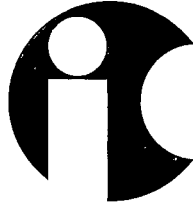




No. 14-014581- -00000-0000

Fecha: 2014-01-24 17:17:14
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCREACI
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 30



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO METODO PARA PRODUCIR PARTICULAS FINAS DE CRISTALES DE
ANHIDRIDO DE ARIPIPAZOL B

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

DOMICILIO TOKYO, JAPON

74. APODERADO LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35:456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C., _____

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	Espacio reservado para el adhesivo de radicación
---	---

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/JP2012/067258	Fecha 2012/06/29
Publicación Internacional No.		WO 2013/002420 A1	Fecha 2013/01/03
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN		
MÉTODO PARA PRODUCIR PARTÍCULAS FINAS DE CRISTALES DE ANHÍDRIDO DE ARIPIPAZOL B			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
A61K 031/4704, A61P 025/018, C07D 215/022			
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		9 Kanda-Tsukasamachi 2-chome,	No. TELÉFONO 3 47 36 11
CIUDAD		Chiyoda-ku, Tokyo, 1018535, Japón	CORREO ELECTRÓNICO clientes@cavelier.com
DEPARTAMENTO/ESTADO			NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN
PAÍS DE RESIDENCIA		Japón	Japón
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. BANDO		Takuji	Japonés
2. YANO		Katsuhiko	Japonés
3. FUKANA		Makoto	Japonés
4. AOKI		Satoshi	Japonés
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. Japón		Osaka	c/o Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., 1-7-1 Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 5410045, Japón
2. Japón		Osaka	c/o Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., 1-7-1 Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 5410045, Japón
3. Japón		Osaka	c/o Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., 1-7-1 Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 5410045, Japón
4. Japón		Osaka	c/o Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., 1-7-1 Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 5410045, Japón
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			

9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO				
APELLIDOS De Páez		NOMBRES Luz Clemencia		IDENTIFICACIÓN C.C . 35.456.344 T.P . 23.555	
DIRECCIÓN Carrera 4ª No. 72-35		No. TELÉFONO 3 47 36 11		CORREO ELECTRÓNICO cavelier@cavelier.com	
CIUDAD BOGOTA		No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL			
PAÍS COLOMBIA					
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO				
(33) PAÍS DE ORIGEN U.S.A.		CÓDIGO PAÍS US		(31) NÚMERO 61/502,417	(32) FECHA (AAAA/MM/DD) 2011/06/29
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS				
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>					
☐ SI ☐ NO					
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.					
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES				
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>					
☐ SI ☐ NO					
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.					
13	REDUCCIÓN DE TASAS				
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>					
☐ SI ☐ NO					
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.					
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐					
Universidades públicas o privadas ☐					
Entidades sin ánimo de lucro ☐					
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos					
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO				
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.					
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO		No. 14-005685		Fecha: 2014/01/20
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL				
<i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>					
Nombre del Firmante LUZ CLEMENCIA DE PAEZ			Firma <i>Luz Clemencia De Páez</i> 714 235 15 055		
C.C 35.456.344 de Usaquén			Tarjeta Profesional 23.555		

3

17 ANEXOS	
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: <u>12</u> 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: <u>10</u> 3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios: 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☐ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital.	Documentación Jurídica 9. ☒ Poder de OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. 10. ☒ Documento que legalmente prueba la cesión de los cuatro (4) inventores al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$515.000. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



WIPO | PCT



(10) International Publication Number

WO 2013/002420 A1

(43) International Publication Date
3 January 2013 (03.01.2013)

(51) International Patent Classification:
C07D 215/22 (2006.01) A61P 25/18 (2006.01)
A61K 31/4704 (2006.01)

(74) Agent: Saegusa & Partners; Kitahama TNK Building, 1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410045 (JP).

(21) International Application Number:
PCT/JP2012/067258

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

(22) International Filing Date:
29 June 2012 (29.06.2012)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/502,417 29 June 2011 (29.06.2011) US

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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BANDO, Takuji [JP/JP]; c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., 1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410045 (JP). YANO, Katsuhiko [JP/JP]; c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., 1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410045 (JP). FUKANA, Makoto [JP/JP]; c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., 1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410045 (JP). AOKI, Satoshi [JP/JP]; c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., 1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410045 (JP).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING FINE PARTICLES OF ARIPIRAZOLE ANHYDRIDE CRYSTALS B

(57) Abstract: The present invention provides a novel method for producing fine particles of aripiprazole anhydride crystals B. The method for producing fine particles of aripiprazole anhydride crystals B comprises the steps of: (1) heating and dissolving crude aripiprazole in a lower alcohol, and subsequently cooling the resulting mixture to precipitate crystals to obtain crystals of aripiprazole lower alcohol solvate; (2) subjecting the crystals of aripiprazole lower alcohol solvate to wet-milling in the form of a slurry containing the lower alcohol; and (3) subjecting the dispersion of the wet-milled crystals to solid-liquid separation to obtain the crystals, and heating the crystals.

WO 2013/002420 A1

DESCRIPCIÓN
MÉTODO PARA PRODUCIR PARTÍCULAS FINAS DE CRISTALES DE
ANHÍDRIDO DE ARIPIPAZOL B.

Campo Técnico

La presente invención se relaciona con un método novedoso para producir partículas finas de cristales de anhídrido de aripiprazol B.

Técnica Antecedente

El aripiprazol, es decir, 7-{4-[4-(2,3-diclorofenil)-1-piperazinil]butoxi}-3,4-dihidrocarbostirilo o 7-{4-[4-(2,3-diclorofenil)-1-piperazinil]butoxi}-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona, es un fármaco antipsicótico útil en el tratamiento de la esquizofrenia y similares (Bibliografía de Patente 1 y Bibliografía de Patente 2).

El aripiprazol se presenta de varias formas, y se lo conoce por estar presente en la forma de monohidrato (hidrato de aripiprazol A) y muchas otras formas anhidras, es decir, cristales de anhídrido B, cristales de anhídrido C, cristales de anhídrido D, cristales de anhídrido E, cristales de anhídrido F y cristales de anhídrido G.

El aripiprazol ha sido proporcionado como un producto farmacéutico en forma de partículas finas de cristales de anhídrido B.

Cuando los cristales de anhídrido de aripiprazol B se utilizan en forma de partículas que tienen un pequeño tamaño de partícula (inferior a 50 μm), se deben moler los cristales de anhídrido B que tienen un gran tamaño de partícula. Sin embargo, la molienda directa de los cristales de anhídrido B presenta el problema de que los fármacos molidos se adhieren entre sí en el dispositivo de molienda. Por lo tanto, resulta difícil producir, a nivel industrial, cristales de anhídrido de aripiprazol B que tengan un pequeño tamaño de partícula (ver Bibliografía de Patente 3, párrafo [0249]).

Con el fin solucionar este problema, se descubrió que los cristales de anhídrido de aripiprazol B que tienen un pequeño tamaño de partícula se pueden preparar de la siguiente manera: se cristaliza aripiprazol crudo en etanol hidratado (contenido de agua del 20% en volumen) para preparar primero cristales de hidrato de aripiprazol A que se pueden moler fácilmente; los cristales de hidrato A así preparados se muelen en seco (utilizando un pequeño atomizador) para obtener un tamaño de partícula fino (20 a 25 μm); y el producto resultante se calienta a una temperatura de 90 a 125 °C (ver Bibliografía de Patente 3, párrafos [0250] a [0251]; Ejemplos de Referencia 1 y 2; y Ejemplos 1 a 4).

Sin embargo, el método anterior para producir cristales de anhídrido de aripiprazol B requiere un procedimiento de múltiples etapas, es decir, obtener primero cristales de hidrato de aripiprazol A; molerlos en seco; y luego calentarlos. Por lo tanto, existe el deseo de un procedimiento aún más corto en términos de costo y trabajo.

La Bibliografía de Patente 4 divulga la forma cristalina de solvatos de alcohol de aripiprazol (metanolato y etanolato) e indica que los cristales de aripiprazol B libres de solventes se pueden preparar a partir de solvatos de alcohol. Sin embargo, la Bibliografía de Patente 4 en ningún lugar describe la preparación de cristales de anhídrido de aripiprazol B en forma de partículas finas (tamaño promedio de partícula inferior a 50 μm), la cual es una forma deseada para productos farmacéuticos.

Antes bien, la Bibliografía de Patente 4 (página 6, línea 1 a 7) indica que los hemietanolatos de aripiprazol son inestables para la molienda y que el producto resultante de la molienda no tiene la forma de ningún aripiprazol libre de solvente conocido: puede ser una mezcla de las Formas B y E, o una nueva forma. En otras palabras, la Bibliografía de Patente 4 sugiere que la molienda de un hemietanolato de aripiprazol en partículas finas produce contaminación; y que, como resultado, no se pueden obtener partículas finas de cristales de aripiprazol B libres de solvente y de alta pureza.

Bajo dicha situación, existe una fuerte demanda de un método para preparar eficazmente cristales de anhídrido de aripiprazol B de alta pureza en forma de partículas finas en un proceso corto a escala industrial.

Lista de Citas

Bibliografía de Patente

PLT 1: Patente Estadounidense No. 4.734.416

PLT 2: Patente Estadounidense No. 5.006.528

PLT 3: Publicación de Patente Japonesa No Examinada No. 2003-212852

PLT 4: WO 2006/053780

Resumen de la Invención

Problema Técnico

Un objeto de la presente invención es proporcionar un método novedoso para producir partículas finas de cristales de anhídrido de aripiprazol B. Específicamente, la presente invención tiene como fin proporcionar un método para producir eficazmente

partículas finas de cristales de anhídrido de aripiprazol B de alta pureza en un procedimiento corto.

Solución al Problema

Los inventores de la presente llevaron a cabo estudios extensivos para solucionar el problema anteriormente descrito, y como resultado, encontraron que las partículas finas de cristales de anhídrido de aripiprazol B se pueden producir con facilidad y eficacia de la siguiente manera: se recrystaliza aripiprazol crudo en etanol; el hemietanolato (1/2 etanolato) de aripiprazol precipitado se somete a molienda en húmedo en el solvente de recrystalización para obtener cristales de hemietanolato de aripiprazol en forma de partículas finas (15 a 20 μm); y los cristales se calientan (secan). La presente invención se completó como resultado de una examinación adicional en base a los hallazgos anteriores.

La presente invención proporciona el siguiente método para producir partículas finas de cristales de anhídrido de aripiprazol B.

Ítem 1. Un método para producir partículas finas de cristales de anhídrido de aripiprazol B, el método comprende las siguientes etapas:

- (a) calentar y disolver aripiprazol crudo en un alcohol inferior, y posteriormente enfriar la mezcla resultante para precipitar los cristales para obtener cristales de solvato de alcohol inferior de aripiprazol (por ejemplo, metanolato, etanolato);
- (b) someter los cristales de solvato de alcohol inferior de aripiprazol a molienda en húmedo en forma de una suspensión ("slurry") que contiene el alcohol inferior; y
- (c) someter la dispersión de los cristales molidos en húmedo a separación sólido-líquido para obtener los cristales, y calentar los mismo.

Ítem 2. El método de producción de acuerdo con el ítem 1, donde el tamaño promedio de partícula en volumen de las partículas finas obtenidas de cristales de anhídrido de aripiprazol B es inferior a 50 μm (preferentemente de 5 a 40 μm , con mayor preferencia, de 10 a 30 μm , con mayor preferencia aun, de 10 a 25 μm , y con particular preferencia, de 15 a 20 μm).

Ítem 3. El método de producción de acuerdo con el ítem 1 ó 2, donde el alcohol inferior es metanol o etanol.

Ítem 4. El método de producción de acuerdo con cualquiera de los ítems 1 a 3, donde el alcohol inferior es etanol.

Ítem 5. El método de producción de acuerdo con cualquiera de los ítems 1 a 4, donde

el alcohol inferior sustancialmente no contiene agua.

Ítem 6. El método de producción de acuerdo con cualquiera de los ítems 1 a 5, donde el contenido de agua en el alcohol inferior es inferior al 10% en volumen (preferentemente inferior al 5% en volumen, con mayor preferencia, inferior al 3% en volumen, con mayor preferencia aun, inferior al 2% en volumen, y con particular preferencia, inferior al 1% en volumen).

Ítem 7. El método de producción de acuerdo con cualquiera de los ítems 1 a 6, donde el tamaño de partícula promedio en volumen de los cristales molidos en húmedo de la etapa (b) es inferior a 50 μm (preferentemente, de 5 a 40 μm , con mayor preferencia, de 10 a 30 μm , con mayor preferencia aun, de 10 a 25 μm , y con particular preferencia, de 15 a 20 μm).

Ítem 8. El método de producción de acuerdo con el ítem 7, donde el tamaño promedio de partícula en volumen de los cristales molidos en húmedo de la etapa (b) oscila entre 15 y 20 μm .

Ítem 9. El método de producción de acuerdo con cualquiera de los ítems 1 a 8, donde la temperatura de calentamiento de la etapa (c) se encuentra en el rango que oscila entre cerca del punto de ebullición del alcohol inferior y aproximadamente 125 °C.

Ítem 10. El método de producción de acuerdo con cualquiera de los ítems 1 a 9, donde el alcohol inferior es etanol y la temperatura de calentamiento de la etapa (c) se encuentra en el rango de aproximadamente 78 y 125 °C.

Ítem 11. Un método para producir partículas finas de cristales de anhídrido de aripiprazol B, el método comprende las etapas de:

(b) someter los cristales de solvato de alcohol inferior de aripiprazol a molienda en húmedo en forma de suspensión que contiene alcohol inferior; y

(c) someter la dispersión de cristales molidos en húmedo a separación sólido-líquido para obtener los cristales, y calentar los cristales.

Efectos Ventajosos de la Invención

De acuerdo con el método de producción de la presente invención, se pueden producir de un modo simple y eficaz partículas finas de cristales de anhídrido de aripiprazol B de alta pureza. Particularmente, dado que los cristales de anhídrido de aripiprazol B de alta pureza en forma de partículas finas, la cual es una forma farmacéutica deseada, se pueden producir eficazmente en un procedimiento corto, el método de la presente es extremadamente útil como un método de producción a escala industrial.

Descripción de las Realizaciones

La presente invención se describe detalladamente a continuación.

1. Cristales de Anhídrido de Aripiprazol B

Los cristales de anhídrido de aripiprazol B contemplados por la presente invención poseen las propiedades fisicoquímicas (1) a (5) que se indican a continuación.

(1) Los cristales tienen los picos característicos en un espectro ^1H -RMN (DMSO-d_6 , TMS) a δ 1,55 a 1,63 ppm (m, 2H), 1,68 a 1,78 ppm (m, 2H), 2,35 a 2,46 ppm (m, 4H), 2,48 a 2,56 ppm (m, 4H + DMSO), 2,78 ppm (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,97 ppm (brt, $J = 4,6$ Hz, 4H), 3,92 ppm (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 6,43 ppm (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,49 ppm (dd, $J = 8,4$ Hz, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 7,04 ppm (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,11 a 7,17 ppm (m, 1H), 7,28 a 7,32 ppm (m, 2H), y 10,00 ppm (s, 1H). La presente invención también abarca cristales que tienen un espectro ^1H -RMN que es sustancialmente igual al espectro ^1H -RMN que se ha descrito anteriormente.

(2) Los cristales tienen picos característicos en un espectro de difracción de rayos X del polvo a $2\theta = 11,0^\circ$, $16,6^\circ$, $19,3^\circ$, $20,3^\circ$ y $22,1^\circ$. La presente invención también abarca cristales que tienen un espectro de difracción de rayos X del polvo que es sustancialmente igual al espectro de difracción de rayos X del polvo que se ha descrito anteriormente.

(3) Los cristales tienen bandas de absorción de infrarrojo significativas en un espectro IR (KBr) a 2945, 2812, 1678, 1627, 1448, 1377, 1173, 960 y 779 cm^{-1} . La presente invención también abarca cristales que tienen un espectro IR que es sustancialmente igual al espectro IR (KBr) descrito anteriormente.

(4) Los cristales exhiben un pico endotérmico cercano a aproximadamente $141,5^\circ\text{C}$ en un análisis térmico termogravimétrico diferencial (índice de aumento de la temperatura: 5°C/minuto).

(5) Los cristales exhiben un pico endotérmico cercano a aproximadamente $140,7^\circ\text{C}$ en la calorimetría de exploración diferencial (índice de aumento de temperatura: 5°C/minuto).

Los cristales de anhídrido de aripiprazol B tienen una baja higroscopicidad; y, por ejemplo, mantienen un contenido de agua del 0,4% o menos, y también del 0,1% o menos, después de 24 horas de acondicionamiento en un conjunto desecador a una temperatura de 60°C y una humedad del 100%. Se pueden utilizar los métodos conocidos para medir el contenido de agua, siempre y cuando se los utilice habitualmente para medir el contenido de agua de los cristales. Por ejemplo, se puede utilizar un método como el de Karl Fischer.

2. Método para Producir Partículas Finas de Cristales de Anhídrido de Aripiprazol B

Se pueden producir partículas finas de cristales de anhídrido de aripiprazol B, por ejemplo, de la siguiente manera.

El aripiprazol crudo utilizado en el método de producción de la presente invención se puede preparar siguiendo o de acuerdo con el método que se describe, por ejemplo, en el Ejemplo de Referencia 1 de la Bibliografía de Patente 3.

(a) Producción de Cristales de Solvato de Alcohol Inferior de Aripiprazol

El aripiprazol crudo obtenido es recrystalizado en un alcohol inferior a fin de obtener cristales de solvato de alcohol inferior de aripiprazol. Específicamente, el aripiprazol crudo se calienta y disuelve en un alcohol inferior y el producto resultante es posteriormente enfriado para precipitar los cristales, obteniendo así cristales de solvato de alcohol inferior de aripiprazol. La temperatura de calentamiento oscila, habitualmente, entre 50 °C y una temperatura cercana al punto de ebullición del alcohol inferior, y se prefiere, particularmente, disolver el aripiprazol crudo por reflujo del alcohol inferior. La temperatura de enfriamiento oscila, habitualmente, entre aproximadamente 0 y 20 °C, y con particular preferencia, entre aproximadamente 5 y 15 °C.

Como alcohol inferior, se utiliza metanol o etanol. Se prefiere el etanol, teniendo en cuenta la seguridad biológica después de la administración.

En esta etapa, para inhibir la producción de un hidrato de aripiprazol, el alcohol inferior utilizado es, preferentemente, un alcohol inferior que sustancialmente no contiene agua. La frase "sustancialmente no contiene agua" utilizado aquí significa que el contenido de agua es inferior al 10% en volumen, preferentemente, inferior al 5% en volumen, con mayor preferencia, inferior al 3% en volumen, con mayor preferencia aun, inferior al 2% en volumen, y con particular preferencia, inferior al 1% en volumen. En otras palabras, el contenido de alcohol inferior es del 90% en volumen o más, preferentemente, 95% en volumen o más, con mayor preferencia, 97% en volumen o más, con mayor preferencia aun, 98% en volumen o más, y con particular preferencia, 99% en volumen o más.

La recrystalización usando metanol como alcohol inferior habitualmente resulta en la preparación de un monometanolato de aripiprazol, mientras que la recrystalización usando etanol habitualmente resulta en la preparación de un hemietanolato (1/2 etanolato) de aripiprazol.

(b) Molienda en húmedo

El solvato de alcohol inferior de aripiprazol así obtenido se somete a molienda en húmedo, en forma de suspensión que contiene el alcohol inferior. La suspensión recristalizada, en la cual se dispersan los cristales de solvato de alcohol inferior de aripiprazol en el alcohol inferior, se puede someter a molienda en húmedo tal cual se encuentra; o la suspensión también se puede someter a molienda en húmedo aumentando o reduciendo la cantidad de alcohol inferior, de ser necesario.

A través de la molienda en húmedo anteriormente descrita, los cristales de solvato de alcohol inferior de aripiprazol se muelen en el alcohol inferior sin ser separados de la suspensión recristalizada. Por lo tanto, este método es ventajoso, ya que no sólo simplifica el procedimiento, sino que también puede convertir los cristales de solvato de alcohol inferior de aripiprazol en partículas finas, manteniendo al mismo tiempo una alta pureza.

Mediante la molienda en húmedo, los cristales de solvato de alcohol inferior de aripiprazol son procesados en partículas finas. El tamaño promedio de partícula en volumen después de la molienda es inferior a 50 μm , preferentemente, oscila entre 5 a 40 μm , con mayor preferencia, entre 10 a 30 μm , con mayor preferencia aun, entre 10 a 25 μm , y con particular preferencia, entre 15 a 20 μm .

El molino de tipo húmedo que se utiliza no está particularmente limitado. Los ejemplos incluyen agitadores de rotor-estator tales como molinos coloidales, molinos de cono, ULTRA-TURRAX (producido por IKA Japan K.K.), T.K. Auto Homomixer (producido por PRIMIX Corporation), T.K. Pipeline Homomixer (producido por PRIMIX Corporation), T.K. Filmix (producido por PRIMIX Corporation), T.K. Robomix (producido por PRIMIX Corporation), CLEARMIX (producido por M Technique Co., Ltd.), CLEAR SS5 (producido por M Technique Co., Ltd.), Cavitron (producido por Eurotech Ltd.), y Fine Flow Mill (producido por Pacific Machinery & Engineering Co., Ltd.); agitadores de medios tales como Viscomill (producido por Aimex Co., Ltd.), Apex Mill (producido por Kotobuki Industries Co., Ltd.), Star Mill (producido por Ashizawa Finetech Ltd.), DCP Superflow (producido por Nippon Eirich Co., Ltd.), MP Mill (producido por Inoue MFG., INC.), Spike Mill (producido por Inoue MFG., INC.), Mighty Mill (producido por Inoue MFG., INC.), y SC Mill (producido por Mitsui Mining Co., Ltd.); homogenizadores ultrasónicos; y similares.

Típicamente, se utiliza un CLEARMIX W-Motion (producido por M Technique Co., Ltd.) o similar para la circulación y trituración durante 10 a 40 minutos a una velocidad de rotor de 15.000 a 22.000 rpm y una velocidad de la malla de 15.000 a 20.000 rpm.

La temperatura durante la molienda en húmedo oscila, habitualmente, entre 5 y 60 °C, preferentemente, entre 15 y 25 °C. Cuando se produce calor durante la molienda, se puede utilizar convenientemente un medio refrigerante, tal como agua helada o similar, para el enfriamiento, de modo tal que la temperatura de la suspensión se encuentre dentro de los rangos anteriormente descritos.

El tamaño promedio de partícula en volumen se mide utilizando un analizador de distribución del tamaño de partícula por dispersión/difracción láser. Por ejemplo, se emplean el LMS-2000e producido por Seishin Enterprise Co., Ltd., el SALD-2200 producido por Shimadzu Corporation, y similares.

(c) Tratamiento de los cristales mediante calentamiento

La dispersión (líquido o suspensión que se hace circular) de los cristales molidos en húmedo se somete a una separación sólido-líquido para obtener cristales; y se calientan los cristales, obteniendo así partículas finas de cristales de anhídrido de aripiprazol B. Se puede utilizar un método de separación común, tal como filtración, como método de separación sólido-líquido. La temperatura del tratamiento de calentamiento (secado) se puede seleccionar entre el rango que oscila cercana al punto de ebullición del alcohol inferior (metanol o etanol) y aproximadamente 125 °C. Típicamente, cuando se utiliza etanol como alcohol inferior, la temperatura oscila, habitualmente, entre 78 y 125 °C, y preferentemente, entre 79 y 120 °C. El tiempo de calentamiento oscila, habitualmente, entre 10 y 50 horas.

A través de los métodos conocidos hasta el momento para producir partículas finas de cristales de anhídrido de aripiprazol B (ver Bibliografía de Patente 3), los cristales de hidrato de aripiprazol A que fueron molidos primero se calientan a una temperatura relativamente alta (90 a 125 °C) para producir partículas finas de cristales de anhídrido de aripiprazol B. Sin embargo, a través del uso del método de la presente invención, el calentamiento se puede efectuar a una temperatura relativamente moderada, porque se utiliza un solvato de alcohol inferior de aripiprazol que contiene un alcohol inferior cuya temperatura de ebullición es inferior a la del agua. Por ejemplo, cuando se calienta un hemietanolato de aripiprazol, la temperatura de calentamiento oscila, habitualmente, entre aproximadamente 78 y 85 °C, más específicamente, entre aproximadamente 79 y 82 °C y particularmente aproximadamente 80 °C.

Las partículas finas de los cristales después del tratamiento mediante calentamiento (secado) son las partículas finas de cristales de anhídrido de aripiprazol B, y su tamaño

promedio de partícula en volumen es equivalente al de las partículas finas del solvato de alcohol inferior de aripiprazol molidas en húmedo. El tamaño promedio de partícula en volumen es, habitualmente, inferior a 50 μm , preferentemente, entre 5 y 40 μm , con mayor preferencia, entre 10 y 30 μm , con mayor preferencia aun, entre 10 y 25 μm , y con particular preferencia, entre 15 y 20 μm .

Las partículas finas de los cristales después del tratamiento mediante calentamiento (secado) son las partículas finas de cristales de anhídrido de aripiprazol B. Estas partículas poseen las propiedades fisicoquímicas (1) a (5) que se han descrito anteriormente y también tienen una baja higroscopicidad; específicamente, el contenido de agua después de 24 horas de acondicionamiento en un desecador regulado a una temperatura de 60 °C y una humedad del 100% es del 0,4% o menos, también del 0,2% o menos, y también del 0,1% o menos.

3. Composición farmacéutica

Las partículas finas de cristales de anhídrido de aripiprazol B producidas a través del método de la presente invención se preparan en composiciones farmacéuticas junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

Los ejemplos de portadores farmacéuticamente aceptables incluyen diluyentes, excipientes y similares, tales como cargas, diluyentes, aglutinantes, agentes humectantes, agentes desintegrantes, tensoactivos y lubricantes.

La composición farmacéutica de la presente invención puede tener la forma de dosificación de una preparación medicinal general. Los ejemplos incluyen comprimidos, comprimidos de fusión instantánea, píldoras, polvos, líquidos, suspensiones, emulsiones, gránulos, cápsulas, supositorios, inyecciones (líquidos, suspensiones y similares), y similares.

Específicamente, se puede preparar la composición farmacéutica que comprende partículas finas de cristales de anhídrido de aripiprazol B, que se divulga en la Bibliografía de Patente 3.

Ejemplos

A continuación, se describe la presente invención detalladamente con referencia a un ejemplo de referencia y a ejemplos. Sin embargo, la presente invención no se limita a ellos.

Ejemplo de Referencia 1

Se disuelve carbonato de potasio (8,39 g) en agua (140 mL), y luego se le agregan 7-(4-clorobutoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo (19,4 g) y monoclóhidrato de 1-(2,3-diclorofenil)piperazina (16,2 g). La mezcla se deja en reflujo bajo agitación durante aproximadamente 3 horas. Después de la reacción, la mezcla resultante se enfría y los cristales precipitados se filtran. Los cristales se disuelven en acetato de etilo (350 mL) y se destilan aproximadamente 210 mL de azeótropo de acetato de etilo/agua bajo reflujo. La solución restante se enfría y los cristales precipitados se filtran. Los cristales así obtenidos se secan a 60 °C durante 14 horas, y se obtienen de este modo 20,4 g de aripiprazol crudo (rendimiento: 74,2%).

Ejemplo 1

El Aripiprazol crudo (50 g) obtenido del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 1 se disuelve en 1000 mL (cantidad multiplicada por 20) de etanol anhidro (concentración: 99,5%) mediante calentamiento y agitación. Después de la disolución, la mezcla resultante se enfría a 10 °C para precipitar los cristales. Un líquido en suspensión que contiene el hemietanolato resultante (tamaño promedio de partícula en volumen de 100 µm a 200 µm) se somete a molienda en húmedo. Como molino húmedo, se utiliza un CLEARMIX W-Motion producido por M Technique Co., Ltd. La mezcla líquida se hace circular y se muele a una velocidad del rotor de 19.800 rpm y una velocidad de malla de 17.800 rpm durante 30 minutos. El tamaño promedio de partícula en volumen de los cristales llega a entre 15 µm a 20 µm en 5 minutos. Posteriormente, el líquido que se hace circular (dispersión de cristales) se somete a una separación sólido-líquido y los cristales así obtenidos se secan mediante calentamiento a 80 °C durante 40 horas, y de este modo se obtienen partículas finas de cristales de anhídrido de aripiprazol B. El rendimiento fue 40 g (rendimiento: 90%). El tamaño promedio de partícula en volumen oscila entre 15 y 20 µm.

Las partículas finas así obtenidas de cristales de anhídrido de aripiprazol B no exhiben una higroscopicidad del 4% o más, incluso después de dejarlas reposar durante 24 en un desecador regulado a una temperatura de 60 °C y una humedad del 100% (ver Tabla 1).

Tabla 1

Muestra	Contenido de agua (%) al inicio	Contenido de agua (%) después de 24 horas
Ejemplo 1	0,11	0,10

De esta manera, se obtienen partículas finas deseadas de cristales de anhídrido de aripiprazol B de alta pureza bajo condiciones más moderadas en un procedimiento corto, utilizando el método anteriormente descrito.

Ejemplo 2

Aripiprazol crudo (50 g) obtenido del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 1 se disuelve en 1000 mL (cantidad multiplicada por 20) de etanol anhidro (concentración: 99,5%) mediante calentamiento y agitación. Después de la disolución, la mezcla resultante se enfría a 10 °C para precipitar los cristales. Un líquido en suspensión que contiene el hemietanolato resultante (tamaño promedio de partícula en volumen de 100 µm a 200 µm) se somete a molienda en húmedo utilizando un CLEARMIX Single Motion producido por M Technique Co., Ltd. La mezcla líquida se hace circular y se muele a una velocidad de rotor de 19.800 rpm durante 30 minutos. El tamaño promedio de partícula en volumen llega a entre 15 µm y 20 µm en 30 minutos. Posteriormente, el líquido que se hace circular (dispersión de cristales) se somete a una separación sólido-líquido y los cristales así obtenidos se secan mediante calentamiento a 80 °C durante 40 horas, y de este modo se obtienen partículas finas de cristales de anhídrido de aripiprazol B. El rendimiento fue 40 g (rendimiento: 90%). El tamaño promedio de partícula en volumen oscila entre 15 y 20 µm.

El contenido de agua de los cristales obtenidos fue del 0,01%. El contenido de agua después de 24 horas de acondicionamiento en un desecador regulado a una temperatura de 60 °C y una humedad del 100% fue del 0,01% o menos.

Ejemplo 3

Aripiprazol crudo (7 g) se calienta y se agita en 560 mL (cantidad multiplicada por 80) de metanol en un matraz mediante calentamiento y agitación. Se agrega metanol hasta que se disuelve el aripiprazol crudo. Se confirma la disolución completa en la cantidad final de 700 mL (cantidad multiplicada por 100). Posteriormente, la mezcla resultante se enfría a 10 °C para precipitar los cristales. Un líquido en suspensión que contiene el monometanolato resultante se transfiere a un vaso de precipitados (“beaker”) y se somete a molienda en

húmedo utilizando un homogenizador. Como homogenizador, se utiliza un T.K. Robomix producido por PRIMIX Corporation. El líquido en suspensión se muele a una velocidad del rotor de 12.000 rpm durante 1 hora. En ese momento, el vaso de precipitados se enfría externamente con agua helada debido a la generación de calor. El tamaño promedio de partícula en volumen de los cristales después de la molienda oscila entre 15 μm y 26 μm en 30 minutos. El líquido en suspensión así obtenido (dispersión de cristales) se somete a una separación sólido-líquido, y los cristales se secan mediante calentamiento a 80 °C durante 40 horas, obteniendo así partículas finas de cristales de anhídrido de aripiprazol B. El rendimiento fue 6,11 g (rendimiento: 87,3%). El tamaño promedio de partícula en volumen de los cristales oscila entre 15 μm y 22 μm .

El contenido de agua de los cristales obtenidos fue del 0,08%. El contenido de agua de los cristales después de 24 horas de acondicionamiento en un desecador regulado a una temperatura de 60 °C y una humedad del 100% fue del 0,17%.

Todas las referencias citadas en la presente se incorporan a la presente como referencia.

REIVINDICACIONES

[Reivindicación 1]

Un método para producir partículas finas de cristales de anhídrido de aripiprazol B, el método comprende las etapas de:

- (a) calentar y disolver aripiprazol crudo en un alcohol inferior, y posteriormente enfriar la mezcla resultante para precipitar los cristales para obtener cristales de solvato de alcohol inferior de aripiprazol;
- (b) someter los cristales de solvato de alcohol inferior de aripiprazol a molienda en húmedo en forma de suspensión que contiene el alcohol inferior; y
- (c) someter la dispersión de los cristales molidos en húmedo a separación sólido-líquido para obtener los cristales, y calentar los cristales.

[Reivindicación 2]

El método de producción de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el tamaño promedio de partícula en volumen de las partículas finas obtenidas de cristales de anhídrido de aripiprazol B es inferior a 50 μm .

[Reivindicación 3]

El método de producción de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde el alcohol inferior es metanol o etanol.

[Reivindicación 4]

El método de producción de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el alcohol inferior es etanol.

[Reivindicación 5]

El método de producción de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el alcohol inferior sustancialmente no contiene agua.

[Reivindicación 6]

El método de producción de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el contenido de agua en el alcohol inferior es inferior al 10% en volumen.

[Reivindicación 7]

El método de producción de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el tamaño de partícula promedio en volumen de los cristales molidos en húmedo de la etapa (b) es inferior a 50 μm .

[Reivindicación 8]

El método de producción de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el tamaño promedio de partícula en volumen de los cristales molidos en húmedo de la etapa (b) oscila entre 15 y 20 μm .

[Reivindicación 9]

El método de producción de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la temperatura de calentamiento de la etapa (c) se encuentra en el rango que oscila entre cerca del punto de ebullición del alcohol inferior a aproximadamente 125 °C.

[Reivindicación 10]

El método de producción de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el alcohol inferior es etanol y la temperatura de calentamiento de la etapa (c) oscila entre aproximadamente 78 y 125 °C.

RESUMEN

La presente invención proporciona un método novedoso para producir partículas finas de cristales de anhídrido de aripiprazol B. El método para producir partículas finas de cristales de anhídrido de aripiprazol B comprende las etapas de:

- (1) calentar y disolver aripiprazol crudo en un alcohol inferior, y posteriormente enfriar la mezcla resultante para precipitar los cristales para obtener cristales de solvato de alcohol inferior de aripiprazol;
- (2) someter los cristales de solvato de alcohol inferior de aripiprazol a molienda en húmedo en forma de suspensión que contiene el alcohol inferior; y
- (3) someter la dispersión de los cristales molidos en húmedo a separación sólido-líquido para obtener los cristales, y calentar los cristales.

CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, B - COLOMBIA

179

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

domiciliado (s)/en/of 9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome,

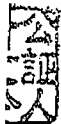
Chiyoda-ku, Tokyo 1018535, Japan.

por el presente nombramos a LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555, DANIEL PEÑA, tpa. 65620 y GERMAN MARIN, tpa. 64239, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos;

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555, DANIEL PEÑA, tpa. 65620 and GERMAN MARIN, tpa. 64239, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the



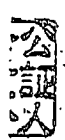
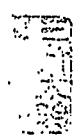
b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiales.

consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

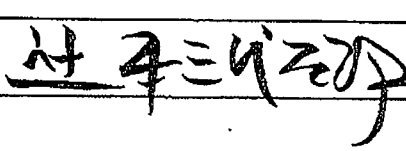
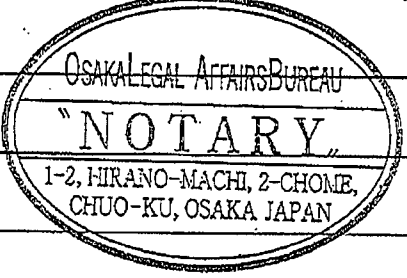
Dado y firmado hoy/Given and signed this 26th of June, 2009
en/in Japan
por/by Yoshio SAMEZAWA, Director of Intellectual Property Department

Firma

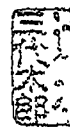
Signature



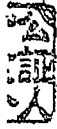
証人

登簿平成 21 年第 387 号
当公証人は次の認証をする。
大塚製薬株式会社
知的財産部部長 鮫澤由夫
上記の者は代理人 三枝英二により
当公証人の面前でこの証書の署名を自認した。
上記の会社は日本国東京都千代田区神田司町 2
丁目 9 番地に所在し日本の法律に基づいて設立
された会社であることを東京法務局発行の証明
書によって相違ないことが認められるものであ
る。
平成 21 年 6 月 26 日当公証人役場において
大阪市中央区平野町 2 丁目 1 番 2 号 (沢の鶴内)
大阪法務局所属
公証人  


大阪法務局所属 公証人役場



大藏經藏書人姓名



Registration No. 387-2009

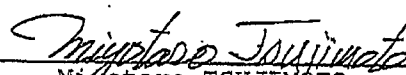
CERTIFICATE

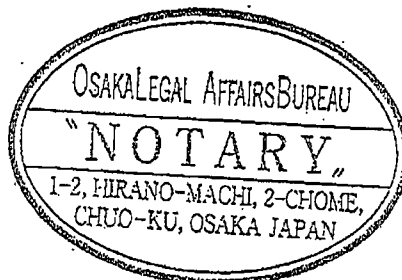
I, the undersigned, hereby certify :

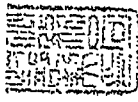
that Eiji SAEGUSA, a proxy for Yoshio SAMEZAWA, Director of Intellectual Property Department of OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., has stated in my presence that Eiji SAEGUSA has acknowledged as true the signature of Yoshio SAMEZAWA on the attached REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY.

that the abovementioned company is a corporation located at 9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 1018535, Japan; and was established under the laws of Japan ; as verified by the certificate issued by Tokyo District Legal Affairs Bureau.

Dated on this 26th day of June, 2009


Miyotaro TSUJIMOTO
Notary
Osaka Legal Affairs Bureau





総 第 2833 号

証 明

大阪法務局所属公証人

辻本 三代太郎

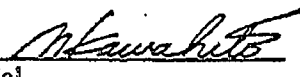
平成 21 年 6 月 26 日付

平成 21 年 登簿 第 387 号

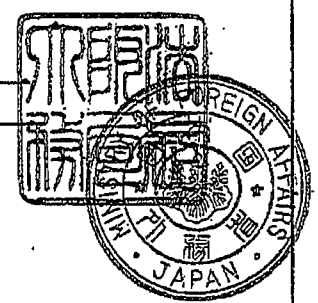
この認証の付与は、在職中の公証人が
その権限に基づいてしたものであり、
かつ、その押印は、真実のものであること
を証明する。

For legalization by the foreign consul in Japan,
this is to certify that the Seal affixed hereto
is genuine.
Osaka, JUN. 26 2009

平成 21 年 6 月 26 日 日


Official
Ministry of Foreign Affairs.....
(Consular Service Division)

大阪法務局長 白石 研二



CERTIFICATE

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

Date JUN. 26. 2009

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

016576

Jose Diaz
Cuya firma aparece en el
documento de semperna
las funciones indicadas.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2009 INGO -3 A 10-12

OFICINA DE LEGALIZACIONES
CUCUTA D.C.

EMBAJADA DE COLOMBIA - SECCION CONSULAR

Tokio, Japón, JUNIO 30, 2009

No. 173

El encargado de las funciones consulares de Colombia

CERTIFICA:

Que el (a) Señor(a) NORIKO KAWAHITO, quien autoriza el presente documento, es la persona legalmente facultada para representar en la fecha señalada al (a la) MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, JAPON y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son las que usa y acostumbra para sus actos oficiales.

El Encargado de Funciones Consulares no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

Firma del Encargado de Funciones Consulares

JOSE FRANCISCO DIAZ VELAZQUEZ

Segundo Secretario

Encargado de Funciones Consulares

Derechos: US\$30.00

25

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 08.04/09b realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia, registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento mediante el cual OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., domiciliada en 9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokio 1018535, Japón, otorga derechos de representación y poder a los Doctores Luz Clemencia de Páez, 23555; Daniel Peña, tpa. 65620 y Germán Marín, tpa. 64239, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia.

Dado y firmado el 26 de junio de 2009 en Japón por Yoshio SAMEZAWA, Director del Departamento de Propiedad Intelectual.

Firma Firma Ilegible

Registro No. 387 - 2009

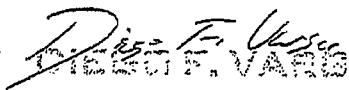
CERTIFICADO

Yo, el suscrito, por el presente certifico:

que el señor Eiji SAEGUSA, apoderado de Yoshio SAMEZAWA, Director del Departamento de Propiedad Intelectual de OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., ha declarado en mi presencia que Eiji SEAGUSA ha reconocido como verdadera la firma del señor Yoshio SAMEWAZA en el adjunto documento de Representación y Poder.

que la anterior compañía es una sociedad domiciliada en 9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokio 1018535, Japón; y que fue constituida de conformidad con las leyes de Japón; como lo constata el certificado expedido por la Oficina de Asuntos Legales de Tokio.

Fechado hoy 26 de junio de 2009


DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

26

Firma ilegible
Miyotaro TSUJIMOTO
Notario
Oficina de Asuntos Legales de Osaka

Sello: Oficina de Asuntos Legales de Osaka
NOTARIO
1-2 HIRANO-MACHI, 2-CHOME,
CHUO-KU, OSAKA, JAPÓN

TEXTO EN JAPONÉS

CERTIFICADO

El presente es para certificar que el Certificado Notarial anexo fue suscrito por un Notario debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón y que el sello oficial que aparece en el mismo es auténtico.

Fecha JUN.-26.2009

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Osaka

Se anexa certificación No.173 expedida por la Sección Consular de la Embajada de Colombia en Tokio, Japón con fecha del 30 de junio de 2009 en donde se certifica la firma anterior del señor NORIKO KAWAHITO como funcionario del Ministerio de Relaciones Exteriores, Japón, así como el sello que aparece en el documento anexo. Certificación firmada por José Francisco Díaz Ulloa, Segundo Secretario de las Funciones Consulares. Pagados los Derechos Consulares.

Legalización de la firma anterior por parte del Jefe de Legalizaciones en Bogotá D.C. del Ministerio de Relaciones Exteriores con número 016576 con fecha del 3 de agosto de 2004.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

DVZ\DVZ\ID-155360\WPCL002H\COLO 14055-841-003-5

Dña. F. V. V.
Dña. F. V. V.
TRADUCCION E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE Asume
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

2009 AGO 11 A 9 27

019140

JEFE DE LEGALIZACIONES *
BOGOTA D.C.

DICHO URGENTE
Cuya firma aparece en el
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
RECIBO LEGALIZACION 3/3
No. 981183746596.

|CAVELIER**374**

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
 CARRERA 4a N° 72-35
 BOGOTÁ, 8 – COLOMBIA

CESION**ASSIGNMENT**

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)	I (we), the undersigned
	Please see the attached sheet.
domiciliado(s) en	of
	Please see the attached sheet.
declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es)	state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:
de la invención: METODO PARA PRODUCIR	METHOD FOR PRODUCING FINE PARTICLES OF
PARTICULAS FINAS DE CRISTALES DE	ARIPIRAZOLE ANHYDRIDE CRYSTALS B
ANHIDRIDO DE ARIPIRAZOL B	
declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos), sin	state as well, that assign, without reservations or limitations in favour
limitación, a favor de la sociedad	of OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.
constituida y existente de conformidad con las leyes de	a corporation constituted and existing in conformity with the laws of
	Japan
domiciliada en	domiciled in
	9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 1018535, Japan
todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada	all rights inherent to said invention and that the above mentioned
Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de	company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding
invención correspondiente en la República de Colombia.	patent invention, in the Republic of Colombia

Dado y firmado hoy/Given and signed this January 13, 2014en/in Osaka, Japanpor/by Please see the attached sheet.

Firma/Signature

Please see the attached sheet.

The undersigned

- 1) Takuji BANDO,
- 2) Katsuhiko YANO,
- 3) Makoto FUKANA, and
- 4) Satoshi AOKI

Domiciled in

1)-4) c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.,
1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 5410045, Japan

Singed

Takuji Bando
Takuji BANDO

Katsuhiko Yano
Katsuhiko YANO

M. Fukana
Makoto FUKANA

Satoshi Aoki
Satoshi AOKI

29

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



RECIBO DE CAJA

No. 14 - 005685

Bogotá D.C., Enero 20 de 2014 - 12:27:06

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	651470805	20/01/2014	12.736.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
				\$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-014581- -00000-0000

Fecha: 2014-01-24 17:17:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCREACI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 30

0010: 124055-841-034-0

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.slc.gov.co e-mail: info@slc.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Enero 20 de 2014 - 12:27:10

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD FASE NACIONAL PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 215/022	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.	
(30) Prioridad	(31) Prioridad 61/502,417	(32) Fecha 2011/06/29	(33) País US
		(72) Inventor(es) TAKUJI BANDO Y OTROS	
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 2014/01/29		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 2013/01/03
	Fecha de presentación de la solicitud: 2012/06/29		N° publicación: Wo 2013/002420 a1
	No. de solicitud PCT/jp2012/067258		
(54) Titulo: MÉTODO PARA PRODUCIR PARTÍCULAS FINAS DE CRISTALES DE ANHÍDRIDO DE ARIPIPAZOL B			

Resumen:

La presente invención proporciona un método novedoso para producir partículas finas de cristales de anhídrido de aripiprazol B. El método para producir partículas finas de cristales de anhídrido de aripiprazol B comprende las etapas de:

(1) calentar y disolver aripiprazol crudo en un alcohol inferior, y posteriormente enfriar la mezcla resultante para precipitar los cristales para obtener cristales de solvato de alcohol inferior de aripiprazol;

(2) someter los cristales de solvato de alcohol inferior de aripiprazol a molienda en húmedo en forma de suspensión que contiene el alcohol inferior; y

(3) someter la dispersión de los cristales molidos en húmedo a separación sólido-líquido para obtener los cristales, y calentar los cristales.



No. 14-014581- -00000-0000

Fecha: 2014-01-24 17:17:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCREACI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 30

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILI

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de Identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

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

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐