



2005

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No.

06-38472

54. TITULO

PROCESO PARA LA ELABORACION DE ARIPIRAZOL ESTERIL DE TAMAÑO DE

PARTICULA PROMEDIO DESEADO

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY

DOMICILIO

PRINCETON, NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

PETITORIO

AS: 100.850



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-0384/2-00000-0000 Fax: 2004-04-24 14:54:28
Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTEYII Evg 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 80

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 Province
Line 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: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO
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 80.410.337 TP 57492

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: Margaret Gleeson, Soojin Kim, Donald Kentzler, San Kiang
Dirección: 6133 Cedar Court, Monmouth Junction, NJ 08852, US; 21 Linden Ave., West Orange, NJ
07052, US; 1075 Windsor-Pennineville Rd., Hightstown, NJ 08520, US; 16 Highland ave., Madison,
NJ 07940, Estados Unidos de América (Respectivamente)
Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América (Respectivamente)

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/034634 Fecha 20-10-2004

Publicación Internacional No. WO 2005/041970 A1 Fecha 12-05-2005

Título (54): PROCESO PARA LA ELABORACIÓN DE ARIPIPRAZOL ESTÉRIL DE TAMAÑO DE
PARTÍCULA PROMEDIO DESEADO

7 Clasificación Internacional (51)

8 Prioridad

SI ☒

NO ☐

(33) País de
Origen

US

(32) Fecha

23-10-2003

(31) Número de Solicitud

60/513,886

9 Comprobante de pago No. 06-24.275

Fecha 24-04-2006

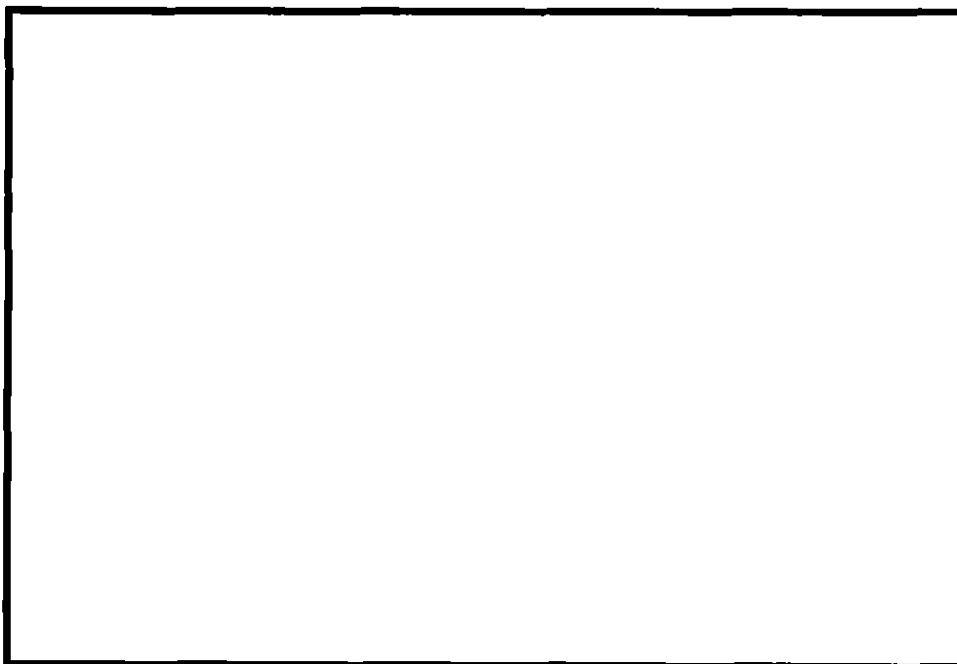
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$463.000
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. Fotocopia autenticada
- ☐ 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: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

FIRMA: Juan Pablo Cadena
 ✓ C.C. 80.410.337 de Usaquén T.P. 57492 del C.S.J.

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

3

PATENTE ☒ PCT/US2004/034634 MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

SOLICITANTE/S. RAZON SOCIAL O APELLIDOS Y NOMBRES BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY

DOMICILIO PRINCETON, NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

APODERADO JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

TITULO PROCESO PARA LA ELABORACION DE ARIPIRAZOL: ESTERIL: DE TAMAÑO DE PARTICULA
PROMEDIO DESEADO CLASIFICACION _____

EXPEDIENTE No. _____ FECHA DE SOLICITUD _____ ROLLO MICROFILM _____

CERTIFICADO No. _____ FECHA DE CONCESION _____ VIGENCIA DESDE _____ HASTA _____

PRORROGA _____ CAMBIO DE NOMBRE _____

TRASPASO A _____

INVENTOR (ES) MARGARET GLEESON, SOOJIN KIM, DONALD KIENTZLER, SAN KIANG

OTROS _____

OFICINA DE COMUNICACIONES

4 4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-038472- -00000-0000 I-rec: 2005-01-24 15:54:26
Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTEMII Evs 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 80

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 24,275
FECHA : MARZO 28 DE 2006

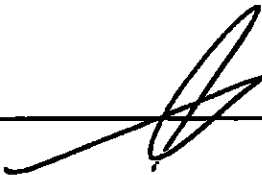
CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	44793612	27/03/2006	21,060,000.00

CONCEPTO

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

SOM: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, 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, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)*
- *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW,*

BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, 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, PL, 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*
- *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

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.

PROCESS FOR MAKING STERILE ARIPIRAZOLE
OF DESIRED MEAN PARTICLE SIZE

FIELD OF THE INVENTION

5 This application claims a benefit of priority from U.S. Provisional Application No. 60/513,886, the entire disclosure of which is herein incorporated by reference.

 The present invention related to a process for making sterile aripiprazole of desired particle size distribution and mean particle size which is especially adapted for use in preparing a controlled release formulation which releases aripiprazole over at
10 least one week or more.

BACKGROUND OF THE INVENTION

 U.S. provisional application No. 60/513,618, discloses a controlled release sterile injectable aripiprazole formulation in the form of a sterile suspension, and a
15 method for preparing a sterile freeze-dried aripiprazole formulation (employed in forming the injectable formulation) which includes the steps of:

- (a) preparing sterile bulk aripiprazole preferably having a desired particle size distribution and mean particle size within the range from about 5 to about 100 microns, more preferably from about 10 to about 90 microns,
- 20 (b) preparing a sterile vehicle for the sterile bulk aripiprazole,
- (c) combining the sterile bulk aripiprazole and the sterile vehicle to form a sterile primary suspension,
- (d) reducing the mean particle size of aripiprazole in the sterile primary suspension to within the range from about 0.05 to about 30 microns, to form a final
25 sterile suspension, and
- (e) freeze drying the final sterile suspension to form a sterile freeze-dried suspension of the aripiprazole of desired polymorphic form (anhydrous, monohydrate, or a mixture of both).

 In carrying out the above method for preparing the freeze-dried aripiprazole
30 formulation, it is required that everything be sterile so that sterile aripiprazole and sterile vehicle are combined aseptically to form a sterile suspension and that the sterile suspension be freeze-dried in a manner to form sterile freeze-dried powder or cake.

Thus, an aseptic procedure is employed to produce sterile bulk aripiprazole of desired mean particle size, and particle size distribution, by crystallization methods as opposed to ball milling. The sterile bulk aripiprazole preferably prepared in step (a) by means of the impinging jet crystallization method, has a desired small particle size and narrow particle size distribution, high surface area, high chemical purity, and high stability due to improved crystal structure.

The impinging jet crystallization utilizes two jet streams that strike each other head-on. One of the streams carries a solution rich in the aripiprazole and the other carries an anti-solvent, such as water. The two streams strike each other which allows for rapid homogeneous mixing and supersaturation due to high turbulence and high intensity of micromixing upon impact. This immediate achievement of supersaturation initiates rapid nucleation. In general, the average crystal size of the aripiprazole decreases with increasing supersaturation and decreasing temperature of the anti-solvent. Therefore, in order to obtain the smallest particle size, it is advantageous to have the highest possible concentration of the aripiprazole rich solution and the lowest temperature of the anti-solvent.

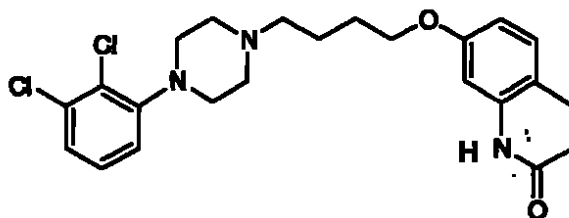
The technique employed for forming sterile bulk aripiprazole is important since particle size of the aripiprazole formulation controls its release profile in the blood system over a period of one month.

It has been found that batch crystallization of aripiprazole produces particles ≥ 100 microns. However, in formulating the controlled release sterile aripiprazole injectable formulation discussed above, the particle size of the aripiprazole needs to be $95\% \leq 100$ microns. In addition, a narrow particle size distribution is needed to maintain control of the release profile. Milling of batch aripiprazole is undesirable, as a broad particle size distribution will be obtained. Thus, it would be advantageous to employ a technique for preparing sterile bulk aripiprazole which can reduce particle size of aripiprazole to $95\% \leq 100$ microns with a narrower particle size distribution than attainable employing batch crystallization.

U.S. Patent No. 5,006,528 to Oshiro et al. discloses 7-[(4-phenylpiperazino)-butoxy] carbostyrils, which include aripiprazole, as dopaminergic neurotransmitter antagonists.

X

Aripiprazole which has the structure



is an atypical antipsychotic agent useful in treating schizophrenia. It has poor aqueous solubility ($<1\mu\text{g/mL}$ at room temperature).

5 U.S. Patent No. 6,267,989 to Liversidge, et al. discloses a method for preventing crystal growth and particle aggregation in nanoparticulate compositions wherein a nanoparticulate composition is reduced to an optimal effective average particle size employing aqueous milling techniques including ball milling.

10 U.S. Patent No. 5,314,506 to Midler, et al. discloses a process for the direct crystallization of a pharmaceutical having high surface area particles of high purity and stability wherein impinging jet streams are employed to achieve high intensity micromixing of particles of the pharmaceutical followed by nucleation and direct production of small crystals.

15 U.S. Patent No. 6,302,958 to Lindrud et al. discloses a method and apparatus for crystallizing submicron-sized crystals of a pharmaceutical composition employing sonication to provide ultrasonic energy in the immediate vicinity of impinging fluid drug and solvent streams so as to effect nucleation and the direct production of small crystals.

20 U.S. application Serial No. 10/419,418, filed April 21, 2003 by Chenkou Wei (attorney docket TU58 NP) which is based on U.S. Provisional Applications Nos. 60/376,414, filed April 29, 2002 and 60/439,066, filed January 9, 2003 entitled "Crystallization System Using Atomization" discloses a method for crystallizing a pharmaceutical by atomizing one solution and introducing the atomized solution into a vessel containing a second solution where the solutions are mixed to form a product, 25 which does not require post-crystallization milling. This application is incorporated herein by reference.

U.S. application Serial No. 10/419,647, filed April 21, 2003 by Chenkou Wei (attorney docket TU59 NP) which is based on U.S. Provisional Applications Nos. 60/379,351, filed May 10, 2002 and 60/439,057, filed January 9, 2003 entitled

“Crystallization System Using Homogenization” discloses a process for crystallizing a chemical material from a first solution and a second solution wherein the first solution is atomized and introduced into a second solution, and the atomized solution and second solution are mixed to form the product. This application is incorporated
5 herein by reference.

BRIEF DESCRIPTION OF THE INVENTION

In accordance with the present invention, there is provided a process for preparing sterile bulk aripiprazole of desired small particle size and narrow particle
10 size distribution, preferably having an average particle size less than about 100 microns but preferably greater than 25 microns, which includes the steps of:

- (a) providing a jet stream of a solution of aripiprazole in an organic solvent, preferably ethanol, preferably heated at a desired elevated temperature;
- (b) providing a jet stream of anti-solvent, preferably water, which is capable
15 of initiating precipitation of aripiprazole from solution, preferably said anti-solvent being at a desired temperature below the temperature of the solution of aripiprazole;
- (c) causing the jet stream of solution of aripiprazole in solvent and the jet stream of anti-solvent to strike each other and impinge on one another to create high turbulence at their point of impact, each jet stream having sufficient linear velocity to
20 achieve high intensity micromixing of each stream prior to nucleation, to produce a slurry of crystals of aripiprazole monohydrate; and
- (d) recovering crystals of aripiprazole monohydrate of desired small particle size and narrow particle size distribution.

Prior to step (d) ultrasonic energy may be provided, by means of a sonication
25 probe, as described in U.S. Patent No. 6,302,958, the disclosure of which is incorporated herein by reference, the tip of which is positioned within a gap defined between the two jet streams, to cause the impinging jet streams to achieve high intensity micromixing of fluids prior to nucleation.

In addition, in accordance with the present invention, a preferred process is
30 provided for preparing sterile bulk aripiprazole of desired average particle size of less than about 100 microns, but preferably greater than 25 microns, and narrow particle size distribution, which includes the steps of:

(a) providing a jet stream of a solution of aripiprazole in ethanol heated at a temperature within the range from about 70 to about 85°C, preferably from about 75 to about 80°C;

(b) providing a jet stream of deionized water which is at a temperature
5 within the range from about 2 to about 40°C, preferably from about 20 to about 35°C;

(c) causing the jet streams of solution of aripiprazole and water, each at a flow rate (where jet nozzles of 0.02 inch internal diameter are employed) within the range from about 0.20 to about 0.30 kg/min, preferably from about 0.22 to about 0.28 kg/min, to impinge on one another to create high turbulence at their point of impact to
10 achieve high intensity micromixing of each stream prior to nucleation, and form a slurry of crystals of aripiprazole monohydrate; and

(d) recovering crystals of aripiprazole monohydrate having an average particle size less than 100 microns, but preferably greater than 25 microns, preferably about 95% of the crystals having a particle size less than 100 microns.

15 Prior to step (d) ultrasonic energy may be provided, by means of a sonication probe, as described above, the tip of which is positioned within a gap defined between the two jet streams, to cause the impinging jet streams to achieve high intensity micromixing of fluids prior to nucleation.

In carrying out the above process of the invention, the volumetric ratio of
20 solution of aripiprazole in organic solvent to anti-solvent is within the range from about 0.5:1 to about 1.5:1, preferably from about 0.9:1 to about 1.1:1.

The above processes may also be employed to prepare crystals of aripiprazole monohydrate having an average particle size of less than 25 microns.

The processes of the invention as described above employs jet streams which
25 impinge on each other to achieve high intensity micromixing of the streams to enable formation of a homogeneous composition prior to the start of nucleation in a continuous crystallization process. Nucleation and precipitation are initiated utilizing the effect of antisolvent addition on the solubility of the aripiprazole in the solvent therefor.

30 The sonication steps disclosed above are carried out as described in U.S. Patent No. 6,302,958.

The aripiprazole produced by the process of the invention may be employed in forming sterile bulk aripiprazole having a desired particle size distribution, preferably 10% < 10 microns, 50% < 35 microns and 95% < 100 microns, and mean particle size within the range from about 25 to about 100 microns.

5 The sterile bulk aripiprazole prepared by the process of the invention may be used in forming a sterile-freeze dried aripiprazole formulation which may be suspended in water to form an injectable aripiprazole formulation as described in U.S. provisional Application No. 10/419,647.

Each of the above embodiments of the process of the invention are referred to
10 as the impinging jet crystallization process of the invention.

The process of the invention employs impinging jet crystallization technology, an example of which is disclosed in U.S. Patent No. 5,314,506 to Midler et al.

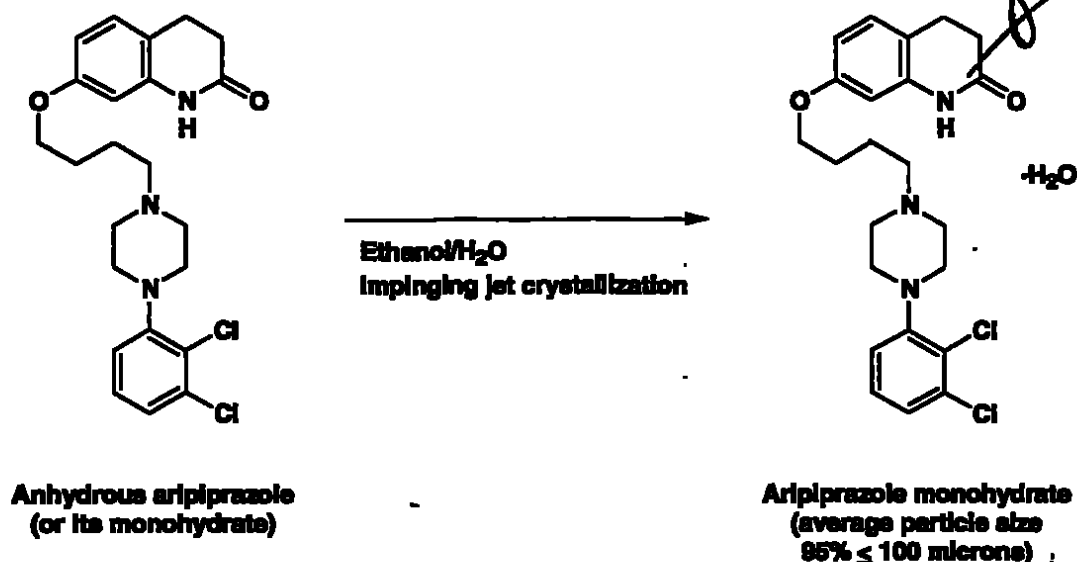
It will also be appreciated that the sterile bulk aripiprazole of desired small particle size and narrow particle size distribution as described above may be prepared employing the process and apparatus described and claimed in each of the Chendou Wei applications entitled "Crystallization System Using Atomization" and "Crystallization System Using Homogenization" described above and incorporated herein by reference.

20 **BRIEF DESCRIPTION OF THE FIGURES**

The accompanying Figure is a schematic representation of an impinging jet crystallization process flow diagram used in carrying out the process of the invention, which includes a crystallizer vessel.

25 DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The process of the invention is illustrated in the following reaction scheme:



In carrying out the process of the invention, low pyrogen aripiprazole starting material is employed to ensure that the sterile aripiprazole of desired particle size will be produced. The low pyrogen aripiprazole starting material may be either the anhydrous form or the monohydrate form. Either material will yield the desired monohydrate form from the impinging jet crystallization process of the invention.

The process of the invention employs two jet nozzles to create two impinging jet streams to achieve high intensity micromixing of the streams prior to nucleation and formation of crystals of aripiprazole monohydrate. The two impinging jet streams should be substantially diametrically opposed to one another with the nozzles directed to face each other. The jet nozzles will be aligned and positioned so that the fluid streams will impact head-on and will impinge. When the jet nozzles are properly aligned and appropriate flow rates chosen, the two streams will form a plane when impinged.

Each of the process streams, namely the aripiprazole-organic solvent stream and the anti-solvent stream will be sterilized. To sterilize the two process streams, both streams are preferably polish filtered and then sterile filtered through an appropriate size filter, such as a 0.2 micron filter. The aripiprazole stream should be filtered at an elevated temperature, for example, about 80°C, to prevent precipitation.

The temperature and composition of each solution are chosen so that 1) no material will crystallize upstream of the impinging jets, and 2) sufficient supersaturation will be developed in the impinging jets to cause nucleation.

Micromixing creates temperature and compositional uniformity throughout the mixture prior to the start of nucleation.

To obtain the smallest particle size of aripiprazole, the highest possible concentration of aripiprazole in the organic solvent should be employed. Thus, the starting solution of aripiprazole in organic solvent, preferably ethanol, will contain
5 from about 0.01 to about 0.1 kg/L aripiprazole, preferably from about 0.04 to about 0.06 kg/L aripiprazole. In a most preferred embodiment, the aripiprazole will be present in an amount of about 0.05 kg/L.

The organic solvent will preferably be ethanol, most preferably from about 92
10 to about 97% ethanol, with the remainder being water.

Other organic solvents, such as methanol, ethyl acetate, acetone, acetonitrile, acetic acid or isopropyl alcohol or mixtures of two or more thereof, or mixtures with water may be employed.

The anti-solvent will preferably be deionized water.

The two streams, namely, the stream of the solution of aripiprazole in the
15 organic solvent and the stream of anti-solvent, are characterized as jet streams in that they will be made to strike each other head on at high linear velocities with a minimum of 5 m/s. The flow rates will be determined by the diameter of the jet nozzles employed to deliver the streams and the rate at which the streams are pumped
20 through the nozzles. In a preferred embodiment, the flow rate of each of the stream of aripiprazole/solvent and the stream of antisolvent will be essentially the same, but will of course be in opposite directions.

The flow rates will be chosen so that proper impinging is achieved. For example, where jet nozzles of 0.02 inch internal diameter are employed, flow rates
25 will be within the range from about 0.20 to about 0.30 kg/min, preferably from about 0.22 kg/min to about 0.28 kg/min, more preferably from about 0.24 kg/min to about 0.26 kg/min, and optimally about 0.25 kg/min.

The temperature of each of the streams is important in determining ultimate size of the particles of aripiprazole produced. Thus, the aripiprazole-solvent
30 (preferably ethanol) stream should be heated at a temperature within the range from about 70 to about 85°C, preferably from about 75 to about 80°C. The anti-solvent stream (preferably water) should be at a temperature substantially less than the

temperature of the aripiprazole-solvent stream, and within the range from about 2 to about 40°C, preferably from about 20 to about 35°C, and optimally about 30°C.

The two streams strike each other head-on, from opposite directions, to cause rapid homogeneous mixing and supersaturation due to high turbulence and high intensity of mixing upon impact. The immediate achievement of supersaturation initiates rapid nucleation. In general, the average crystal size decreases with increasing supersaturation and decreasing temperature of the anti-solvent. The smallest particle size of aripiprazole is obtained employing the highest possible concentration of the aripiprazole solution and the lowest temperature of the anti-solvent. Sonication is utilized where even smaller particles are desired.

DESCRIPTION OF THE FIGURE

Referring to the accompanying Figure, an impinging jet crystallization process flow diagram and crystallizer vessel used in carrying out the process of the invention are shown which includes a jacketed impingement crystallization vessel 10. There are two jacketed-vessels 12, 14 that flank the impingement vessel 10 to the left and right which contain the aripiprazole-rich solution (12) and the anti-solvent (14), respectively. Both of these side vessels 12, 14 are spaced apart from the impingement vessel 10. Impinging jet nozzles 16, 18, each having a 0.02-inch diameter, are spaced 10 mm apart. The impingement vessel 10 may include agitator 11 and a sonicator (as employed in U.S. Patent No. 6,302,958), if desired, not shown for drawing clarity. Outlet 31 of impingement vessel 10 is connected to receiving vessel 32, via line 33. Overflow line 35 links impingement vessel 10 and line 33 and aids in maintaining a constant volume in impingement vessel 10.

The above description is of the sterile portion of the flow diagram. The non-sterile portion as shown includes a vessel 34 for holding a solution of aripiprazole in ethanol, preferably 95% ethanol, which is pumped via pump 36 through polish filter 38 and sterile filter 40 into vessel 12 and processed as described above.

The jet nozzles 16, 18 should be placed so that the fluid streams they emit will impinge, inside the stirred impingement vessel 10 or inside a separate jet chamber (not shown) which is linked directly to the vessel 10. The fluid jets must impinge to create an immediate high turbulence impact. The two jet nozzles are preferably

arranged so that they are substantially diametrically opposed to each other with their outlet tips directed to face each other; i.e., the two jet nozzles are at or close to a 180 degree angle to each other from an overhead view. Preferably, each jet outlet nozzle can have a slight downward angle from the horizontal, for example, about 10 degrees, to help the flowing material move down and out of the chamber.

Likewise, two jet nozzles placed directly inside the stirred impingement vessel are preferably arranged so that they are substantially diametrically opposed to each other with their outlet tips directed to face each other. When the jet nozzles are so placed, each nozzle can have a slight upward or downward angle from the horizontal of from 0 degrees up to about 15 degrees, but preferably the two nozzles have just enough downward angle from the horizontal (ca. 13 degrees) to ensure that the fluid stream of one will not enter the outlet hole of the opposite nozzle.

Jet nozzle 16 is used to transport aripiprazole solution into the vessel 10 (or separate jet chamber) and the other jet 18 is used to similarly transport water. The distance between the nozzle tips inside the jet chamber or vessel 10 should be such that the hydro-dynamic form of each fluid jet stream remains essentially intact up to the point of impingement. Therefore, the maximum distance between the nozzle tips will vary depending on the linear velocity of the fluids inside the jet nozzles. To obtain good results for generally non-viscous fluids, linear velocity in the jet nozzles should be at least about 5 meters/sec., more preferably above 10 meters/sec., and most preferably between about 20 to 25 meters/sec., although the upper limit of linear velocity is only limited by the practical difficulties involved in achieving it. Linear velocity and flow rate can both be controlled by various known methods, such as altering the diameter of the entry tube and/or that of the nozzle outlet tip, and/or varying the strength of the external force that moves the fluid into and through the nozzle. Each jet apparatus can be manipulated independently to attain a desired final fluid composition ratio. When the desired flow ratio of one jet to the other differs from unity, preferably the difference is compensated for by appropriate sizing of the entry tubes. For example, if a 4:1 volumetric ratio of feed solution to anti-solvent is desired, the entry tube delivering feed solution should be twice the diameter of the entry tube delivering anti-solvent. When the jet streams impinge inside a jet chamber,

residence time for the fluid inside the jet chamber is typically very short, i.e., less than ten seconds.

Stirring in the vessel is provided by standard agitators 11, preferably Rushton 10 turbines, Intermig impellers, or other agitators suitable for stirring a slurry suspension. Any impeller providing good circulation inside the vessel may be used. However, when the jet streams are arranged to impinge directly inside the stirred vessel, an agitator that does not interfere with the space occupied by the impinging jet streams inside the vessel is preferred, especially, e.g., a Rushton turbine. Impinging jet streams inside the vessel are most preferably placed in the effluent stream of the agitator, and the height of the liquid in the stirred vessel 10 when operated in continuous mode (i.e., flow in equals flow out, constant volume maintained), is most preferably between about two to four times the height of the impeller.

The crystallization is preferably run in a continuous process and the appropriate residence time for the completion of crystal digestion is attained by adjusting the volume capacity of the stirred vessel, but the mixture can be held up in the vessel for any desired length of age time if batchwise processing is desired.

Manual seeding can be done at any point in the system, e.g., in the stirred vessel 10, the transfer line or the jet chamber itself. In some situations, the continuous jet process may be "self-seeding", i.e., the first crystals to form inside the jet chamber (if used), the transfer line (if used) or the stirred vessel 10 serve as seed for the material that flows through thereafter.

The micromixed material must be highly supersaturated to attain the beneficial results of the jet crystallization process. Aside from thermoregulated initiation of nucleation, temperature variation also affects product results when anti-solvent is used to initiate nucleation because of its effect on supersaturation. Generally, good results can be achieved using a volumetric ratio of aripiprazole to anti-solvent that provides a high degree of supersaturation in the jet chamber in a temperature range of about 24°C. to 70°C, although the temperature upper limit is limited only by the chosen solvent's boiling point.

An example of the impingement vessel which may be employed is disclosed in U.S. Patent No. 5,314,506 to Midler et al. and in U.S. Patent No. 6,302,958 to Lindrud et al. which are incorporated herein by reference.

To prepare a 100-gram batch of aripiprazole monohydrate, a 100 grams of aripiprazole anhydrous N1 is charged into a 4-L vessel 12 and dissolved in 2 L of 95% ethanol at 75 to 80°C. The clear solution is then transferred to the product-rich 2-L jacketed vessel 10 and maintained at 75 to 80°C. In the anti-solvent vessel 14, 2 L of deionized (DI) water is then charged and heated to 28 to 32°C. When both liquids are at the desired temperatures, the two streams are pumped simultaneously via pumps 20 and 22 through mass flow meters 24, 26, respectively, and sterile filters 28, 30, respectively, through the 0.02-inch internal diameter nozzles 16, 18 and impinge at a rate of 0.22 to 0.28 kg/min to produce the monohydrate crystals. The crystals are continuously transferred to receiving vessel 32 to maintain a constant volume in the impingement vessel 10. It takes approximately 5 to 7 minutes to impinge a 100-gram batch. The slurry is cooled to 20 to 25°C, filtered, and washed with 200 mL of deionized water. The cake is then dried at 35°C under vacuum to obtain approximately 100 grams of aripiprazole monohydrate, H0, with a Karl Fisher % (KF%) of ca. 4% w/w.

EXAMPLES

The following working Examples represent preferred embodiments of the present invention.

5

EXAMPLE 1

Sterile bulk active pharmaceutical ingredient (API) aripiprazole was prepared using impinging crystallization with sonication employing an apparatus set up as shown in the attached Figure.

The following procedure was employed to form a sterile bulk aripiprazole.

10

1. Charge 100 g of aripiprazole in a 4 L flask 34.
2. Add 2 L of 95% ethanol.
3. Heat the suspension to 80°C until it becomes a clear solution.
4. Transfer the hot aripiprazole solution to a 2 L jacketed vessel 12 and maintain at 75 - 80°C.

15

5. Charge 2 L of deionized (DI) water to a 2 L jacketed vessel 14.
6. Cool the DI water to 2°C.
7. Add 100 mL of 95% ethanol and 100 mL of DI water to the impinging vessel 10 and cool to 2°C.

20

8. Initiate sonication (Sonication is provided by a 0.5 inch probe with 120 W power output employed as described in U.S. Patent No. 6,302,958).

9. Pump the aripiprazole solution through a 0.02 inch diameter nozzle 16 at 0.25 kg/min and impinge it with the 2°C water pumped at 0.25 kg/min through a 0.02 inch diameter nozzle 18.

25

10. Sonicate the newly formed crystal slurry in the impinge vessel 10 while continuously transferring the crystals to a receiving vessel 32 to maintain a constant volume in the impingement vessel 10.

30

11. Cool the slurry to 20 to 25°C at the end of impingement.
12. Filter the slurry.
13. Wash the cake with 200 mL of DI water.
14. Dry the wet cake at 35°C under vacuum to obtain 97.9 g of aripiprazole with a KF of 4.0% w/w, with reduced particle size (95% < 100 microns).

EXAMPLE 2

Sterile bulk API aripiprazole was prepared using impinging jet crystallization and an apparatus set up as shown in the accompanying figure.

The following procedure was employed to form a sterile bulk aripiprazole:

- 5 1. Suspend 100 g of aripiprazole in 2000 mL of 95% ethanol. Heat the suspension to 80°C until it becomes a clear solution.
2. Polish filter the aripiprazole solution into a holding vessel 12 and maintain at 80°C.
3. Polish filter 2000 mL water to another holding vessel 14 and heat to
10 80°C.
4. Pump the aripiprazole solution through a 0.02 inch diameter nozzle 16 at 0.25 kg/min and impinge it with the 30°C water pumped at 0.25 kg/min through a 0.02 inch diameter nozzle 18 to form a crystal slurry which is collected in an impingement vessel 10.
- 15 5. Agitate the newly formed crystal slurry in the impingement vessel 10 while continuously transferring it to a receiver 32 to maintain a constant volume in the impingement vessel 10.
6. At the end of impingement, cool the slurry in the receiver 32 to room temperature.
- 20 7. Filter the slurry.
8. Dry the wet cake at 35°C under vacuum to yielding 100 g (96% recovery) of aripiprazole with reduced particle size (95% < 100 microns).

EXAMPLE 3

25 An aripiprazole injectable aqueous suspension (200 mg aripiprazole/2 mL, 200 mg/vial) was prepared as follows.

The following ingredients were added to a 3L glass jacketed vessel maintained at 15°C (±5°C) to form a sterile primary suspension:

30	Aripiprazole (prepared by impinging jet crystallization as described in Example 2):	100 g
	Carboxymethylcellulose, Sodium Salt 7L2P	9.0 g
	Mannitol	45 g

13

Sodium Phosphate, Monobasic

0.8 g

Sodium Hydroxide Solution, 1N

q.s. to adjust pH to 7.0

Water, USP

q.s. to 1000 g

The sterile suspension was mixed at 500-1000 rpm for about 0.5 hour and then
5 at 300-500 rpm for an additional 1 hour under 20 "Hg ($\pm$ 5" Hg) vacuum.

2.5 mL of the above suspension were aseptically filled into sterilized vials which were then aseptically partially stoppered with sterilized stoppers. The vials were aseptically transferred to a freeze dryer and lyophilized according to the following cycle:

- 10 (a) thermal treatment: freeze product at -40°C over 0.1-1 h and keep at -40°C for at least 6 h,
- (b) cool the condenser to -50°C or below,
- (c) primary drying: lower chamber pressure to approximately 100 microns Hg and increase product temperature to -5°C over approximately 2 h; continue
15 primary drying at -5°C and 100 microns Hg for at least 48 h,
- (d) stopper the vials under atmospheric pressure or partial vacuum using sterile nitrogen or air and remove from the freeze dryer,
- (e) seal the vials with the appropriate seals and label.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A process for preparing sterile crystalline aripiprazole of desired small particle size and narrow particle size distribution, which comprises:
 - (a) providing a jet stream of a solution of aripiprazole in an organic solvent;
 - 5 (b) providing a jet stream of anti-solvent which is capable of initiating precipitation of aripiprazole from solution;
 - (c) causing the jet stream of solution of aripiprazole in solvent and the jet stream of anti-solvent to strike each other and impinge on one another to create high turbulence at their point of impact, each jet stream having sufficient linear velocity to
10 achieve high intensity micromixing of each stream prior to nucleation, to produce a slurry of crystals of aripiprazole monohydrate; and
 - (d) recovering crystals of aripiprazole monohydrate of desired small particle size and narrow particle size distribution.
2. The process as defined in Claim 1 wherein the crystals of aripiprazole
15 monohydrate produced have an average particle size less than 100 microns but greater than 25 microns.
3. The process as defined in Claim 2 wherein at least 95% of the crystals of aripiprazole monohydrate produced have a particle size of less than 100 microns.
4. The process as defined in Claim 1 wherein the crystals of aripiprazole
20 monohydrate produced have an average particle size of less than 25 microns.
5. The process as defined in Claim 1 further including the step of providing ultrasonic energy in the immediate vicinity of said impinging jet streams, so as to effect nucleation and the direct production of small crystals of aripiprazole.
6. The process as defined in Claim 1 wherein the jet stream of the solution
25 of aripiprazole in an organic solvent is heated at a desired elevated temperature and the jet stream of anti-solvent is at a desired temperature below the temperature of the other jet stream.
7. The process as defined in Claim 1 wherein the organic solvent for the aripiprazole is ethanol, methanol, ethyl acetate, acetone, acetonitrile, acetic acid or
30 isopropyl alcohol, or mixtures of one or more thereof, or mixtures with water.
8. The process as defined in Claim 1 wherein the organic solvent for the aripiprazole is ethanol or a mixture of ethanol and water.

9. The process as defined in Claim 1 wherein the anti-solvent is water.
10. The process as defined in Claim 1 wherein the volumetric ratio of solution of aripiprazole in organic solvent to anti-solvent is within the range from about 0.5:1 to about 1.5:1.
- 5 11. The process as defined in Claim 1 wherein the aripiprazole-solvent stream and the anti-solvent stream are in about a 1:1 volume ratio.
12. The process as defined in Claim 1 wherein the organic solvent comprises ethanol and the solution of aripiprazole in ethanol is heated at a temperature within the range from about 70 to about 85°C.
- 10 13. The process as defined in Claim 1 wherein the anti-solvent is water at a temperature within the range from about 2 to about 40°C.
14. The process as defined in Claim 1 wherein the jet stream of a solution of aripiprazole in organic solvent and the jet stream of anti-solvent impinge each other at a flow rate of each which is the same or different but is within the range from about
- 15 0.2 to about 0.3 kg/min where jet nozzles of 0.02 inch internal diameter are employed.
15. A process for preparing sterile aripiprazole of desired small particle size and narrow size distribution, which comprises:
- (a) providing a jet stream of a solution of aripiprazole in ethanol/water heated at a temperature within the range from about 70 to about 85°C;
- 20 (b) providing a jet stream of deionized water which is at a temperature within the range from about 2 to about 40°C;
- (c) causing the jet stream of solution of aripiprazole in ethanol and the jet stream of water each at a flow rate within the range from about 0.2 to about 0.3 kg/min, where jet nozzles of 0.02 inch internal diameter are employed, to impinge on
- 25 one another to create high turbulence at their point of impact to achieve high intensity micromixing of each stream prior to nucleation, to form a slurry of crystals of aripiprazole monohydrate; and
- (d) recovering crystals of aripiprazole monohydrate having an average particle size about 95% less than 100 microns.
- 30 16. The process as defined in Claim 15 wherein the crystals of aripiprazole recovered has an average particle size of about 95% less than about 25 microns.

17. The process as defined in Claim 15 further including the step of providing ultrasonic energy in the immediate vicinity of said impinging jet streams, so as to effect nucleation and the direct production of small crystals of aripiprazole.

5 18. The process as defined in Claim 15 wherein the aripiprazole has a low pyrogen content and is the anhydrous form of aripiprazole or the monohydrate form of aripiprazole.

19. The process as defined in Claim 15 wherein the aripiprazole-ethanol solution contains from about 0.01 to about 0.1 kg/L aripiprazole.

10 20. The process as defined in Claim 15 wherein the stream of solution of aripiprazole and the stream of water are each sterilized.

21. The process as defined in Claim 15 wherein the stream of aripiprazole in ethanol and the stream of deionized water flow in opposite directions and form a plane when they impinge one another, and strike each other to cause rapid homogeneous mixing and supersaturation due to high turbulence and high intensity of micromixing upon impact, which initiates rapid nucleation.

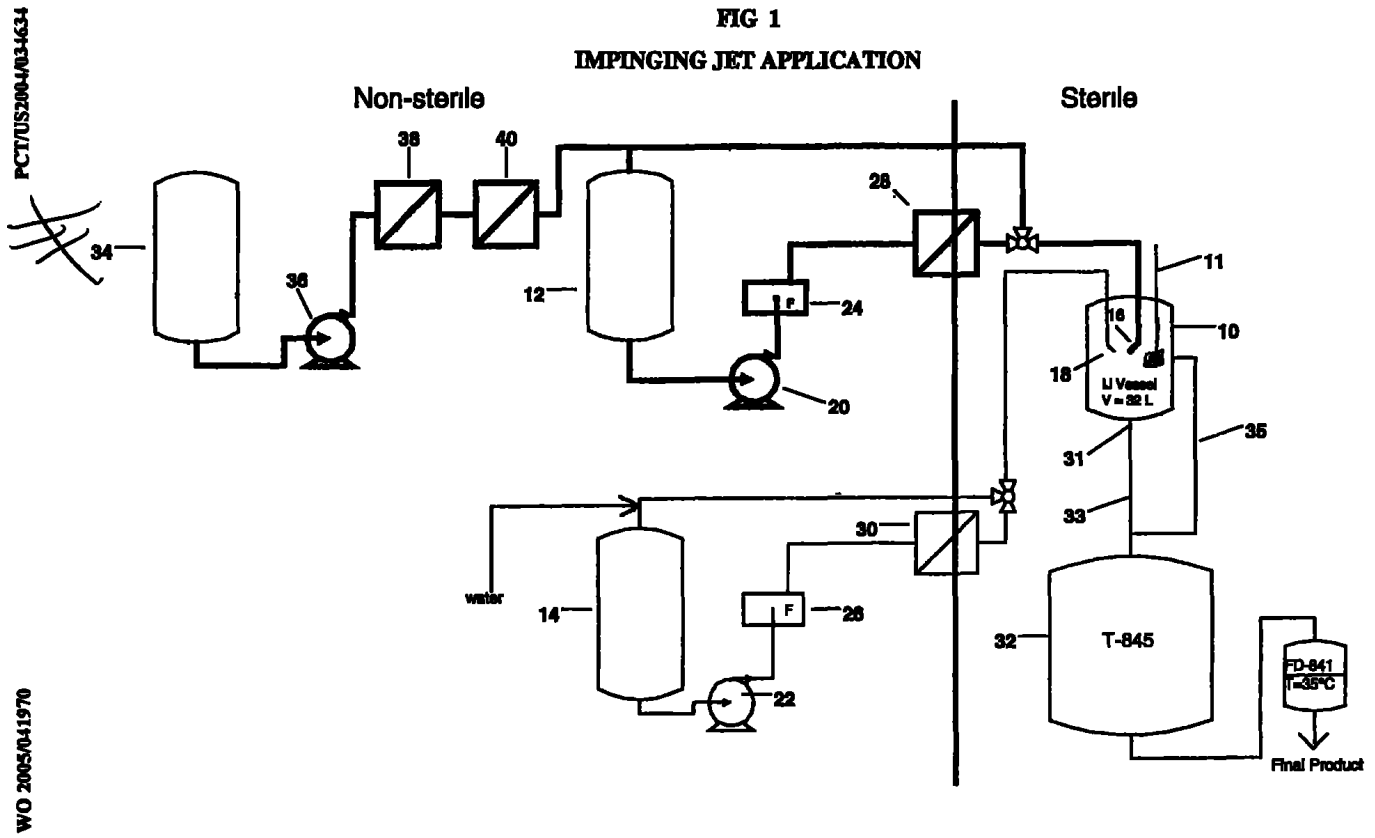
22. The process as defined in Claim 15 wherein average crystal size decreases with increasing concentration of aripiprazole in ethanol and supersaturation and decreasing temperature of the anti-solvent.

20 23. The process as defined in Claim 15 wherein the aripiprazole-ethanol stream and the water stream are in about a 1:1 volume ratio with each other.

1/1

FIG 1

IMPINGING JET APPLICATION



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US04/34634

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(7) : A61K 31/496; C07D 401/00

US CL : 514/253.07; 544/363

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. : 514/253.07; 544/363

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)

WEST

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2004/0058935 A1 (BANDO et al) 25 March 2004 (25.03.2004), see the entire document, especially paragraphs [0009] to [0014], examples, and claims.	1-23



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

"E" earlier application or patent published on or after the international filing date

"L" document which may show doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reasons (as specified)

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

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

"T"

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

"X"

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

"Y"

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

"A"

document number of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

04 February 2005 (04.02.2005)

Date of mailing of the international search report

17 MAR 2005

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US

Commissioner for Patents

P.O. Box 1430

Alexandria, Virginia 22313-1430

Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer

Sabina Qazi

Telephone No. (703) 306-1235

(51) Clasificación Internacional de Patentes¹: A61K 31/496,
C07D 401/00

(21) Número de Solicitud Internacional:

PCT/US2004/034634

(22) Fecha de Presentación Internacional:

20 Octubre 2004 (20.10.2004)

(25) Lenguaje de presentación:

Inglés

(26) Lenguaje de Publicación:

Inglés

(30) Fecha de Prioridad:

60/513,886

23 Octubre 2003 (23.10.2003)

US

(71) Solicitante (todos los estados contratantes excepto US):

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY [US/US]; Route 206
and Provençs Line Road, Princeton, New Jersey 08543-4000
(US).

(72) Inventores:

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): GLEESON,
Margaret [US/US]; 6133 Cedar Court, Monmouth Junction, NJ
08852 (US). KIM, Soojin [US/US]; 21 Linden Ave., West

Orange, NJ 07032 (US). KIENTZLER, Donald [US/US]; 1075
Windsor-Perrineville Rd., Hightstown, NJ 08520 (US). KIANG,
San [US/US]; 16 Highland Ave., Madison, NJ 07940 (US).

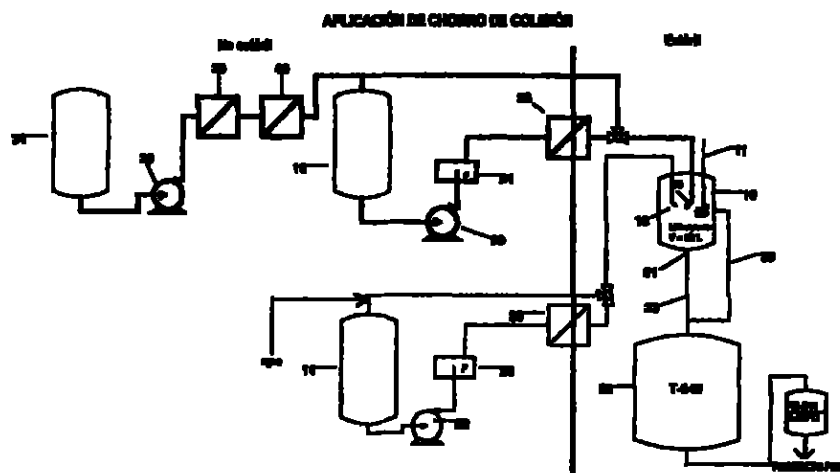
(74) Agente: RODNEY, Burton, et al; Bristol-Myers Squibb
Company, P.O. Box 4000, Princeton, New Jersey 08543-4000
(US).

(81) Estados Designados (a menos que se indique de otra manera,
para cada tipo de protección nacional disponible): 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, EG, 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,
NQ, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SY, TI, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU,
ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (a menos que se indique de otra manera,
para cada tipo de protección regional disponible): Patente
ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZW), Patente Euroasiática (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, BI, CE, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Continúa en la siguiente página]

(54) Título: PROCESO PARA ELABORACIÓN DE ARIPIPAZOL ESTÉRIL DE TAMAÑO DE PARTICULA
PROMEDIO DESEADO



(57) Resumen: La presente invención se refiere a un proceso para la elaboración de aripiprazol estéril que tiene un tamaño de partícula promedio de menos de 100 micrones, pero preferiblemente mayor que 25 micrones empleando un procedimiento de cristalización de chorro de colisión. La masa de aripiprazol resultante del tamaño de partícula deseado puede ser usada para formar una formulación de aripiprazol estéril liofilizada, la cual después de la constitución con agua e inyección intramuscular, libera aripiprazol durante un período de al menos aproximadamente una semana y hasta aproximadamente ocho semanas.

Declaración bajo la Regla 4.17

- a cerca del derecho del solicitante para aplicar para y ser otorgada una patente (Regla 4.17(II)) para las siguientes designaciones AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SJ, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Euroasiática (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, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- a cerca del derecho del solicitante para reivindicar la prioridad de la primera solicitud (Regla 4.17(III)) para las siguientes designaciones AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,

CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SJ, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Euroasiática (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, PL, 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 el reporte de búsqueda internacional
- antes de la expiración del tiempo límite para enmendar las reivindicaciones y ser publicadas en el evento de recepción de las enmiendas

Para códigos de dos letras y otras abreviaciones, referirse a las "Notas de dirección sobre códigos y abreviaciones" que aparecen al inicio de cada publicación regular de la Gaceta del PCT.

**PROCESO PARA ELABORACION DE ARIPIPRAZOL ESTERIL DE TAMAÑO DE
PARTICULA PROMEDIO DESEADO**

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a un proceso para
elaboración de aripiprazol estéril de distribución de tamaño
de partícula deseado y tamaño de partícula promedio, el cual
es especialmente adaptado para uso en la preparación de una
formulación de liberación controlada la cual libera
10 aripiprazol durante al menos una semana o más.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La solicitud provisional Estadounidense No.
60/513,618, describe una formulación de liberación controlada .
15 de aripiprazol estéril inyectable en la forma de una
suspensión estéril, y un método para la preparación de una
formulación liofilizada de aripiprazol estéril (empleada en
la formación de la formulación inyectable), la cual incluye
las etapas de:

20 (a) preparar una masa de aripiprazol estéril, que
tiene preferiblemente una distribución de tamaño de partícula
deseado y tamaño de partícula promedio dentro del intervalo
desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 100 micrones,
más preferiblemente desde aproximadamente 10 hasta
25 aproximadamente 90 micrones,

(b) preparar un vehículo estéril para la masa de aripiprazol estéril,

(c) combinar la masa de aripiprazol estéril y el vehículo estéril para formar una suspensión estéril primaria,

5 (d) reducir el tamaño de partícula promedio de aripiprazol en la suspensión estéril primaria, dentro del intervalo desde aproximadamente 0.05 hasta aproximadamente 30 micrones, para formar una suspensión estéril final, y

(e) liofilizar la suspensión estéril final para
10 formar una suspensión estéril liofilizada de aripiprazol de forma polimórfica deseada (anhidra, monohidrato, o una mezcla de ambos).

Para llevar a cabo el método anterior para la preparación de la formulación liofilizada de aripiprazol, se
15 requiere que todo sea estéril de tal manera que el aripiprazol estéril y el vehículo estéril son combinados asépticamente para formar una suspensión estéril y que la suspensión estéril sea liofilizada en una manera para formar polvo estéril liofilizado o torta.

20 Así, un procedimiento aséptico es empleado para producir una masa de aripiprazol estéril de tamaño de partícula promedio deseado, y distribución de tamaño de partícula, por métodos de cristalización opuestos a un molino de bola. La masa de aripiprazol estéril preferiblemente
25 preparada en la etapa (a) por medio del método de

21

cristalización de chorro de colisión, tiene un tamaño de partícula pequeño deseado y distribución de tamaño de partícula estrecho, área superficial elevada, pureza química elevada, y estabilidad elevada debido a la estructura de
5 cristal mejorada.

La cristalización de chorro de colisión utiliza dos corrientes de chorro que chocan entre sí de frente. Una de las corrientes lleva una solución rica en aripiprazol y la otra lleva un anti-solvente, tal como agua. Las dos
10 corrientes chocan entre sí lo cual permite mezclado homogéneo rápido y supersaturación debido a la turbulencia elevada e intensidad elevada de micromezclas después del impacto. Este logro inmediato de supersaturación inicia nucleación rápida. En general, el tamaño de cristal
15 promedio del aripiprazol disminuye con el incremento de supersaturación y disminución de la temperatura del anti-solvente. Por lo tanto, con el fin de obtener el tamaño de partícula más pequeño, es ventajoso tener la concentración posible más elevada de solución rica de aripiprazol y la
20 temperatura más baja del anti-solvente.

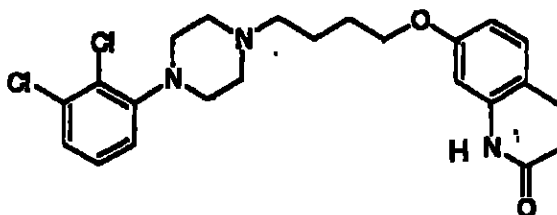
La técnica empleada para formar una masa de aripiprazol estéril es importante puesto que el tamaño de partícula de la formulación de aripiprazol controla su perfil de liberación en el sistema sanguíneo por un período de un
25 mes.

X22

Se ha encontrado que un lote de cristalización de aripiprazol produce partículas de ≥ 100 micrones. Sin embargo, para formular la formulación de liberación controlada de aripiprazol estéril inyectable discutida anteriormente, el tamaño de partícula del aripiprazol necesita ser $95\% \leq 100$ micrones. Además, una distribución de tamaño de partícula estrecho se necesita para mantener control del perfil de liberación. La molienda del lote de aripiprazol es indeseable, ya que una distribución de tamaño de partícula amplio será obtenida. Así, será ventajoso emplear una técnica para la preparación de masa de aripiprazol estéril la cual puede reducir el tamaño de partícula de aripiprazol de $95\% \leq 100$ micrones con una mayor distribución de tamaño de partícula más estrecha que empleando un lote de cristalización alcanzable.

La patente Estadounidense No. 5,006,528 de Oshiro et al., describe 7-[(4-fenilpiperazino)-butoxi]carboestirilos, los cuales incluyen aripiprazol, como antagonista neurotransmisor dopaminérgico.

El aripiprazol el cual tiene la estructura



23

es un agente antipsicótico atípico útil en el tratamiento de esquizofrenia. Tiene pobre solubilidad acuosa (<1µg/mL a temperatura ambiente).

La patente Estadounidense No. 6,267,989 de
5 Liversidge, et al., describe un método para prevenir el crecimiento de cristal y agregación de partículas en composiciones nanoparticuladas, en donde una composición nanoparticulada es reducida a un tamaño de partícula promedio efectivo óptimo, empleando técnicas de molienda acuosa que
10 incluyen molienda de bola.

La patente Estadounidense No. 5,314,506 de Midler, et al., describe un proceso para la cristalización directa de un fármaco que tiene partículas de área superficial elevada, de pureza y estabilidad elevadas, en donde
15 corrientes de chorro de colisión son empleadas para lograr micromezclado de intensidad elevada de partículas del fármaco seguido por nucleación y producción directa de pequeños cristales.

La patente Estadounidense No. 6,302,958 de Lindrud
20 et al., describe un método y aparato para cristalización de cristales de tamaño submicrón de una composición farmacéutica que emplea sonicación para proporcionar energía ultrasónica en la cercanía inmediata del fármaco del fluido de colisión y corrientes de solvente para efectos de nucleación y
25 producción directa de cristales pequeños.

23 24

La solicitud Estadounidense Serie No. 10/419,418, presentada el 21 de Abril de 2003 por Chenkou Wei (documento del abogado TU58 NP), la cual está basada en las solicitudes provisionales Estadounidenses Nos. 60/376,414, presentada el 5 29 de Abril de 2002 y 60/439,066, presentada el 9 de enero de 2003 titulada "Sistema de Cristalización Usando Atomización", describe un método para cristalizar un fármaco atomizando una solución e introduciendo la solución atomizada en un recipiente que contiene la segunda solución, en donde 10 las soluciones son mezcladas para formar el producto, el cual no requiere molienda de post-cristalización. Esta solicitud se incorpora en este documento por referencia.

La solicitud Estadounidense Serie No. 10/419,647, presentada el 21 de Abril de 2003 por Chenkou Wei (documento 15 del abogado TU59 NP), la cual está basada en las solicitudes provisionales Estadounidenses Nos. 60/379,351, presentada el 10 de Mayo de 2002 y 60/439,057, presentada el 9 de enero de 2003 titulada "Sistema de Cristalización Usando Homogenización", describe un proceso para cristalizar un 20 material químico a partir de una primera solución y una segunda solución en donde la primera solución es atomizada e introducida dentro de una segunda solución, y la solución atomizada y la segunda solución son mezcladas para formar el producto. Esta solicitud se incorpora en este documento por 25 referencia.

25

SUMARIO DE LA INVENCION

De conformidad con la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de una masa de aripiprazol estéril de tamaño de partícula pequeño deseado y
5 distribución de tamaño de partícula estrecho, preferiblemente que tiene un tamaño de partícula promedio de menos de aproximadamente 100 micrones, pero preferiblemente mayor que 25 micrones, el cual incluye las etapas de:

(a) proporcionar una corriente de chorro de una
10 solución de aripiprazol en un solvente orgánico, preferiblemente etanol, preferiblemente calentado a una temperatura elevada deseada;

(b) proporcionar una corriente de chorro de anti-solvente, preferiblemente agua, la cual es capaz de iniciar
15 la precipitación de aripiprazol a partir de la solución, preferiblemente dicho anti-solvente estando a una temperatura deseada por debajo de la temperatura de la solución de aripiprazol;

(c) ocasionar que la corriente de chorro de
20 solución de aripiprazol en solvente y la corriente de chorro de anti-solvente choquen entre sí y colisionen entre sí, para crear turbulencia elevada en su punto de impacto, cada corriente de chorro tiene suficiente velocidad lineal para lograr el micromezclado de intensidad elevada de cada
25 corriente previo a la nucleación, para producir una

26

suspensión de cristales de monohidrato de aripiprazol; y

(d) recuperar cristales de monohidrato de aripiprazol de tamaño de partícula pequeño deseado y distribución de tamaño de partícula estrecho.

5 Previo a la etapa (d) la energía ultrasónica puede ser proporcionada por medio de una sonda de sonicación, como se describe en la Patente Estadounidense No. 6,302,958, descripción la cual es incorporada en este documento por referencia, la punta de la cual es posicionada dentro de una
10 hendidura definida entre las dos corrientes de chorro, para ocasionar que las corrientes de chorro colisionen para lograr micromezclado de intensidad elevada de fluidos previo a la nucleación.

Además, de conformidad con la presente invención,
15 un proceso preferido es proporcionado para preparar una masa de aripiprazol estéril de tamaño de partícula promedio deseado de menos de aproximadamente 100 micrones, pero preferiblemente mayor de 25 micrones, y distribución de tamaño de partícula estrecho, el cual incluye las etapas de:

20 (a) proporcionar una corriente de chorro de una solución de aripiprazol en etanol calentada a una temperatura dentro del intervalo desde aproximadamente 70 hasta aproximadamente 85°C, preferiblemente desde aproximadamente 75 hasta aproximadamente 80°C;

25 (b) proporcionar una corriente de chorro de agua

~~10~~ 27

desionizada la cual está a una temperatura dentro del intervalo desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 40°C, preferiblemente desde aproximadamente 20 hasta aproximadamente 35°C;

5 (c) ocasionar que las corrientes de chorro de la solución de aripiprazol y agua, cada una a una velocidad de flujo (donde son empleadas las boquillas de chorro de 0.02 pulgadas (0.050 centímetros) de diámetro interno) dentro del intervalo desde aproximadamente 0.20 hasta aproximadamente 10 0.30 kg/min, preferiblemente desde aproximadamente 0.22 hasta aproximadamente 0.28 kg/min, colisionen entre sí para crear turbulencia elevada a su punto de impacto para lograr micromezclado de intensidad elevada de cada corriente previo a la nucleación, y formar una suspensión de cristales de 15 monohidrato de aripiprazol; y

(d) recuperar cristales de monohidrato de aripiprazol que tienen un tamaño de partícula promedio de menos de 100 micrones, pero preferiblemente mayor de 25 micrones, preferiblemente aproximadamente 95% de los 20 cristales tienen un tamaño de partícula de menos de 100 micrones.

Previo a la etapa (d) la energía ultrasónica puede ser proporcionada por medio de una sonda de sonicación, como se describe anteriormente, la punta de la cual es posicionada 25 dentro de una hendidura definida entre las dos corrientes de

chorro, para ocasionar que las corrientes de chorro colisionen para lograr micromezclado de intensidad elevada de fluidos previo a la nucleación.

Para llevar a cabo el proceso anterior de la invención, la relación volumétrica de la solución de aripiprazol en solvente orgánico a anti-solvente, está dentro del intervalo desde aproximadamente 0.5:1 hasta aproximadamente 1.5:1, preferiblemente desde aproximadamente 0.9:1 hasta aproximadamente 1.1:1.

Los procesos anteriores pueden también ser empleados para preparar cristales de monohidrato de aripiprazol que tienen un tamaño de partícula promedio de menos de 25 micrones.

Los procesos de la invención como se describe anteriormente, emplean corrientes de chorro las cuales colisionan entre sí para lograr micromezclado de intensidad elevada de las corrientes para permitir la formación de una composición homogénea previo al inicio de la nucleación en un proceso continuo de cristalización. La nucleación y precipitación son iniciadas utilizando el efecto de adición de antisolvente en la solubilidad del aripiprazol en el solvente del mismo.

Las etapas de sonicación descritas anteriormente, son llevadas a cabo como se describe en la Patente Estadounidense No. 6,302,958.

29

El aripiprazol producido por el proceso de la invención, puede ser empleado en la formación de masa de aripiprazol estéril que tiene una distribución de tamaño de partícula deseado, preferiblemente 10% < 10 micrones, 50% < 35 micrones y 95% < 100 micrones, y tamaño de partícula promedio dentro del intervalo desde aproximadamente 25 hasta aproximadamente 100 micrones.

La masa de aripiprazol estéril preparada por el proceso de la invención, puede ser usada en la formación de una formulación liofilizada de aripiprazol estéril, la cual puede ser suspendida en agua para formar una formulación inyectable de aripiprazol como se describe en la solicitud provisional Estadounidense No. 10/419,647.

Cada una de las modalidades anteriores del proceso de la invención, son referidas como el proceso de cristalización de chorro de colisión de la invención.

El proceso de la invención emplea tecnología de cristalización de chorro de colisión, un ejemplo el cual es descrito en la Patente Estadounidense No. 5,314,506 de Midler et al.

También se apreciará, que la masa de aripiprazol estéril de tamaño de partícula pequeño deseado y distribución de tamaño de partícula estrecho como se describe anteriormente, pueden ser preparados empleando el proceso y aparato descrito y reivindicado en cada una de las

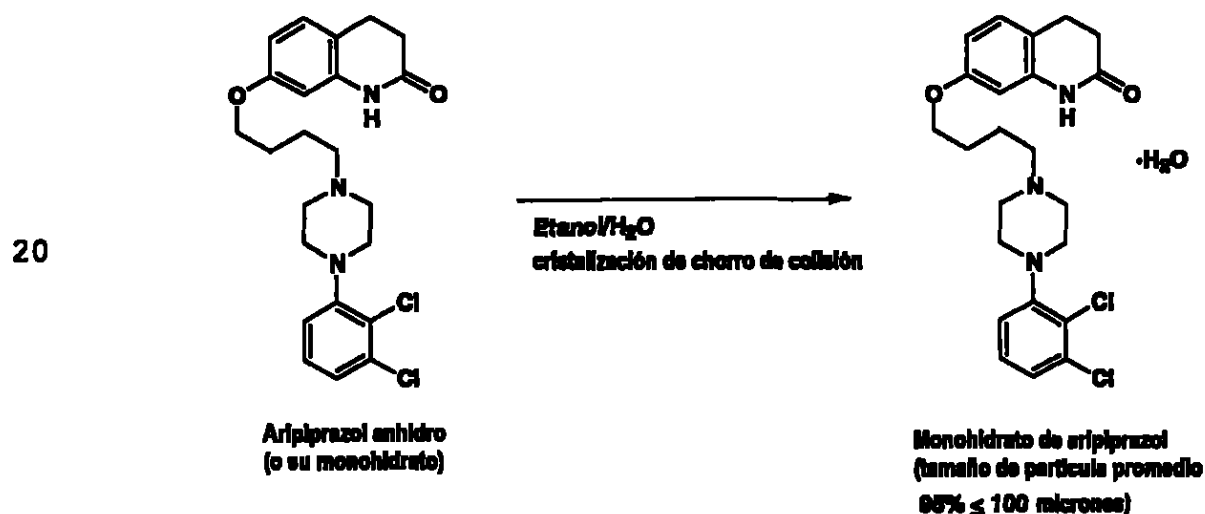
solicitudes de Chendou Wei tituladas "Sistema de
Cristalización Usando Atomización" y "Sistema de
Cristalización Usando Homogenización", descritas
anteriormente e incorporadas en este documento por
5 referencia.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La figura 1 es una representación esquemática de un
diagrama de flujo de un proceso de cristalización de chorro
10 de colisión usado para llevar a cabo el proceso de la
invención, el cual incluye un recipiente cristizador.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

El proceso de la invención es ilustrado en el
15 siguiente esquema de reacción:



25 Para llevar a cabo el proceso de la invención, se

emplea material de partida de aripiprazol bajo en pirógeno, para asegurar que se producirá aripiprazol estéril de tamaño de partícula deseado. El material de partida de aripiprazol bajo en pirógeno, puede ser ya sea la forma anhidra o la
5 forma de monohidrato. Cualquier material producirá la forma de monohidrato deseada a partir del proceso de cristalización de chorro de colisión de la invención.

El proceso de la invención emplea dos boquillas de chorro para crear dos corrientes de chorro de colisión para
10 lograr micromezclado de intensidad elevada de las corrientes, previo a la nucleación y formación de cristales de monohidrato de aripiprazol. Las dos corrientes de chorro de colisión pueden ser sustancialmente diametralmente opuestas entre sí con las boquillas dirigidas frontales entre sí. Las
15 boquillas de chorro pueden ser alineadas y posicionadas de tal manera que las corrientes de fluido impactarán de frente y colisionarán. Cuando las boquillas de chorro son adecuadamente alineadas y se escogen velocidades de flujo apropiadas, las dos corrientes formarán un plano cuando
20 colisionen.

Cada una de las corrientes de proceso, es decir, la corriente de solvente orgánico de aripiprazol y la corriente de anti-solvente, serán esterilizadas. Para esterilizar las dos corrientes del proceso, ambas corrientes son
25 preferiblemente limpiadas filtradas y luego esterilizadas

filtradas a través de un filtro de tamaño apropiado, tal como un filtro de 0.2 micrón. La corriente de aripiprazol debe ser filtrada a una temperatura elevada, por ejemplo, aproximadamente 80°C, para prevenir la precipitación.

5 La temperatura y composición de cada solución son elegidas de tal manera que 1) ningún material cristalizará corriente arriba de los chorros de colisión, y 2) se desarrollará supersaturación suficiente en los chorros de colisión para ocasionar nucleación. El micromezclado crea
10 temperatura y uniformidad composicional a través de la mezcla previo al inicio de la nucleación.

Para obtener el tamaño de partícula más pequeño de aripiprazol, se debe emplear la concentración más elevada posible de aripiprazol en el solvente orgánico. Así, la
15 solución de partida de aripiprazol en el solvente orgánico, preferiblemente etanol, contendrá desde aproximadamente 0.01 hasta aproximadamente 0.1 kg/l de aripiprazol, preferiblemente desde aproximadamente 0.04 hasta aproximadamente 0.06 kg/l de aripiprazol. En una modalidad
20 más preferida, el aripiprazol se presentará en una cantidad de aproximadamente 0.05 kg/l.

El solvente orgánico preferiblemente será etanol, más preferiblemente, desde aproximadamente 92 hasta aproximadamente 97% etanol, lo restante es agua.

25 Pueden ser empleados otros solventes orgánicos,

22/33

tales como metanol, acetato de etilo, acetona, acetonitrilo, ácido acético o alcohol isopropílico o mezclas de dos o más de los mismos, o mezclas con agua.

El anti-solvente preferiblemente será agua
5 desionizada.

Las dos corrientes, es decir, la corriente de la
solución de aripiprazol en el solvente orgánico y la
corriente de anti-solvente, son caracterizadas como
corrientes de chorro en las que serán elaboradas para chocar
10 entre sí de frente a unas velocidades lineales elevadas con
un mínimo de 5 m/s. Las velocidades de flujo se determinarán
por el diámetro de las boquillas de chorro empleadas para
suministrar las corrientes y la velocidad a las cuales las
corrientes son bombeadas a través de las boquillas. En una
15 modalidad preferida, la velocidad de flujo de cada una de las
corrientes de aripiprazol/solvente y la corriente de anti-
solvente, será esencialmente la misma, pero estarán por
supuesto, en direcciones opuestas.

Las velocidades de flujo se elegirán de tal manera
20 que se logre la colisión apropiada. Por ejemplo, donde sean
empleadas las boquillas de chorro de 0.02 pulgadas (0.050
centímetros) de diámetro interno, las velocidades de flujo
estarán dentro del intervalo desde aproximadamente 0.20 hasta
aproximadamente 0.30 kg/min, preferiblemente desde
25 aproximadamente 0.22 kg/min hasta aproximadamente 0.28

23 34

kg/min, más preferiblemente, desde aproximadamente 0.24 kg/min hasta aproximadamente 0.26 kg/min, y opcionalmente aproximadamente 0.25 kg/min.

La temperatura de cada una de las corrientes es importante en la determinación del tamaño final de las partículas de aripiprazol producidas. Así, la corriente de solvente de aripiprazol (preferiblemente etanol), debe ser calentada a una temperatura dentro del intervalo desde aproximadamente 70 hasta aproximadamente 85°C, preferiblemente desde aproximadamente 75 hasta aproximadamente 80°C. La corriente anti-solvente (preferiblemente agua), debe ser una temperatura sustancialmente menor que la temperatura de la corriente de solvente aripiprazol, y dentro del intervalo desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 40°C, preferiblemente desde aproximadamente 20 hasta aproximadamente 35°C, y óptimamente, aproximadamente 30°C.

Las dos corrientes chocan entre sí de frente, de direcciones opuestas, para ocasionar mezclado homogéneo rápido y supersaturación debido a la turbulencia elevada e intensidad elevada de mezclado después del impacto. El logro inmediato de supersaturación inicia la rápida nucleación. En general, el tamaño de cristal promedio disminuye con el incremento de la supersaturación y disminución de la temperatura del anti-solvente. El tamaño de partículas más

34 35

pequeño de aripiprazol es obtenido empleando la concentración más alta posible de la solución de aripiprazol y la temperatura más baja del anti-solvente. La sonicación es utilizada aún en donde se desean partículas más pequeñas.

5 Con referencia a la figura 1, se muestra un diagrama de flujo del proceso de cristalización de chorro de colisión y recipiente cristizador usado en la realización del proceso de la invención, el cual incluye un recipiente de cristalización de colisión enchaquetado 10. Hay d s
10 recipientes enchaquetados 12, 14 que flanquean el recipiente de colisión 10 a la izquierda y derecha, los cuales contienen la solución rica en aripiprazol (12) y el anti-solvente (14), respectivamente. Ambos lados de estos recipientes 12, 14 s n espaciados aparte del recipiente de colisión 10. Las
15 boquillas de chorro de colisión 16, 18, cada una que tiene un diámetro de 0.02 pulgadas (0.050 centímetros), son espaciadas 10 mm aparte. El recipiente de colisión 10 puede incluir agitador 11 y un sonicador (como se emplea en la Patente Estadounidense No. 6,302,9589), si se desea, no mostrado para
20 claridad del dibujo. La salida 31 del recipiente de colisión 10 está conectada para recibir el recipiente 32, vía la línea 33. La línea de desagüe 35 une el recipiente de colisión 10 y la línea 33 y ayuda en el mantenimiento de un volumen constante en el recipiente de colisión 10.

25 La descripción anteriormente es de la porción

36

pequeño de aripiprazol es obtenido empleando la concentración más alta posible de la solución de aripiprazol y la temperatura más baja del anti-solvente. La sonicación es utilizada aún en donde se desean partículas más pequeñas.

5 Con referencia a la figura adjunta, se muestra un diagrama de flujo del proceso de cristalización de chorro de colisión y recipiente cristalizador usado en la realización del proceso de la invención, el cual incluye un recipiente de cristalización de colisión enchaquetado 10. Hay dos
10 recipientes enchaquetados 12, 14 que flanquean el recipiente de colisión 10 a la izquierda y derecha, los cuales contienen la solución rica en aripiprazol (12) y el anti-solvente (14), respectivamente. Ambos lados de estos recipientes 12, 14 son espaciados aparte del recipiente de colisión 10. Las
15 boquillas de chorro de colisión 16, 18, cada una que tiene un diámetro de 0.02 pulgadas (0.050 centímetros), son espaciadas 10 mm aparte. El recipiente de colisión 10 puede incluir agitador 11 y un sonicador (como se emplea en la Patente Estadounidense No. 6,302,9589), si se desea, no mostrado para
20 claridad del dibujo. La salida 31 del recipiente de colisión 10 está conectada para recibir el recipiente 32, vía la línea 33. La línea de desagüe 35 une el recipiente de colisión 10 y la línea 33 y ayuda en el mantenimiento de un volumen constante en el recipiente de colisión 10.

25 La descripción anteriormente es de la porción

37

estéril del diagrama de flujo. La porción no estéril como se muestra, incluye un recipiente 34 para mantener una solución de aripiprazol en etanol, preferiblemente 95% etanol, la cual es bombeada vía la bomba 36 a través del filtro de limpieza 38 y filtro estéril 40 dentro del recipiente 12 y procesada como se describe anteriormente.

Las boquillas de chorro 16, 18 deben ser colocadas de tal manera que las corrientes de fluido que emiten sean colisionadas dentro del recipiente de colisión agitado 10, o dentro de una cámara de chorro separado (no mostrada) la cual está unida directamente al recipiente 10. Los chorros de fluido deben colisionar para crear un impacto inmediato de turbulencia elevada. Las dos boquillas de chorro son preferiblemente colocadas de tal manera que son sustancialmente diametralmente opuestas entre sí con sus puntas de salida dirigidas frontales entre sí; es decir, las dos boquillas de chorro están en o cerradas a un ángulo de 180 grados entre sí desde una vista elevada. Preferiblemente, cada boquilla de chorro de salida puede tener un ángulo ligeramente hacia abajo desde la horizontal, por ejemplo, aproximadamente 10 grados, para ayudar a mover hacia abajo el material de flujo y fuera de la cámara.

De la misma forma, dos boquillas de chorro colocadas directamente dentro del recipiente de colisión agitado 10, son preferiblemente colocadas de tal manera que

son sustancialmente diametralmente opuestas entre sí con sus puntas de salida dirigidas frontales entre sí. Cuando las boquillas de chorro son colocadas así, cada boquilla puede tener un ángulo ligeramente hacia arriba o hacia abajo de la horizontal, desde 0 grados hasta aproximadamente 15 grados, pero preferiblemente las dos boquillas tienen solo suficiente ángulo hacia abajo de la horizontal (aproximadamente 13 grados) para asegurar que la corriente de fluido de uno no entrará en el hueco de salida de la boquilla opuesta.

La boquilla de chorro 16 es usada para transportar solución de aripiprazol dentro del recipiente 10 (o cámara de chorro separada) y el otro chorro 18 es usado para de manera similar, transportar agua. La distancia entre las puntas de la boquilla dentro de la cámara de chorro o recipiente 10, debe ser tal que la forma hidro-dinámica de cada corriente de chorro de fluido permanece esencialmente intacta hasta el punto de colisión. Por lo tanto, la distancia máxima entre las puntas de la boquilla variará, dependiendo de la velocidad lineal de los fluidos dentro de las boquillas de chorro. Para obtener buenos resultados para fluidos de manera general no viscosos, la velocidad lineal en las boquillas de chorro debe ser al menos, aproximadamente 5 metros/seg., más preferiblemente, arriba de 10 metros/seg., y mayormente preferible, entre aproximadamente 20 a 25 metros/seg., aunque el límite superior de la velocidad lineal está solo limitado

por las dificultades prácticas involucradas para lograr esto. La velocidad lineal y velocidad de flujo pueden ambas ser controladas por varios métodos conocidos, tales como alteración del diámetro del tubo de entrada y/o aquella de la punta de la boquilla de salida, y/o variación de la intensidad de la fuerza externa que mueve el fluido dentro y a través de la boquilla. Cada aparato de chorro puede ser manipulado independientemente para alcanzar una relación de composición de fluido final deseado. Cuando la relación de flujo deseado de un chorro a otro difiere desde la unidad, preferiblemente la diferencia es compensada por la dimensión apropiada de los tubos de entrada. Por ejemplo, si se desea una relación volumétrica de 4:1 de solución de alimentación a anti-solvente, el tubo de entrada que suministra la solución de alimentación debe ser dos veces el diámetro del tubo de entrada que suministra anti-solvente. Cuando las corrientes de chorro colisionan dentro de una cámara de chorro, el tiempo de residencia para el fluido dentro de la cámara de chorro es típicamente muy corto, es decir, menos de 10 segundos.

La agitación en el recipiente es proporcionada por agitadores estándares 11, preferiblemente turbinas Rushton 10, impulsores Intermig, u otros agitadores convenientes para agitar una suspensión de mezcla. Puede ser utilizado cualquier impulsor que proporcione buena circulación dentro

del recipiente. Sin embargo, cuando las corrientes de chorro son colocadas para colisionar directamente dentro del recipiente de agitación, se prefiere un agitador que no interfiera con el espacio ocupado por las corrientes de chorro de colisión dentro del recipiente, en especial, por ende, una turbina Rushton. Corrientes de chorro de colisión dentro del recipiente son más preferiblemente colocadas en la corriente efluente del agitador, y la altura del líquido en el recipiente agitado 10 cuando opera en modo continuo (es decir, flujo en flujos de salida iguales, volumen constante mantenido), es de mayor preferencia entre aproximadamente dos a cuatro veces la altura del impulsor.

La cristalización es preferiblemente corrida en un proceso continuo y el tiempo de residencia apropiado para la terminación de la digestión de cristal se logra ajustando la capacidad del volumen del recipiente agitado, pero la mezcla puede ser mantenida dentro del recipiente para cualquier longitud deseada de tiempo si se desea en proceso en forma de lotes.

El sembrado manual se puede hacer en cualquier punto en el sistema, por ejemplo, en el recipiente agitado 10, la línea de transferencia o la cámara de chorro misma. En algunas situaciones, el proceso de chorro continuo puede ser de "auto-sembrado", es decir, los primeros cristales para formarse dentro de la cámara de chorro (si se usa), la línea

~~40~~ 41

de transferencia (si se usa) o el recipiente agitado 10, sirven como semillas para el material que fluye posteriormente a través de este.

El material micromezclado debe ser elevadamente
5 supersaturado para alcanzar los resultados benéficos del
proceso de cristalización de chorro. Aparte de la iniciación
termo-regulada de nucleación, la variación de temperatura
también afecta los resultados del producto cuando el anti-
solvente es usado para iniciar la nucleación debido a su
10 efecto en la supersaturación. De manera general, se pueden
lograr buenos resultados usando una relación volumétrica de
aripiprazol a anti-solvente que proporciona un grado elevado
de supersaturación en la cámara de chorro en un intervalo de
temperatura de aproximadamente 24°C hasta 70°C, aunque el
15 límite superior de temperatura está limitado solamente por el
punto de ebullición del solvente elegido.

Un ejemplo del recipiente de colisión el cual puede
ser empleado, es descrito en la Patente Estadounidense No.
5,314,506 de Midler et al., y en la Patente Estadounidense
20 No. 6,302,958 de Lindrud et al., las cuales son incorporadas
en este documento por referencia.

Para preparar un lote de 100 gramos de monohidrato
de aripiprazol, unos 100 gramos de aripiprazol anhidro N1 se
cargan dentro de un recipiente de 4-L 12, y se disuelven en 2
25 L de etanol al 95% de 75 a 80°C. La solución transparente es

entonces transferida al recipiente enchaquetado de 2L rico en producto 10, y mantenida de 75 a 80°C. En el recipiente anti-solvente 14, 2 L de agua desionizada (DI) son entonces cargados y calentados de 28 a 32°C. Cuando ambos líquidos
5 están a las temperaturas deseadas, las dos corrientes son bombeadas simultáneamente vía bombas 20 y 22 a través de medidores de flujo de masa 24, 26, respectivamente, y filtros estériles 28, 30, respectivamente, a través de boquillas de 0.02 pulgadas (0.050 centímetros) de diámetro interno 16, 18
10 y colisionan a una velocidad de 0.22 a 0.28 kg/min para producir los cristales de monohidratos. Los cristales son continuamente transferidos a recipientes de recepción 32 para mantener un volumen constante en el recipiente de colisión 10. Toma aproximadamente de 5 a 7 minutos para colisionar un
15 lote de 100 gramos. La suspensión es enfriada de 20 a 25°C, filtrada, y lavada con 200 mL de agua desionizada. La torta es entonces secada a 35°C bajo vacío para obtener aproximadamente 100 gramos de monohidrato de aripiprazol, HO, con un Kart Fisher % (KF%) de aprox. 4% en p/p.

20

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos de trabajo representan modalidades preferidas de la presente invención.

EJEMPLO 1

25

Se preparó el ingrediente activo farmacéutico de

masa de aripiprazol estéril (API), usando cristalización de colisión con sonicación empleando un aparato establecido como se muestra en la figura adjunta.

Se empleó el siguiente procedimiento para formar
5 una masa de aripiprazol estéril.

1. Cargar 100 g de aripiprazol en un matraz de 4 L
34.

2. Adicionar 2 L de etanol al 95%.

3. Calentar la suspensión a 80°C hasta que esta
10 llegue a ser una solución transparente.

4. Transferir la solución caliente de aripiprazol a un recipiente enchaquetado de 2 L 12 y mantener de 75-80°C.

5. Cargar 2 L de agua desionizada (DI) a un recipiente enchaquetado de 2 L 14.

15 6. Enfriar el agua DI a 2°C.

7. Adicionar 100 mL de etanol al 95% y 100 mL de agua DI al recipiente de colisión 10 y enfriar a 2°C.

8. Iniciar sonicación (la sonicación es proporcionada por una sonda de 0.5 pulgadas (1.27
20 centímetros) con salida de energía de 120 W empleada como se describe en la Patente Estadounidense No. 6,302,958).

9. Bombear la solución de aripiprazol a través de una boquilla 16 de 0.02 pulgadas (0.050 centímetros) de diámetro a 0.25 kg/min y colisionar esta con el agua bombeada
25 a 2°C a 0.25 kg/min a través de una boquilla 18 de 0.02

pulgadas (0.050 centímetros) de diámetro.

10. Sonicar la suspensión de cristal nuevamente formada en el recipiente de colisión 10 mientras continuamente se transfieren los cristales a un recipiente receptor 32 para mantener un volumen constante en el recipiente de colisión 10.

11. Enfriar la suspensión de 20 a 25°C al final de la colisión.

12. Filtrar la suspensión.

10 13. Lavar la torta con 200 mL de agua DI.

14. Secar la torta húmeda a 35°C bajo vacío para obtener 97.9 g de aripiprazol con un KF de 4.0% p/p, con tamaño de partícula reducido (95% < 100 micrones).

15

EJEMPLO 2

Se preparó una masa de aripiprazol estéril API, usando cristalización de chorro de colisión y un aparato establecido como se muestra en la figura acompañante.

20 Se empleó el siguiente procedimiento para formar una masa de aripiprazol estéril:

1. Suspender 100 g de aripiprazol en 200 mL de etanol al 95%. Calentar la suspensión a 80°C hasta que esta llega a ser una solución transparente.

25 2. Limpiar por filtro la solución de aripiprazol dentro de un recipiente de mantenimiento 12 y mantener a

80°C.

3. Limpiar por filtro 200 mL de agua a otro recipiente de mantenimiento 14 y calentar a 80°C.

4. Bombear la solución de aripiprazol a través de una boquilla 16 de 0.02 pulgadas (0.050 centímetros) de diámetro a 0.25 kg/min y colisionar esta con agua a 30°C bombeada a 0.25 kg/min a través de una boquilla 18 de 0.02 pulgadas (0.050 centímetros) de diámetro para formar una suspensión de cristal la cual es colectada en un recipiente de colisión 10.

5. Agitar la suspensión formada nuevamente en el recipiente de colisión 10 mientras continuamente se transfiere esta a un recibidor 32 para mantener un volumen constante en el recipiente de colisión 10.

6. Al final de la colisión, enfriar la suspensión en el recibidor 32 a temperatura ambiente.

7. Filtrar la suspensión.

8. Secar la torta húmeda a 35°C bajo vacío para obtener 100 g (96% recuperado) de aripiprazol con partícula de tamaño reducido (95% < 100 micrones).

EJEMPLO 3

Se preparó una suspensión acuosa inyectable de aripiprazol (200 mg de aripiprazol/2 mL, 200 mg/vial) como sigue.

Xf 46

Se agregaron los siguientes ingredientes a un recipiente enchaquetado de vidrio de 3L mantenido a 15°C ($\pm 5^\circ\text{C}$) para formar una suspensión estéril primaria:

5	Aripiprazol (preparado por cristalización de chorro de colisión como se describe en el Ejemplo 2):	100	g
	Carboximetilcelulosa, Sal sódica 7L2P	9.0	g
	Manitol	45	g
	Fosfato de sodio, monobásico	0.8	g
10	Solución de hidróxido de sodio 1N	c.s para	
		ajustar el pH a 7.0	
	Agua, USP	c.s. a 1000	g

La suspensión estéril fue mezclada a 500-1000 rpm por aproximadamente 0.5 horas y luego a 300-500 rpm por un
15 adicional de 1 hora bajo vacío a 20"Hg (± 5 "Hg).

2.5 mL de la suspensión anterior fueron asépticamente llenados en viales esterilizados, los cuales son entonces asépticamente parcialmente taponados con tapones esterilizados. Los viales fueron asépticamente transferidos a
20 un liofilizador y liofilizados de conformidad con el siguiente ciclo:

(a) tratamiento térmico: producto congelado a -40°C durante 0.1-1 h y mantenido a -40°C por al menos 6 h,

(b) enfriar el condensador a -50°C o inferior,

25 (c) secado primario: presión de cámara inferior a

~~46~~ 47

aproximadamente 100 micrones de Hg e incremento de la temperatura del producto de -5°C durante aproximadamente 2 h; secado continuo primario a -5°C y 100 micrones de Hg por al menos 48 h,

5 (d) taponar los viales bajo presión atmosférica o vacío parcial usando nitrógeno estéril o aire y remover desde el liofilizador,

(e) sellar los viales con los sellos y etiquetas apropiadas.

10

4X 40

REIVINDICACIONES

1. Proceso para preparar aripiprazol estéril cristalino de tamaño de partícula pequeño deseado y distribución de tamaño de partícula estrecho, caracterizado
5 porque comprende:

(a) proporcionar una corriente de chorro de una solución de aripiprazol en un solvente orgánico;

(b) proporcionar una corriente de chorro de anti-solvente la cual es capaz de iniciar la precipitación de
10 aripiprazol de la solución;

(c) ocasionar que la corriente de chorro de la solución de aripiprazol en solvente y la corriente de chorro de anti-solvente choquen entre sí y colisionen entre sí para crear turbulencia elevada en su punto de impacto, cada
15 corriente de chorro que tiene suficiente velocidad lineal logra micromezclado de intensidad elevada de cada corriente previo a la nucleación para producir una suspensión de cristales de monohidrato de aripiprazol; y

(d) recuperar cristales de monohidrato de
20 aripiprazol de tamaño de partícula pequeño deseado y distribución de tamaño de partícula estrecho.

2. Proceso como se define de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque los cristales de monohidrato de aripiprazol producidos, tienen un tamaño de
25 partícula promedio de menos de 100 micrones pero mayor de 25

48 49

micrones.

3. Proceso como se define de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque al menos 95% de los cristales de monohidrato de aripiprazol producidos, tienen un tamaño de partícula de menos de 100 micrones.

4. Proceso como se define de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque los cristales de monohidrato de aripiprazol producidos tienen un tamaño de partícula promedio de menos de 25 micrones.

5. Proceso como se define de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque además incluye la etapa de proporcionar energía ultrasónica en la cercanía inmediata de las corrientes de chorro de colisión, para efectuar nucleación y la producción directa de cristales pequeños de aripiprazol.

6. Proceso como se define de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la corriente de chorro de la solución de aripiprazol en un solvente orgánico es calentada a una temperatura elevada deseada y la corriente de chorro del anti-solvente está a una temperatura por debajo de la temperatura de la otra corriente de chorro.

7. Proceso como se define de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el solvente orgánico para el aripiprazol es etanol, metanol, acetato de etilo, acetona, acetonitrilo, ácido acético o alcohol isopropílico,

44 50

o mezclas de uno o más de estos, o mezclas con agua.

8. Proceso como se define de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el solvente orgánico para el aripiprazol es etanol o una mezcla de etanol y agua.

5 9. Proceso como se define de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el anti-solvente es agua.

10 10. Proceso como se define de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la relación volumétrica de la solución de aripiprazol en solvente orgánico a anti-solvente está dentro del intervalo desde aproximadamente 0.5:1 hasta aproximadamente 1.5:1.

15 11. Proceso como se define de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la corriente de solvente-aripiprazol y la corriente anti-solvente están aproximadamente a una relación volumétrica 1:1.

20 12. Proceso como se define de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el solvente orgánico comprende etanol y la solución de aripiprazol en etanol es calentada a una temperatura dentro del intervalo desde aproximadamente 70 hasta aproximadamente 85°C.

13. Proceso como se define de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el anti-solvente es agua a una temperatura dentro del intervalo desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 40°C.

25 14. Proceso como se define de conformidad con la

51

reivindicación 1, caracterizado porque la corriente de chorro de una solución de aripiprazol en el solvente orgánico y la corriente de chorro del anti-solvente colisionan entre sí a una velocidad de flujo de cada una la cual es la misma o diferente, pero está dentro del intervalo desde aproximadamente 0.2 hasta aproximadamente 0.3 kg/min en la que se empujan boquillas de chorro de diámetro interno de 0.02 pulgadas (0.050 centímetros).

15. Un proceso para la elaboración de aripiprazol estéril de tamaño de partícula pequeño deseado y distribución de tamaño estrecho, caracterizado porque comprende:

(a) proporcionar una corriente de chorro de una solución de aripiprazol en etanol/agua calentada a una temperatura dentro del intervalo desde aproximadamente 70 hasta aproximadamente 85°C;

(b) proporcionar una corriente de chorro de agua desionizada la cual está a una temperatura dentro del intervalo desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 40°C;

(c) ocasionar que la corriente de chorro de la solución de aripiprazol en etanol y la corriente de agua, cada una a una velocidad de flujo dentro del intervalo desde aproximadamente 0.2 hasta aproximadamente 0.30 kg/min, en donde las boquillas de chorro de diámetro interno de 0.02 pulgadas (0.050 centímetros) son empleadas, colisionen entre sí para crear turbulencia elevada a su punto de impacto para

52

lograr micromezclado de intensidad elevada de cada corriente previa a la nucleación, para formar una suspensión de cristales de monohidrato de aripiprazol; y

(d) recuperar cristales de monohidrato de aripiprazol que tienen un tamaño de partícula promedio
5 aproximadamente 95% de menos de 100 micrones.

16. Proceso como se define de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado porque los cristales de aripiprazol recuperados tienen un tamaño de partícula
10 promedio de aproximadamente 95% menos de aproximadamente 25 micrones.

17. Proceso como se define de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado porque además incluye la etapa de proporcionar energía ultrasónica en la cercanía
15 inmediata de las corrientes de chorro de colisión, para efectuar nucleación y la producción directa de cristales pequeños de aripiprazol.

18. Proceso como se define de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado porque el aripiprazol tiene
20 un contenido de pirógeno bajo y es la forma anhidra de aripiprazol o la forma de monohidrato de aripiprazol.

19. Proceso como se define de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado porque la solución de aripiprazol-etanol contiene desde aproximadamente 0.01 hasta
25 aproximadamente 0.1 kg/l de aripiprazol.

2/53

20. Proceso como se define de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado porque la corriente de solución de aripiprazol y la corriente de agua son cada una esterilizada.

5 21. Proceso como se define de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado porque la corriente de aripiprazol en etanol y la corriente de flujo de agua desionizada están en direcciones opuestas y forman un plan cuando colisionan entre sí, y chocan entre sí para ocasionar
10 mezclado rápido homogéneo y supersaturación debido a turbulencia elevada y micromezclado de intensidad elevada después del impacto, lo cual inicia la rápida nucleación.

 22. Proceso como se define de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado porque el tamaño de cristal
15 promedio disminuye con el incremento de la concentración de aripiprazol en etanol y supersaturación y disminución de la temperatura del anti-solvente.

 23. Proceso como se define de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado porque la corriente de
20 aripiprazol-etanol y la corriente de agua están en una relación de volumen de aproximadamente 1:1 entre sí.

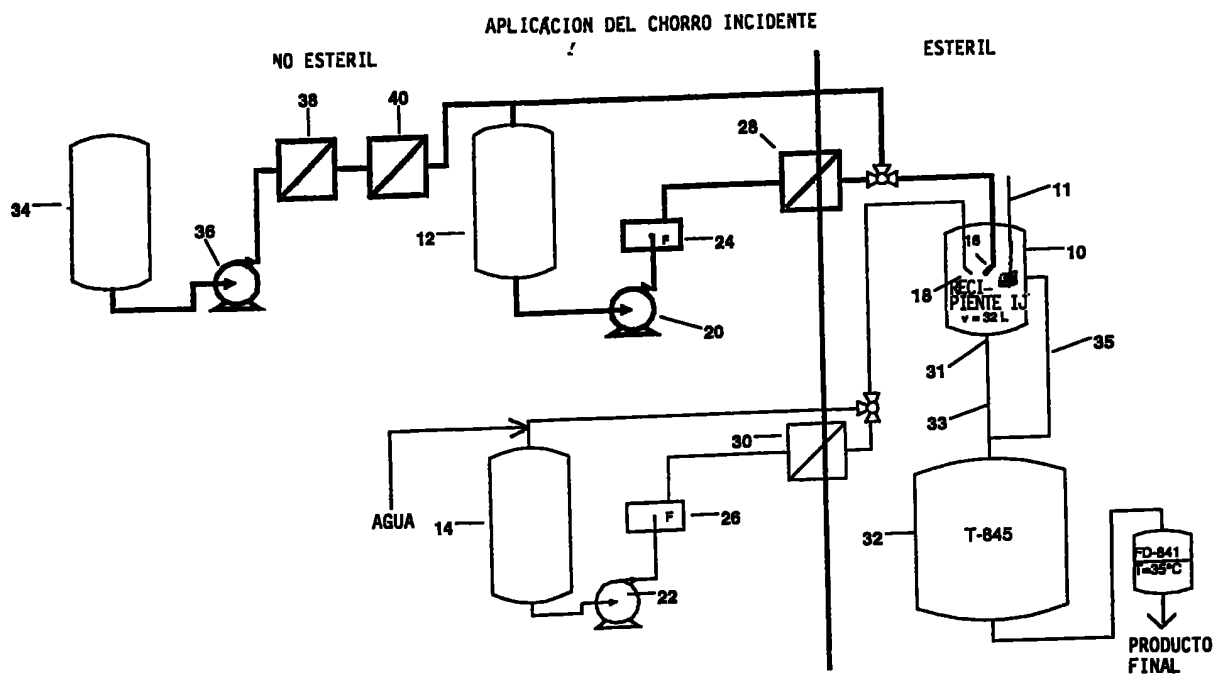
54

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un proceso para la elaboración de aripiprazol estéril que tiene un tamaño de
5 partícula promedio de menos de 100 micrones, pero preferiblemente mayor que 25 micrones empleand un procedimiento de cristalización de chorro de colisión. La masa de aripiprazol resultante del tamaño de partícula deseado puede ser usada para formar una formulación de
10 aripiprazol estéril liofilizada, la cual después de la constitución con agua e inyección intramuscular, libera aripiprazol durante un período de al menos aproximadamente una semana y hasta aproximadamente ocho semanas.

FIG 1

APLICACION DEL CHORRO INCIDENTE



PATENT COOPERATION TREATY

10076-WO-PC-T
56

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

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

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing
(day/month/year) 17 MAR 2005

Applicant's or agent's file reference
10076 PCT:

FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below

International application No.
PCT/US04/34634

International filing date
(day/month/year) 20 October 2004 (20.10.2004)

Applicant
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

1. ☐ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:
The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the international application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the international search report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Genève 20, Switzerland, Facsimile No.: +41 22 740 14 35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.
2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.
3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.
4. **Reminders**

Shortly after the expiration of 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within 19 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within 20 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site*.

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

Authorized officer
Sahiba Qazi
Telephone No. (703) 305-1235

Form PCT/ISA/220 (January 2004)

RECEIVED
(See notes on accompanying sheet)

BMS PATENT LAW

MAR 21 2005

Docketed Item Claims Amended 5/17/05
Due Date Int'l Exam 8/23/05
Attorney Rodney

U.S. \$705 (10076 NP) 6/17/05
filed 3-24-05

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

26 57

Applicant's or agent's file reference 10076 PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US04/34634	International filing date (day/month/year) 20 October 2004 (20.10.2004)	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 23 October 2003 (23.10.2003)
Applicant BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 2 sheets.



It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the Report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.



The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐ Unity of invention is lacking (See Box No. III)

4. With regard to the title,



the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,



the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. 1



as suggested by the applicant.



as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.



as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US04/34634

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(7) : A61K 31/496; C07D 43/02

US CL : 514/253.07; 544/363

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. : 514/253.07; 544/363

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)
WEST

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2004/0058935 A1 (BANDO et al) 25 March 2004 (25.03.2004), see the entire document, especially paragraphs [0009] to [0014], examples, and claims.	1-23

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

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

"E" earlier application or patent published on or after the international filing date

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

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

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

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

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

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

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

04 February 2005 (04.02.2005)

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US

Commissioner for Patents

P.O. Box 1430

Alexandria, Virginia 22313-1430

Facsimile No. (703) 305-3230

Date of mailing of the international search report

17 MAR 2005

Authorized officer

Sabina Qazi

Telephone No. (703) 308-1235

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

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

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis.1)

Applicant's or agent's file reference 10076 PCT		Date of mailing (day/month/year) 17 MAR 2005
International application No. PCT/US04/34634		FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below
International filing date (day/month/year) 20 October 2004 (20.10.2004)	Priority date (day/month/year) 23 October 2003 (23.10.2003)	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC IPC(7): A61K 31/496; C07D 43/02 and US Cl.: 514/253.07; 544/363		
Applicant BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY		

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

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

2. FURTHER ACTION

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

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

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

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

Name and mailing address of the ISA/ US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230	Authorized officer <i>Majid J. Wab</i> Sabiha Qazi Telephone No. (703) 308-1235
--	---

Form PCT/ISA/237 (cover sheet) (January 2004)

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.

PCT/US04/34634

54 60

Box No. 1 Basis of this opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).

2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

a. type of material

☐ a sequence listing

☐ table(s) related to the sequence listing

b. format of material

☐ in written format

☐ in computer readable form

c. time of filing/furnishing

☐ contained in international application as filed.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

4. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

60 61
International application No.
PCT/US04/34634

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

1. Statement

Novelty (N)	Claims <u>1-23</u>	YES
	Claims <u>NONE</u>	NO
Inventive step (IS)	Claims <u>NONE</u>	YES
	Claims <u>1-23</u>	NO
Industrial applicability (IA)	Claims <u>1-23</u>	YES
	Claims <u>NONE</u>	NO

2. Citations and explanations:

Claims 1-23 meet novelty under PCT Article 33(2).

Claims 1-23 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over US 2004/0058935 A1 (BANDO et al). See the entire document, especially paragraphs [0009] to [0014].

BANDO et al teaches forms of aripiprazole and processes for the preparation thereof.

In absence of any unexpected results and/or criticality, the instant invention is considered *prima facie* obvious.

Claims 1-23 meet industrial applicability as defined by PCT Article 33(4).

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under Article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article," "Rule" and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

What parts of the international application may be amended ?

Under Article 19, only the claims may be amended

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When ? Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments ?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How ? Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments ?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

NOTES TO FORM PCT/ISA/220 (continued)

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under Article 19(1)" (Rule 46.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments and any accompanying statement, under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the time of filing the amendments (and any statement) with the International Bureau, also file with the International Preliminary Examining Authority a copy of such amendments (and of any statement) and, where required, a translation of such amendments for the procedure before that Authority (see Rules 55.3(a) and 62.2, first sentence). For further information, see the Notes to the demand form (PCT/IPEA/401).

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II.

PCT

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Referencia de archivo del solicitante o apoderado: 10076PCT		PARA UNA ACCION ADICIONAL Véase la Forma PCT/ISA/220 así como, aplicable donde, el artículo 5 siguiente	
No. de solicitud internacional: PCT/US04/34634	Fecha de presentación internacional (día/mes/año: 20 Octubre 2004 (20.10.2004)	Fecha de prioridad (día/mes/año): 23 Octubre 2003 (23.10.2003)	
Solicitante: BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY			
Este reporte de búsqueda internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y se transmite al solicitante de acuerdo al Artículo 18. Una copia se transmite a la Oficina Internacional.			
Este reporte de búsqueda internacional consiste de un total de 2 hojas			
☒ También está acompañado de una copia de cada documento de la técnica previa citado en este reporte.			
1. Base del reporte			
a. Con respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó fuera en base de la solicitud internacional en el lenguaje en el cual fue registrado, a menos que por otra parte indicó bajo este artículo			
b. ☐ La búsqueda internacional se llevó a cabo en base de una traducción de la solicitud internacional hecha por esta Autoridad (Regla 23.1(b)).			
☐ con respecto a cualquier nucleótido y/o listado de secuencia de aminoácidos descritos en la solicitud internacional, ver Cuadro No. I.			
2. ☐ Se encontró que ciertas reivindicaciones eran inescrutables (Véase cuadro II).			
3. ☐ Se carece de unidad de la invención (Véase cuadro III).			
4. Con respecto al título,			
☒ el texto está aprobado como se presentó por el solicitante.			
☐ el texto ha sido establecido por esta Autoridad para leerse como sigue:			
5. Con respecto al resumen,			
☒ el texto está aprobado como se presentó por el solicitante.			
☐ el texto ha sido establecido, de acuerdo a la Regla 38.2(b), por esta Autoridad como aparece en el cuadro No. IV. El solicitante puede, dentro de un mes a partir de la fecha de envío de este reporte de búsqueda internacional, proporcionar comentarios a esta Autoridad.			
6. Con respecto a los dibujos,			
a. la figura de los dibujos a ser publicada con el extracto es Figura No 1:			
☐ Como se sugiere por el solicitante.			
☐ Como es seleccionada por esta Autoridad, porque el solicitante falló al sugerir la figura.			
☐ Como es seleccionada por esta Autoridad, porque esta figura caracteriza bien la invención.			
b. ☐ ninguna de las figuras son publicadas con el resumen			

Forma PCT/ISA/210 (primera hoja) (Enero 2004)*

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

No. de Solicitud Internacional
PCT /US04/34834

A. CLASIFICACION DEL ASUNTO RELACIONADO

IPC(7) : A61K 31/496; C07D 43/02

US CL : 514/263.07; 544/363

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o tanto la clasificación nacional como la IPC.

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido por los símbolos de clasificación)

US. : 514/263.07; 544/363

Documentación buscada diferente de la documentación mínima, al grado que estos documentos se incluyen en los campos buscados.

Base de datos, electrónica, consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos, donde se pueda practicar, términos de búsqueda usados).

WEST

C. DOCUMENTOS QUE SE CONSIDERAN PERTINENTES

Categoría*	Citación del documento, con indicación, donde es apropiado, de los pasajes pertinentes	Pertinente para la reivindicación No
Y	US 2004/0058936 A1 (BANDO et al) 25 de Marzo 2004 (25.03.2004), ver el documento entero, especialmente párrafos [0009] a [0014], ejemplos y reivindicaciones.	1-23

☐ Documentos adicionales se listan en la continuación del cuadro C.

☐ Los miembros de la familia de patentes se listan en el anexo

* Categoría especial de los documentos citados:

"A"	Documento que define el estado general de la técnica, que no se considera que es de pertinencia particular	"T"	documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o la fecha de prioridad, y que no provoca conflicto con la solicitud, pero se cita para entender el principio o teoría que trata la invención
"E"	Documento anterior, pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional	"X"	documento de pertinencia particular; la invención reivindicada no se puede considerar nueva o no se pueda considerar que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo
"L"	Documento que puede crear dudas de la reivindicación(es) de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra situación u otra razón especial (como se especifique)	"Y"	documento de pertinencia particular; la invención reivindicada no se puede considerar que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más de estos documentos, estas combinaciones son obvias para una persona experta en la técnica
"O"	Documento que se refiere a una descripción oral, uso, exhibición u otro medio	"Z"	documento miembro de la familia de patentes
"P"	Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional, pero después de la fecha de prioridad reivindicada		

Fecha de la actual terminación de la búsqueda internacional

04 Febrero 2005 (04.02.2005)

Fecha de envío del reporte de búsqueda internacional

17 MARZO 2005

Nombre y dirección de envío ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US

Commissioner for Patents

P.O. Box 1450

Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimil No. (703) 305-3230

Funcionario autorizado

Sabina Qazi

Teléfono No. (703) 308-1235

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

De la AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

PCT

Para:
BURTON RODNEY
BRISTOL-MEYERS SQUIBB COMPANY
P.O. BOX 4000
PRINCETON, NJ 08543-4000

**OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE
BÚSQUEDA INTERNACIONAL**
(Regla 43bis.1 del PCT)

Fecha de envío
(día/mes/año): 17 MARZO 2005

Referencia de archivo del solicitante o apoderado:
10078 PCT

PARA UNA ACCIÓN ADICIONAL
véase el párrafo 2 abajo

No. de solicitud internacional:
PCT/US04/34834

Fecha de presentación internacional (día/mes/año):
20 Octubre 2004 (20.10.2004)

Fecha de prioridad (día/mes/año):
23 Octubre 2003 (23.10.2003)

Clasificación de Patente Internacional (IPC) o clasificación nacional e IPC:
IPC(7): A61K 31/496; C07D43/02 y US CL.: 514/253.07; 544/363

Solicitante:
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

1. Esta opinión contiene indicaciones que se relacionan con los siguientes ítems:

- ☒ Cuadro No. I Base de la opinión
- ☐ Cuadro No. II Prioridad
- ☐ Cuadro No. III No se establece opinión con respecto a novedad, etapa inventiva y aplicabilidad industrial
- ☐ Cuadro No. IV Carencia de unidad de la invención
- ☒ Cuadro No. V Declaración justificada bajo la Regla 43 bis.1(a)(i) con respecto a novedad, etapa inventiva o Aplicabilidad industrial, citas y explicaciones que soportan esa declaración.
- ☐ Cuadro No. VI Ciertos documentos citados
- ☐ Cuadro No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional
- ☐ Cuadro No. VIII Ciertas observaciones en la solicitud internacional

2. **ACCIÓN ADICIONAL**

Si se hace una demanda para el examen preliminar internacional, esta opinión usualmente se considerará como una opinión escrita de la Autoridad Examinadora Preliminar ("IPEA"). Sin embargo, esto no aplica cuando el solicitante elija una Autoridad diferente a esta para que sea la IPEA y la IPEA elegida ha notificado a la Oficina Internacional de acuerdo con la regla 66.1 bis(b) que las opiniones escritas de esta Autoridad de Búsqueda Internacional no se considerarán como tales.

Si esta opinión es, como se prevé arriba, considerada como una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a presentar a la IPEA una respuesta escrita, junto con, cuando sea apropiado, enmiendas, antes de expirar tres meses desde la fecha de envío de la forma PCT/ISA/220 o antes de expirar los 22 meses de la fecha de prioridad, de acuerdo con lo que expire al final.

Para opciones adicionales, véase la Forma PCT/ISA/220.

3. Para detalles adicionales véanse las notas a la Forma PCT/ISA/220.

Nombre y dirección de correspondencia de la ISA:

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimil No. (703) 305-3230

Funcionario Autorizado:

Sabina Qazi
Teléfono No. (703) 308-1235

Forma PCT/ISA/237 (hoja de cubierta) (Enero de 2004)

**OPINIÓN ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

No. de solicitud internacional
PCT/US04/34834

Cuadro No. I Base de la opinión

1. Con respecto al lenguaje, esta opinión se ha establecido con base en la solicitud internacional en el idioma en el que se presentó, a menos que se indique otra cosa bajo este ítem.

- ☐ Esta opinión se ha establecido con base en una traducción del idioma original al siguiente idioma _____, el cual es el idioma de una traducción proporcionada para los propósitos de búsqueda internacional (bajo la regla 12.3 y 23.1 (b)).

2. Con respecto a cualquier nucleótido y/o secuencia de aminoácido descrito en la solicitud internacional y necesario para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido con base en:

a. un tipo de material:

- ☐ un listado de secuencias
☐ tabla(s) relacionadas con el listado de secuencias

b. formato del material:

- ☐ En formato escrito
☐ En formato de lectura por computadora

c. tiempo de presentación/envío:

- ☐ contenido en la solicitud internacional como se presentó
☐ Presentado junto con la solicitud internacional en forma de lectura por computadora
☐ Enviado subsecuentemente a esta Autoridad para propósitos de búsqueda

3. ☐ Además, en el caso de que más de una versión o copia de un listado de secuencias y/o tabla relacionada con lo mismo se haya presentado o enviado, se enviaron las declaraciones requeridas de que la información en las copias subsecuentes o adicionales es idéntica a la de la solicitud como se presentó o que no va más allá de la solicitud como se presentó, según sea apropiado.

4. Comentarios adicionales:

Cuadro V. Declaración razonada bajo la Regla 43bis.1(a)(I) con respecto a la novedad, etapa inventiva o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que soportan tal declaración

1. Declaración

Novedad (N)	SI:	Reivindicaciones:	1-23
	NO:	Reivindicaciones:	NINGUNA
Etapa inventiva (EI)	SI:	Reivindicaciones:	NINGUNA
	NO:	Reivindicaciones:	1-23
Aplicabilidad Industrial (AI)	SI:	Reivindicaciones:	1-23
	NO:	Reivindicaciones:	NINGUNA

2. Citas y explicaciones

Las reivindicaciones 1-23 sugieren la novedad bajo el Artículo 33(2) del PCT.

Las reivindicaciones 1-23 carecen de etapa inventiva bajo el artículo 33(3) del PCT, como es obvio sobre el documento US 2004/0058935 A1 (BANDO et al). Véase el documento completo, especialmente los párrafos [009] a [0014].

BANDO et al, muestran formas de aripiprazol y procesos para la preparación del mismo.

En ausencia de cualquier resultado inesperado y/o crítico, la presente invención es considerada *prima facie* obvia.

Las reivindicaciones 1-25 sugieren aplicación industrial como se define por el Artículo 33(4) del PCT.

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

RODNEY, Burton
Bristol-Myers Squibb Company
P.O. Box 4000
Princeton, New Jersey 08543-4000
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

RECEIVED

THIS PATENT LAW

JAN 18 2005

Docketed Item

Due Date

Date of mailing (day/month/year)
08 January 2005 (08.01.2005)Applicant's or agent's file reference
10076 PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US04/034834International filing date (day/month/year)
20 October 2004 (20.10.2004)

International publication date (day/month/year)

Priority date (day/month/year)
23 October 2003 (23.10.2003)

Applicant

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY et al

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, 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.
3. (If applicable) 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) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) 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.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
23 October 2003 (23.10.2003)	80/513,886	US	13 December 2004 (13.12.2004)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Samuels Frederick

Facsimile No. +41 22 740 14 35

Facsimile No. +41 22 338 89 65

Telephone No. +41 22 338 9471

VIII-3-1	Declaration: Entitlement to claim priority Declaration as to the applicant's entitlement, as of the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(ii) and 61bis.1(a)(ii)) Name	in relation to this international application BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY is entitled to claim priority of earlier application No. 60/513,886 by virtue of the following:
VIII-3-10 v)		an assignment from GLEESON, Margaret to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 20 February 2004 (20.02.2004)
VIII-3-10 v)		an assignment from KIM, Soojin to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 20 February 2004 (20.02.2004)
VIII-3-10 v)		an assignment from KIMTZLER, Donald to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 20 February 2004 (20.02.2004)
VIII-3-10 v)		an assignment from KIANG, San to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 24 February 2004 (24.02.2004)
VIII-3-10 x)	This declaration is made for the purposes of:	AP: (BW GH GM KE LS MW NZ SD SL SX TZ UG XM EW); EA: (AM AE BY KG KE MD RU TJ TM); EP: (AT BE BG CHALI CY CE DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT RO SE SI SK TR); OA: (BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG); AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BW BY BE CA CHALI CN CO CR CU CE DE DK DM DE EC EE EG ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KE LC LE LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX ME NA NI NO NZ OM PG PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL SY TJ TM TN TR TT TE UA UG UZ VC VN YU ZA ZM ZW

VII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(i) and 51bis.1(a)(ii)). In a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	in relation to this international application BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VII-2-10 v)		an assignment from GLEESON, Margaret to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 20 February 2004 (20.02.2004)
VII-2-10 v)		an assignment from KIM, Soojin to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 20 February 2004 (20.02.2004)
VII-2-10 v)		an assignment from KIENTZLER, Donald to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 20 February 2004 (20.02.2004)
VII-2-10 v)		an assignment from KIANG, San to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 24 February 2004 (24.02.2004)
VII-2-10 x)	This declaration is made for the purposes of:	all designations except the designation of the United States of America

70 71

PETITORIO PCT

Original (para PRESENTACION)

0	Para uso de la Oficina receptora solamente	
0-1	No. de Solicitud Internacional	
0-2	Fecha de presentación internacional	
0-3	Nombre de la oficina receptora y "Solicitud Internacional de PCT"	
0-4	Forma -PCT/RO/101 Petición del PCT	
0-4-1	Uso preparado	PCT-SAFE (modelo EASY Versión 3.50 (Forma 0002.163))
0-5	Petitorio El abajo firmante solicita que la presente solicitud Internacional sea procesada de acuerdo al Tratado de Cooperación en Materia de Patentes	
0-6	Oficina receptora (especificada por el solicitante)	Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos de Norteamérica (RO/US)
0-7	Referencia de archivo del solicitante o agente	10078 PCT
I	Título de la invención	PROCESO PARA ELABORACIÓN DE ARIPIRAZOL ESTERIL DE TAMAÑO DE PARTICULA PROMEDIO DESEADO
II	Solicitante	
II-1	Esta persona es:	sólo el solicitante
II-2	Para el solicitante	todos los países designados excepto los US
II-4	Nombre	BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
II-5	Dirección	Route 206 and Province Line Road Princeton, New Jersey 08543-4000 Estados Unidos de Norteamérica
II-6	País de Nacionalidad	US
II-7	País de residencia	US
II-8	Teléfono No.	609-252-4000
II-9	Facsimile No. 1	609-252-4526
III-1	Solicitante y/o inventor	
III-1-1	Esta persona es:	Solicitante e inventor
III-1-2	Solicitante para	Solo US
III-1-4	Nombre (APELLIDO, primer nombre)	GLEESON, Margaret
III-1-5	Dirección:	6133 Cedar Court Monmouth Junction, NJ 08852 Estados Unidos de Norteamérica
III-1-6	País de nacionalidad	US
III-1-7	País de residencia	US

71 72

PETTORIO PCT

Original (para PRESENTACION)

III-2	Solicitante y/o inventor	
III-2-1	Esta persona es:	Solicitante e inventor
III-2-2	Solicitante para	Solo US
III-2-4	Nombre (APELLIDO, primer nombre)	KIM, Soojin
III-2-5	Dirección:	21 Linden Ave. West Orange, NJ 07052 Estados Unidos de Norteamérica
III-2-6	País de nacionalidad	US
III-2-7	País de residencia	US
III-3	Solicitante y/o inventor	
III-3-2	Esta persona es:	Solicitante e inventor
III-3-1	Solicitante para	Solo US
III-3-4	Nombre (APELLIDO, primer nombre)	KIENTZLER, Donald
III-3-5	Dirección:	1075 Windsor-Perrineville Rd. Hightstown, NJ 08520 Estados Unidos de Norteamérica
III-3-6	País de nacionalidad	US
III-3-7	País de residencia	US
III-4	Solicitante y/o inventor	
III-4-1	Esta persona es:	Solo inventor
III-4-2	Solicitante para	Solo US
III-4-4	Nómbre (APELLIDO, primer nombre)	KIANG, San
III-4-5	Dirección:	16 Highland Ave. Madison, NJ 07940 Estados Unidos de Norteamérica
III-4-6	País de nacionalidad	US
III-4-7	País de residencia	US
IV-1	Agente o representante común; o dirección para la correspondencia	
	Ningún agente o representante común es/ha sido designada; la siguiente dirección debe utilizarse especialmente como:	agente
IV-1-1	Nombre (APELLIDO, primer nombre)	RODNEY, Burton
IV-1-2	Dirección	Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 Estados Unidos de Norteamérica
IV-1-3	Teléfono No.	609-252-4091
IV-1-4	Facsimile No.	609-252-4526
IV-1-6	Registro de agente No.	22,076

73

PETITORIO PCT

Original (para PRESENTACION)

IV-2	Agente(s) adicional(es)	Agente(s) adicional(es) con la misma dirección como el primer agente nombrado
IV-2-1	Nombre(s)	GOLIAN, Paul, D. (42,591); BABAJKO, Suzanne; BAXAM, Deanna (45,266); BELFIELD, Jing (45,914); BOGIE, Terence (44,544); BUCHHOLZ, Briana (39,123); D'AMICO, Stephen (46,552); DAVIS, Stephen (26,693); DUNCAN, Laurelee (44,096); DUNCAN, Sammy (46,675); GIBBONS, Maureen, S. (44,121); KLEIN, Christopher (34,363); KORSEN, Elliott (32,705); LAMERDIN, John (44,858); LANGE, Keith (44,201); O'BRIEN, Maureen, P., Ph.D (42,043); PEIST, Kenneth (45,006); PROVOOST, Jonathan 844,292); SEER, Audrey (39,024); VANATEN, Mary, K. (39,408); WINSLOW, Anastasia (40,875); ALGIERI, Aldo (31,697); DUBOFF, Samuel (25,969); EPPERSON, James (52,867); MAKIJINA, Shah (41,174); RYAN, Richard (30,491); VOLLES, Warren, K. (33,810); MINGO, Pamela, A. (48,256); GU, Henry, H. (55,227); GREENBLATT, Gary, D. (47,609); PATEL, Rena, Ph.D. (41,412); KILCOYNE, John (33,100); PARLETT, Nickki, L. (44,996); WANG, Joseph, C. (44,391); WILLE, Louis, J. (32,954); CHIN, Jennifer, T., Ph.D., J.D. (47,487); KRIEGER, Stuart, E. (28,731)
V	DESIGNACIONES	
V-1	La presentación de esta solicitud constituida bajo la Regla 4.9(a), la designación de todos los Países Contratantes unidos por el PCT en la fecha de presentación internacional, para la concesión de cada tipo de protección disponible y, donde es aplicable, para la concesión de las patentes regional y nacional.	
VI-1	Reivindicación de prioridad de la solicitud regional anterior	
VI-1-1	Fecha de Presentación	23 de octubre de 2003 (23.10.2003)
VI-1-2	Número	60/513,886
VI-1-3	País	US

23 24

PETITORIO PCT

Original (para PRESENTACION)

VI-2	Petición del documento de prioridad Se solicita a la Oficina receptora preparar y transmitir a la Oficina Internacional una copia certificada de la(s) solicitud(es) identificadas anteriormente como artículo(s):	VI-1
VII-1	Seleccionar la autoridad de búsqueda internacional	Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos de Norteamérica (USPTO) (ISA/US)
VII-2	Petición para el uso de los resultados de la búsqueda anterior; con referencia a la búsqueda	
VII-2-1:	Fecha	19 de octubre de 2004 (19.10.2004)
VII-2-2	Número	favor de ver los comentarios en Observaciones, incluyendo lista #, solicitud, fecha de presentación y título.
VII-2-3	País (u Oficina regional)	US
VIII	Declaraciones	Número de declaraciones
VIII-1	Declaración en cuanto a la identidad del inventor	-
VIII-2	Declaración en cuanto al derecho del solicitante de acuerdo a la fecha de presentación internacional para solicitar y a ser concedida una patente	1
VIII-3	Declaración en cuanto al derecho del solicitante de acuerdo a la fecha de presentación internacional para reivindicar la prioridad de la solicitud más reciente.	1
VIII-4	Declaración del inventor (sólo para los fines de la designación de los Estados Unidos de América).	-
VIII-5	Declaración en cuanto a descripciones nocivas o excepciones para la falta de novedad.	-

24 75

PETITORIO PCT

Original (para PRESENTACIÓN)

VIII-2-1	Declaración: Derechos de aplicación para y otorgar una patente Declaración del derecho del solicitante, así como la fecha de presentación internacional, para aplicar y otorgar una patente (Reglas 4.17(ii) y 5.1bis.1(a)(ii)), en un caso donde la declaración bajo la Regla 4.17(iv) no sea apropiada: Nombre (ULTIMO, Primero):	con relación a esta solicitud internacional ORECK HOLDINGS, LLC tiene los derechos de aplicar y otorgar una patente en virtud de lo siguiente:
VIII-2-1 (ii)		una cesión de GLEESON, Margaret para BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY con fecha del 20 de febrero de 2004 (20.02.2004)
VIII-2-1 (ii)		una cesión de KIM, Soojin para BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY con fecha del 20 de febrero de 2004 (20.02.2004)
VIII-2-1 (ii)		una cesión de KIENTZLER, Donald para BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY con fecha del 20 de febrero de 2004 (20.02.2004)
VIII-2-1 (ii)		una cesión de KIANG, San para BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY con fecha del 24 de febrero de 2004 (24.02.2004)
VIII-2-1 (ix)	Se hace esta declaración para los propósitos de:	Todas las designaciones excepto la designación de los Estados Unidos de Norteamérica

7/ 76

PETITORIO PCT

Original (para PRESENTACION)

VIII-3-1	Declaración: Derechos de aplicación para y otorgar una patente Declaración del derecho del solicitante, así como la fecha de presentación internacional, para reivindicar la prioridad de la solicitud anterior especificada abajo donde el solicitante no es el solicitante que presente la solicitud anterior o donde el nombre del solicitante ha cambiado desde la presentación de la solicitud anterior (Reglas 4.17(iii) y 5.1bis.1(a)(iii)) Nombre (ULTIMO, Primero):	con relación a esta solicitud internacional BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY tiene los derechos de reivindicar la prioridad de la solicitud anterior No. 60/513,886 en virtud de lo siguiente:
VIII-3-1 (ii)		una cesión de GLEESON, Margaret para BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY con fecha del 20 de febrero de 2004 (20.02.2004)
VIII-3-1 (ii)		una cesión de KIM, Soojin para BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY con fecha del 20 de febrero de 2004 (20.02.2004)
VIII-3-1 (ii)		una cesión de KIENTZLER, Donald para BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY con fecha del 20 de febrero de 2004 (20.02.2004)
VIII-3-1 (ii)		una cesión de KIANG, San para BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY con fecha del 24 de febrero de 2004 (24.02.2004)
VIII-3-1 (ix)	Esta declaración se hace para los propósitos de:	AP: (BW GH GM KE LS MW MZ NA SD SL SZ TZ UG ZM ZW); EA: (AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM); EP (AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PL PT RO SE SI SK TR) OA: (BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG); AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BW BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE EG ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NA NI NO NZ OM PG PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL SY TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW

PETITORIO PCT

Original (para PRESENTACION)

IX	Lista de verificación	Número de hojas	Archivo(s) electrónico anexo
IX-1	Petitorio(incluyendo hojas de declaración)	7	✓
IX-2	Descripción	15	-
IX-3	Reivindicaciones	3	-
IX-4	Extracto	1	✓
IX-5	Dibujos	1	-
IX-7	Total	27	-
	Artículos que la acompañan	Documento(s) de papel anexo	Archivo(s) electrónico anexo
IX-8	Costo de la hoja de cálculo	✓	-
IX-17	PCT-SAFE medio físico	-	✓
IX-18	otro		
IX-19	Figura de los dibujos que deben acompañar al extracto	1	
IX-20	Idioma del archivo de la solicitud internacional	Inglés	
X-1	Firma del solicitante agente o representante común	(Rubrica)	
X-1-1	Nombre (ULTIMO Primero)	RODNEY, Burton	
X-1-2	Nombre del que firma		
X-1-3	Capacidad		

PARA USO DE LA OFICINA RECEPTORA SOLAMENTE

10-1	Fecha del recibo real de la solicitud internacional alegada	
10-2	Dibujos	
10-2-1	Recibido	
10-2-2	No recibido	
10-3	Fecha corregida del vencimiento del recibo real a los documentos o dibujos recibidos posteriormente pero a tiempo que complementan la solicitud internacional alegada:	
10-4	Fecha del recibo a tiempo de las correcciones requeridas bajo el artículo 11(2) del PCT	
10-5	Autoridad de Búsqueda Internacional	ISA/EP
10-6	Transmisión de copia de búsqueda retardada hasta que la cuota de búsqueda sea pagada	

PARA USO DE LA OFICINA INTERNACIONAL SOLAMENTE

11-1	Fecha del recibo de la copia de registro por la Oficina Internacional	
------	---	--

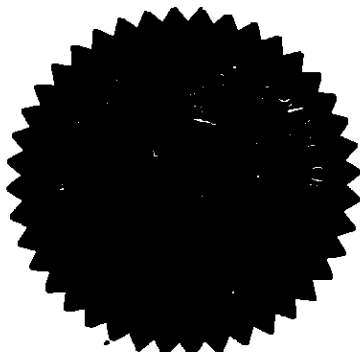
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

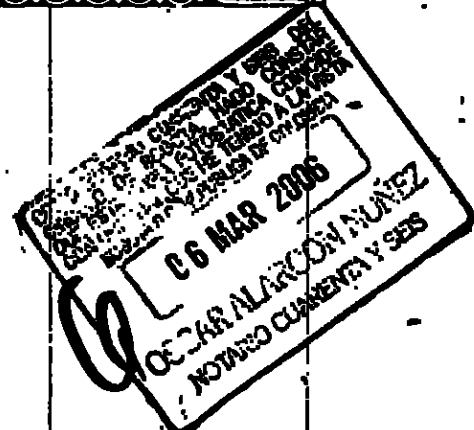
1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MAURA O KNOBL
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MAURA O KNOBL, NOTARY

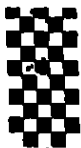
CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 13TH DAY OF JANUARY 2006
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A248886
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



John E McCormac





DE

NO. DE FAX :

05 ENE. 2006 04:15 PM P1

29

Brigard & Castr

BOGOTA - COLOMBIA

P DER

Yo (nosotros)

domiciliado(s) en

Nombro(amos) a: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o CARLOS H. PALACIO EASTMAN y/o MARTIN E. TORRES CARDOZO, de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recibir de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales, lemas comerciales y enseñas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistirse a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistirse, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o CARLOS H. PALACIO EASTMAN y/o MARTIN E. TORRES CARDOZO, domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 16-66 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia; con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

hoy de de 200_

Firma

Nombre
Cargo**POWER OF ATTORNEY**

I (We) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

domiciled in Princeton, New Jersey, USA

Hereby appoints JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or CARLOS H. PALACIO EASTMAN and/or MARTIN E. TORRES CARDOZO, of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names, slogans and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainment of vegetable varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; criminal proceedings, actions for payment of damages; claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures and in other actions or similar proceedings.

To that effect they hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoints JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, and/or CARLOS H. PALACIO EASTMAN and/or MARTIN E. TORRES CARDOZO, domiciled in Carrera 7 No. 16-66, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extra-judicial attorneys.

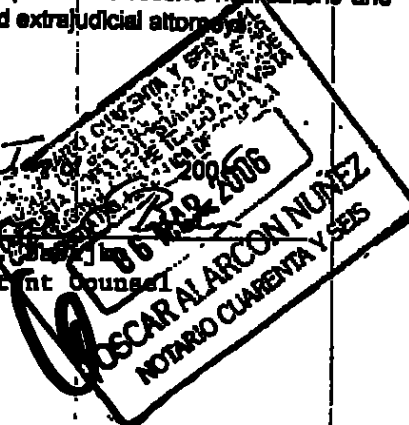
Granted and signed in

this

Signature

Name
Title

1st day of January 2006
Signature of JUAN PABLO CADENA SARMIENTO
Name: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO
Title: Senior Patent Counselor



24 80

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy de de
personalmente compareció ante mí

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior documento, debidamente juramentado declaró y dijo que él (ella) es

de

Sociedad legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado; que el declarante está autorizado por dicha compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y representación de la expresada compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del objeto social de la sociedad.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la existencia de la sociedad.

Estado de
con fecha

y que quien confiere el presente poder es su representante.

Notario Público (sello)

CERTIFICADO NOTARIAL PERSONA NATURAL

Hoy de de , compareció(eron) ante mí

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede y quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público (sello)

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 11 day of January of 2006 personally appeared before me SUZANNE E. BABAJKO

to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument who being by me duly sworn did depose and say that he (she) is the
SENIOR PATENT COUNSEL

of BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

Which is legally constituted for a term not yet expired, that deponent is authorized by said Company to confer this Power of Attorney: that the seal affixed hereto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purpose of company.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company.

State of
under date of

and that he (she) who grants the present power of attorney is its Representative.

Public Notary (Seal)

NOTARIAL CERTIFICATE NATURAL PERSON

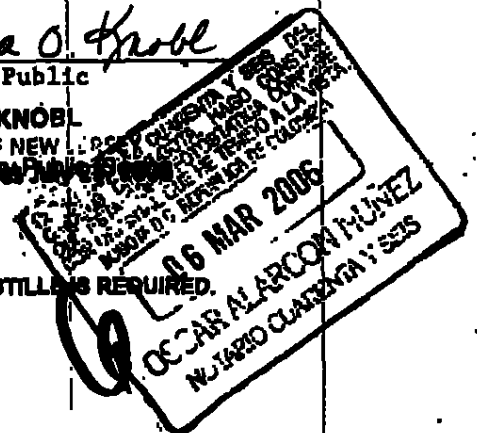
On this 11th day of January of 2006 personally appeared before me
Suzanne E. Babajko

who is(are) known to me and who I attest executed the foregoing document and he (they) declared he (they) grant(s) the document for the uses and purposes therein expressed.

Maura O. Knobl
Notary Public

MAURA O. KNOBL
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires July 1, 2008

LEGALIZATION BY APOSTILLA IS REQUIRED.



80 81

**TRADUCCION AL ESPAÑOL del Documento de Poder otorgado por
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY domiciliada en Princeton, New
Jersey, Estados Unidos de América.**

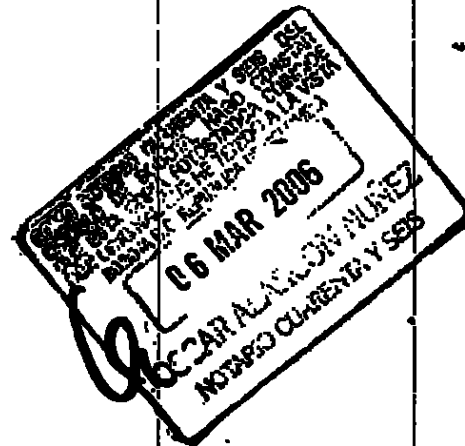
**APOSTILLA
(CONVENCION DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)**

1. **PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA**
2. **ESTE DOCUMENTO PUBLICO HA SIDO FIRMADO POR:
MAURA O KNOBL**
3. **ACTUANDO EN CAPACIDAD DE:
NOTARIO PUBLICO DE NEW JERSEY**
4. **LLEVA EL SELLO/TIMBRE DE:
MAURA O KNOBL, NOTARIO**

CERTIFICADO

5. **EN TRENTON, NEW JERSEY**
6. **EL 13 DE ENERO DE 2006**
7. **POR: John E. McCormac, CPA, TESORERO DE NEW JERSEY**
8. **NO. A248886**
9. **SELLO/TIMBRE:**
10. **FIRMA**

(Firma)





Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

		USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ☒	MODELO DE UTILIDAD ☐	☐	☐
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente. ☒		☐	☐
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que 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 se presenta la solicitud.		☐	☐
-Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.		☐	☐
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		☐	☐
COMPLETA ☐	INCOMPLETA ☐	☐	☐
ESQUEMA DE TRAZADO ☐			
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.		☐	☐
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.		☐	☐
-Representación gráfica del Esquema Trazado.		☐	☐
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		☐	☐
COMPLETA ☐	INCOMPLETA ☐	☐	☐

Firma Responsable:

Fecha:


 April 24 de 2006.

03

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 42

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
CADENA SARMIENTO JUAN PABLO
Apoderado(a) y/o Representante de
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

REFERENCIA	Radicación No.	06 38472
	Solicitud internacional	US2004/034634
	Fecha inicio fase nacional	23/05/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	754
	Folios	1

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

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

22 JUN. 2006

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

adpall