have been signed;
- all elements of the International application as indicated in Boxes VIII and IX of the Request form have been attached; and,
- the diskette containing the PCT-EASY zip file of the International Application has been enclosed and has been clearly labeled "PCT-EASY", with the applicant's or agent's file reference, and the first applicant's name.

ATTENTION

DO NOT modify any indications on the Request form printout. The electronic version of the PCT-EASY application has been locked. If an error or an omission is discovered at this time, you must reopen the stored form for submission, perform necessary amendments and immediately resubmit the form. Finally, a NEW submission diskette must be created manually by resending the corrected stored form to the diskette. The previously created printout and submission diskette must be destroyed in order to prevent the possibility of erroneously sending it to the RO.

Crystallization of an organic pharmaceutical compound is achieved by atomization of one solution and introduction of the atomized solution into a vessel containing a second solution where the solutions are mixed to form a product. The process can be performed on non-reactive constituents such as a solution containing the compound to be crystallized dissolved in a solvent and an anti-solvent solution. Alternatively, the process can be performed on reactive constituents, such as solutions of solvents containing different reactive intermediates, under proper reactive conditions. The process may be practiced continuously or in batch mode. Atomizers of the non-pressure-driven ultrasonic type or of the ultrasonic or non-ultrasonic pressure-driven type can be utilized.

105

PCT POWER OF ATTORNEY

1/2

Printed on 17.04.2003 09:00:51 AM

TU0058 PCT

0-1	PCT Power of Attorney (for an International application filed under the Patent Cooperation Treaty) (PCT Rule 90.4)	
0-1-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.04.2003)
1	The undersigned applicant(s)	BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
1-1-1	hereby appoints (appoints) the following person	BAXAM, Deanna; PEIST, Kenneth; D'AMICO, Stephen; ALGIERI, Aldo; BABAJKO, Suzanne; BUCHHOLZ, Briana; DAVIS, Stephen; DUBOFF, Samuel; DUNCAN, Laurelee; GIBBONS, Maureen; KILCOYNE, John; KLEIN, Christopher; LANGE, Keith; MAKUJIMA, Shah; O'BRIEN, Maureen; PATEL, Rena; PROVOOST, Jonathan; RODNEY, Burton; RYAN, Richard; SHER, Audrey; BELFIELD, Jing; GOLIAN, Paul, D.; VANATTEN, Mary; KORSEN, Elliott; LAMERDIN, John; VOLLES, Warren Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, NJ 08543-4000 United States of America
1-2	as	agent
1-3	to represent the undersigned before	all the competent International Authorities
1-4	In connection with the international application identified below:	
1-4-1	Title of the invention	CRYSTALLIZATION SYSTEM UTILIZING ATOMIZATION
1-4-2	Applicant's or agent's file reference	TU0058 PCT
1-4-3	International application number (if already available)	
1-4-4	filed with the following Office as receiving Office	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
1-5	and to make or receive payments on behalf of the undersigned.	
2-1	Signature of applicant	
2-1-1	Name	BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
2-1-2	Name of signatory	Stephen B. Davis
2-1-3	Capacity	Counsel, Patents

PCT POWER OF ATTORNEY

2/2

Printed on 17.04.2003 09:00:51 AM

TU0058 PCT

3	Date	17 April 2003 (17.04.2003)
---	------	----------------------------

807

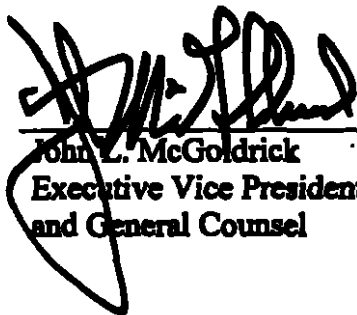
CERTIFICATION

The undersigned, being the Executive Vice President and General Counsel of Bristol-Myers Squibb Company, hereby designates:

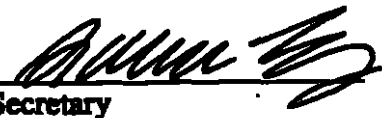
Suzanne Babajko
Stephen B. Davis
John M. Kilcoyne
Christopher Klein
Richard Ryan

(a) to present to the Patent, Trademark, Copyright and similar Government Offices of all countries or to any competent authority, all original, divisional, continuation and reissue applications, petitions and request in the name of Bristol-Myers Squibb Company and its subsidiary companies, for letters patent for inventions, utility models, industrial models and designs and improvements or additions thereof, trademarks and copyrights; (b) to initial and prosecute oppositions and appeals; (c) to appear before all officers duly authorized, all Ministers, Bureaus, Clerk's Offices and Commissions or Commissioners that may be necessary; (d) to sign and approve on behalf of this corporation all documents and powers of attorney which judgment of the authorized individuals may be necessary or desirable to carry out the powers hereby conferred; (e) to request all proceedings; (f) to pay over or withdraw all taxes, obtain receipts therefor and give discharge; (g) to withdraw applications and all documents relating thereto; (h) to commence proceedings against infringers and assure the defense in infringement actions; and (i) generally to do all that in the judgment of the authorized individual may be necessary to secure granting of the privileges above-mentioned.

IN WITNESS WHEREOF, I have placed my hand and caused the seal of the Company to be affixed hereto on this 8th day of APRIL 2003.



John L. McGoldrick
Executive Vice President
and General Counsel



Secretary

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ☒	()	()
Indicación de que se solicita la concesión de una patente	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
Descripción de la invención.	()	()
Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
Representación gráfica o fotografica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud	()	()
Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable Claudia M Neiva

Fecha