

FORMULARIO ÚNICO DE OPOSICIÓN

①

OPOSICIÓN A:

- | | |
|--|--|
| ☒ Patente de Invención. | ☐ Marca Colectiva. |
| ☐ Patente de Modelo de Utilidad. | ☐ Marca de Certificación. |
| ☐ Diseño Industrial. | ☐ Lema Comercial. |
| ☐ Esquema de Trazado para Circuitos Integrados. | |
| ☐ Marcas de Productos o Servicios. | |

②

SOLICITUD
PUBLICADA

Número del expediente: 04-032.599
Solicitante: WARNER- LAMBERT COMPANY
Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ
Título de la nueva creación o denominación del signo: "NUEVAS FORMAS
CRISTALINAS ANHIDAS DE LA GABAPENTINA"
Gaceta: 557

③ OPOSICIÓN PRESENTADA POR:

SOLICITANTE	Nombre: PROCAPS S.A.	IDENTIFICACIÓN	
	Dirección: CALLE 80 No. 78b-201	C.C. ☐	NIT ☒
	Nacionalidad o Domicilio: COLOMBIA	C.E. ☐	Otro ☐
	Lugar de Constitución: BARRANQUILLA	Cual _____	
	Teléfono: 371 99 00 Fax: 373 08 18	Número 890.106.527-5	
	E-mail: _____		
REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: REINALDO PINILLA MORENO	IDENTIFICACIÓN	
	Dirección: TRANVERSAL 13 A 119-95 OFICINA: 104	C.C. ☒	NIT ☐
	Teléfono: 213 12 13 Fax: 612 19 79	C.E. ☐	Otro ☐
	E-mail: negocios@optimum-co.com	Cual _____	
		Número 80425609 TP 91563	

④ FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN:

Art. 14, 16, 18, 20 y 30 de la Decisión 486 de la CAN
Causa: No cumple con los requisitos de patentabilidad.

Signo opositor: _____

Justificación: _____

La presente solicitud no cumple con los requisitos de patentabilidad dado que lo
revelado, ya se encontraba en el estado de la técnica o es posible derivarlo de la
misma tal y como se demostrará en el capítulo "Fundamento de Hechos".

5 Comprobante de pago No. _____

Fecha _____

80

6 ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Pruebas de los fundamentos de la oposición.
- ☒ Documentos que acrediten el legítimo interés, si fuere el caso.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

7

NOMBRE: REINALDO PINILLA MORENO

FIRMA: *Reinaldo Pinilla Moreno*

C.C. 80425609

TP. 91563 CSJ

COMPARECENCIA PERSONAL Y AUTENTICACION DE FIRMA²

El Notario Treinta y Nueve (39) de Bogotá, da fe que el anterior escrito dirigido a: Comité de Indecis y Control

fue presentado personalmente por:

Reinaldo Pinilla Moreno

quien exhibió la C.C. No. 80425609 de Bogotá

y T.P. No. 91563 y manifestó que la firma y huella que aparecen en el presente documento son suyas, y que acepta el contenido del mismo.



FIRMA
23 ENE 2006
MIGUEL ARTURO LINERO DE CAMBIL
NOTARIO



Reinaldo Pinilla Moreno
CC 80.425.609





Señora Jefe,

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia : Expediente N° 04 032.599

Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada
"NUEVAS FORMAS CRISTALINAS ANHIDRAS DE LA
GABAPENTINA".

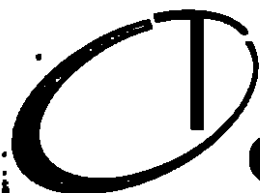
Solicitante : WARNER LAMBERT COMPANY.

Opositora : PROCAPS S.A.

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial.

N° 557 del 31 de Octubre de 2005

Yo, **REINALDO PINILLA MORENO**, abogado con tarjeta profesional N° 91563 del consejo superior de la judicatura, en mi condición de apoderado de la sociedad **PROCAPS S.A.** conformada bajo las leyes de la República de Colombia y domiciliada en la ciudad de Barranquilla, Colombia, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, presento oposición a la concesión del registro de la patente de Invención titulada "NUEVAS FORMAS CRISTALINAS ANHIDRAS DE LA GABAPENTINA", solicitada por **WARNER LAMBERT COMPANY.**, y pido a Usted declarar fundada esta oposición y en consecuencia negar el registro de la patente solicitada.



1. INTERÉS PARA ACTUAR

Conforme a lo dispuesto en el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000 de la CAN, estando dentro del término estipulado por la ley, manifiesto el legítimo interés de nuestra representada debido a que la solicitud pretendida no cumple con los requisitos dispuestos en la ley como se analizará más adelante y de ser concedida atentaría directamente a la comercialización que pretende mi representada, en materia de gabapentina en particular. Por lo tanto, solicito respetuosamente a ese Despacho se sirva tener en cuenta la presente oposición dentro del trámite administrativo que se surte en esta Superintendencia.

2. FUNDAMENTOS DE HECHOS

2.1. La solicitud objeto de la presente fue presentada el 6 de abril de 2004, reivindicando prioridad bajo las solicitudes US20010328375P 2001-10-09; y, US20020256155 2002-09-25, y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 557 del 31 de octubre de 2005, página 436 N° publicación 697, cuya publicación internacional corresponde a la WO03031391 del 2003-04-17.

2.2. La solicitud colombiana 04 032.599 objeto de la presente oposición, se refiere a Forma A y Forma B cristalina deshidratada de gabapentina y a su proceso para la preparación que comprende (a) deshidratar de gabapentina monohidrato para formar la Forma A cristalina deshidratada de gabapentina y (b) dejar que la forma A deshidratada repose a temperatura ambiente para formar la Forma B cristalina deshidratada de gabapentina; donde el paso de deshidratación (a) se lleva a cabo

aplicando un vacío, un desecante o calor; donde se deshidrata la gabapentina monohidrato en un ambiente en el cual la actividad hídrica se mantiene por debajo de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 0,9; donde se aplica calor a una temperatura ambiente de entre aproximadamente 50 y aproximadamente 175°C; donde se deja que la forma A deshidratada repose en atmósfera inerte o en un envase sellado; donde en el cual se prepara gabapentina monohidrato mediante los siguientes pasos, que comprenden (a) suspender gabapentina en un solvente o mezcla de solventes con una actividad hídrica de más de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 0,9; y, se debe (b) cristalizar y recoger gabapentina monohidrato en un filtro.

2.1. El artículo 14 de la Decisión 486 de la CAN consagra lo siguiente: *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*. Así las cosas, las invenciones objeto de patente deben ser nuevas y tener nivel inventivo. Bien, pues antes de la fecha de prioridad de esta solicitud se encuentran los siguientes documentos que la patentabilidad de la presente solicitud:

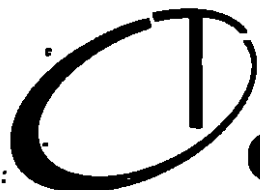
- D1: ES2061774, 1994-12-16.
- D2: WO9828255, 1998-07-02

2.2. Ahora bien, el documento D1 revela una forma cristalina de pentá gamma amino ácido butírico y un nuevo proceso para preparación a pequeña y gran escala del compuesto anticonvulsivo en un alto grado de pureza, donde este nuevo hidrato se produce por un proceso efectivo el cual provee un paso adicional de purificación. Dicha preparación de monohidrato de gabapentina se ilustra en los ejemplos de



este documento D1, donde particularmente según el ejemplo 3, para un aislamiento a gran escala de ácido 1 (aminometil) - ciclohexanoacético anhidro a partir de monohidrato de gabapentina (hidrato de ácido (1 - aminometil) - ciclohexanoacético (1:1)). La suspensión de 179 kg de monohidrato de ácido (1-aminometil) ciclohexanoacético y 1266 kg de metanol anhidro se calienta hasta 60°C para dar una disolución completa. La disolución se diluye con 1266 kg de 2-propanol anhidro y la disolución se enfría hasta de 20°C a 25°C durante dos horas y después se enfría hasta de -8°C a -10°C durante veinte horas. Las suspensión resultantes se centrifuga y el precipitado se seca a vacío a 35°C durante cuarenta y ocho horas para dar 145 kg de ácido 1-(aminometil)- ciclohexanoacético blanco cristalino. Según los datos analíticos de este ejemplo 3, las proporciones obtenidas son: HPLC: 100,6% p/p frente a un patrón analítico seco; H₂O: 0,09%; CH₃OH: 0,01%; (CH₃)₂CHOH: 0,01%; Cl⁻: 22 ppm; Punto de fusión: 161,7-162,6°C (desc.). En dicho documento D1 también se revelan los datos (columna 2, línea 5 en adelante) de difracción de rayos X del monohidrato de gabapentina obtenido.

2.3. Por su parte, el documento D2, revela un procedimiento de conversión de clorhidrato de gabapentina prácticamente exento de sales inorgánicas en gabapentina de forma II. Este procedimiento comprende las siguientes etapas: (1) obtención de clorhidrato de gabapentina prácticamente exento de sales inorgánicas; (2) mezcla de una solución de dicho clorhidrato de gabapentina con una amina adicional en un primer disolvente, de forma que se obtenga un precipitado que comprenda gabapentina y luego (3) recuperación de la gabapentina de forma II a partir de dicho precipitado. Según se afirma en dicho documento D2, la gabapentina precipitada es una nueva forma polimorfa de gabapentina, que tiene una estructura cristalina que se caracteriza por nuevos conjuntos de crestas en el diagrama de difracción de los rayos x de la polvora y en el espectro de FTIR. Según



este documento D2, este nuevo polimorfo de gabapentina se caracteriza como gabapentina de forma III. De igual forma se describe que la etapa de recuperación puede comprender, por ejemplo, uno o dos procedimientos alternativos, que consisten en poner en suspensión la gabapentina de forma II en metanol y luego filtrar la suspensión para obtener gabapentina de forma II o solubilizar la gabapentina de forma III el metanol calentando por el flujo y luego enfriar la solución para obtener gabapentina de forma II por cristalización. Particularmente a partir de la página 7, línea 26 se definen métodos alternativos para la conversión de gabapentina precipitada a gabapentina de Forma II. Igualmente, en el capítulo reivindicatorio de este documento D2, se evidencia la difracción de rayos para las formas cristalinas obtenidas.

2.4. Así las cosas, al verificar el contenido de los documentos anteriores D1 y D2 sepradamente y en combinación, obviamente es posible deducir las Formas cristalinas deshidratadas de gabapentina y su proceso de preparación según el presente documento objeto de oposición. Según los documentos D1 y D2 se revelan formas de preparación de gabapentina sobre los cuales es posible deducir el hecho de (a) deshidratar de gabapentina monohidrato para formar la Forma A cristalina deshidratada de gabapentina y (b) dejar que la forma A deshidratada repose a temperatura ambiente para formar la Forma B cristalina deshidratada de gabapentina. Igualmente a partir de dichos documentos es posible deducir que el paso de deshidratación (a) se lleva a cabo aplicando un vacío (véase documento D2, resumen y página 7, línea 32 a 33), un desecante o calor. Igualmente a partir del ejemplo 3 del documento D1 y lo descrito a partir del resumen y lo definido en la página 7 del documento D2, particularmente en la línea 29 en adelante, es posible deducir el hecho de preparar gabapentina monohidrato mediante el proceso que

comprende (a) suspender gabapentina en un solvente (b) cristalizar y recoger gabapentina monohidrato en un filtro.

2.5. Por lo tanto, visto lo anterior, para una persona versada en la materia al relacionar lo referido en el documento D1 en combinación con el documento D2 en conjunto puede llegar a las formas cristalinas reivindicadas y al proceso de manufactura según lo pretendido en la presente solicitud objeto de oposición, de manera que a los ojos de los documentos D1 y D2, la presente solicitud carece de altura o nivel inventivo.

2.6. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana 04 032.599 no puede pretender un monopolio por patente toda vez que lo que pretende no cumple con los requisitos necesarios para su protección.

2.7. Que por consiguiente, respecto a la solicitud pretendida se tiene que **CARECE DE ALTURA INVENTIVA**. Según la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 18.- *"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica."* A la fecha de prioridad, 2001-10-09, a partir de los documentos D1 y D2 en combinación, es posible deducir la a las formas cristalinas reivindicadas y al proceso de manufactura según lo definido en las reivindicaciones de la presente solicitud.

2.8. Dado lo anterior, es posible deducir que la solicitud y lo reivindicado no es objeto de patentabilidad pues es contrario a lo que dicta la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- *"Los Países Miembros otorgan"*



patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial". La solicitud pretendida no cumple con los requisitos de patentabilidad.

2.9. Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada la presente oposición y negar el registro Patente de invención denominada "NUEVAS FORMAS CRISTALINAS ANHIDRAS DE LA GABAPENTINA", solicitada por WARNER LAMBERT COMPANY, solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 557.

3. PRUEBAS

De conformidad con lo dispuesto por las normas vigentes, solicito a usted tener como prueba en este asunto los siguientes:

- D1: ES2061774, 1994-12-16.
- D2: WO9828255, 1998-07-02

4. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta observación en las normas legales siguientes:

- 4.1. Numeral 1 del artículo 586 del Código de Comercio.
- 4.2. Artículo 42 de la Decisión 486 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena.



ptimum

10
88
Derecho de la Competencia, Propiedad
Industrial y Comercio Exterior

4.3. En las demás normas concordantes.

5. ANEXOS

Para los efectos correspondientes anexo al presente escrito los siguientes documentos:

- D1: ES2061774, 1994-12-16.
- D2: WO9828255, 1998-07-02

6. NOTIFICACIONES

Para efectos de notificaciones que por disposición del artículo 50 del Decreto 01 de 1984 debe hacer su Despacho, informo que mi representada y la suscrita recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mis oficinas situadas en la Transversal 13ª N° 119-95, Of. 104 de esta ciudad de Bogotá.

Señor Superintendente,


REINALDO PINILLA MORENO

C.C. 80'425.609 de Bogotá

T.P.A. 91563 del C.S. de la J.

Transversal 13ª N° 119-95, Of. 104 Tel. (571) 2 13 12 13 - 6 20 50 21 - Fax. (571) 6 12 19 79

Email: negocios@optimum-co.com - www.optimum-co.com

Bogotá Colombia



PODER ESPECIAL

89

Yo, **WALTER TANAKA TATEKAWA**, mayor de edad y vecino de la ciudad de Barranquilla (Colombia), identificado como aparece al pie de mi firma, quien en el presente documento actúa en calidad de Representante Legal de la sociedad **PROCAPS S.A.** sociedad legalmente constituida y domiciliada en la ciudad de Barranquilla (Colombia), por el presente documento otorgo a **REINALDO PINILLA MORENO**, abogado titulado, identificado como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 91563 expedida por el Consejo Superior de la Judicatura, poder especial, amplio y suficiente, para formular oposiciones u observaciones a la solicitud de patente No. 04 032.599, de título: "NUEVAS FORMAS CRISTALINAS ANHIDRAS DE LA GABAPENTINA", publicada en la gaceta No. 557 del 31 de Octubre de 2005.

Nuestro apoderado queda facultado, de manera expresa, para realizar todo tipo de actos necesarios para llevar a cabo el trámite de la oposición, incluyendo, sin limitación, preparar y presentar solicitudes, hacer declaraciones, pagar tasas, contribuciones e impuestos, recabar los títulos o certificados. Asimismo quedan autorizados para impugnar administrativa y judicialmente todo lo que fuere resuelto en el expediente a que se hace expresa referencia en el presente poder, con todas las facultades generales y específicas que fuera requerido para ella.

De la misma manera, además de las facultades que le confiere la naturaleza del presente mandato, se encuentran facultados para recibir, desistir, transigir, sustituir, y reasumir el presente poder, incoar acciones, interponer recursos y demás facultades conferidas por la ley.

Dado y Firmado en Barranquilla (Colombia) a los 10 días del mes de enero de 2006.

PROCAPS S.A.

WALTER TANAKA TATEKAWA

C.C. N° 16.251.923 de Palmira

Representante Legal

Acepto,

REINALDO PINILLA MORENO

C.C. 80'425.609 de Bogotá

T.P.A. 91563 del C.S. de la J.

COMPARECENCIA PERSONAL Y AUTENTICACION DE FIRMA

El Notario Treinta y Nueve (39) de Bogotá, da fe que el anterior escrito dirigido a: Superintendencia de Indemnización y Comercio fue presentado personalmente por: Reinaldo Pinilla Moreno quien exhibió la C.C. No. 86425609 de Ortega y T.P. No. 91563 y manifestó que la firma y huella que aparecen en el presente documento son suyas, y que acepta el contenido del mismo.



[Signature]
FIRMA

23 ENE 2006
MIGUEL ARTURO LINERO DE CAMBIL
NOTARIO



ADY ISABEL NADEN SEGURA

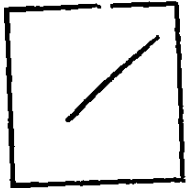
NOTARIA SEGUNDA DEL CÍRCULO DE BARRANCILLA

DILIGENCIA DE PRESENTACION PERSONAL Y RECONOCIMIENTO
La suscrita Notaria Certifica que este escrito fue presentado personalmente por Walter Jarama Jarama identificado con: 16.251.923

Expedida en: Palma

Quien declaró que su contenido es cierto y que la firma puesta en el es suya.

Firma



16 ENE 2006

Huella del Com...



[Signature]
CC 80.425.609

90

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04032599 00000004 Folios: 45
Fecha (HH): 2006-01-24 00:49:09
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE MARC 400 OPOSICION
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 000176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 5,020
FECHA : ENERO 24 DE 2006

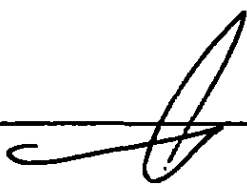
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LAB. PROCAPS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	34008881	18/11/2005	940,000.00

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

CANT. REENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-04 PRESENTACION DE OBSERVACIONES	12 MARCAS Y LENAS COMERCIALES	246,000.00
	TOTAL :	\$ 246,000.00

SOM: DOSCIENTOS CUARENTA Y SEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



***** Pag. 1
C A M A R A D E C O M E R C I O
D E B A R R A N Q U I L L A
10*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

EL SUSCRITO SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA,

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 1.190 del 22 de Julio de 1976, otorgada en la Notaria Tercera de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 28 de Julio de 1976 bajo el No. 6.070 del libro respectivo, fue constituida la sociedad----- limitada denominada "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINAS LIMITADA "PROCAPS LIMITADA".-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 1.307 del 28 de Junio de 1979, otorgada en la Notaria Tercera de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 23 de Julio de 1979 bajo el No. 10.039 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada----- se transformo en sociedad anonima bajo la denominacion social de "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA S.A." PROCAPS S.A.".-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3.810 del 31 de Dic/bre de 1980, otorgada en la Notaria Primera de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 30 de Enero de 1981 bajo el No. 12.705 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada----- se transformo en sociedad de responsabilidad limitada bajo al razon social de "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA LIMITADA "PROCAPS LI - MITADA".-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3.755 del 10 de Nov/bre de 1983, otorgada en la Notaria Unica de Soledad, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 22 de Nov/bre de 1983 bajo el No. 17.922 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada----- se transformo en sociedad anonima bajo la denominacion social de "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA S.A. "PROCAPS S.A.".-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3.615 del 06 de Dic/bre de 1996, otorgada en la Notaria 2a. de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 20 de Dic/bre de 1996 bajo el No. 67.218 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada----- cambio de razon social, por la denominacion LABORATORIOS PROCAPS S.A

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3.775 del 18 de Dic/bre de 1996, otorgada en la Notaria 2a. de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 23 de Enero de 1997 bajo el No. 67.704 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada----- cambio de razon social, por la denominacion PROCAPS S.A. -----

C E R T I F I C A

Que dicha sociedad ha sido reformada por las siguientes escrituras y/o documentos privados:

Numero	aaaa/mm/dd	Notaria	No. Insc o Reg	aaaa/mm/dd
39	1979/01/18	Notaria 3a. de Barranquilla.	9.452	1979/01/24
992	1981/04/30	Notaria 1a. de Barranquilla.	13.112	1981/05/06
1.464	1982/08/27	Notaria Unica de Soledad	15.533	1982/09/08
2.744	1983/08/18	Notaria Unica de Soledad	17.416	1983/08/26
3.826	1984/07/16	Notaria Unica de Soledad	19.554	1984/07/27
3.835	1985/08/26	Notaria Unica de Soledad	22.230	1985/09/04
2.260	1986/09/10	Notaria Unica de Soledad.	24.995	1986/09/15
1.849	1989/07/11	Notaria 2a. de Barranquilla.	33.909	1989/07/13
444	1990/02/21	Notaria 2a. de Barranquilla.	36.101	1990/03/16
3.090	1991/12/17	Notaria 2a. de Barranquilla	43.993	1992/01/28
269	1993/02/01	Notaria 2a. de Barranquilla	48.428	1993/02/16
2.342	1993/07/28	Notaria 2a. de Barranquilla	50.582	1993/08/10
3.652	1993/11/09	Notaria 2a. de Barranquilla	51.798	1993/11/22
3.615	1996/12/06	Notaria 2a. de Barranquilla	67.218	1996/12/20
89	1997/01/16	Notaria 2a. de Barranquilla	67.704	1997/01/23
2.070	1997/07/17	Notaria 2a. de Barranquilla	70.627	1997/07/31
2.281	1997/08/04	Notaria 2a. de Barranquilla	70.813	1997/08/14
765	1999/04/22	Notaria 3a. de Barranquilla	80.628	1999/04/23
459	2001/02/21	Notaria 2a. de Barranquilla	91.502	2001/02/23
2.608	2001/10/05	Notaria 2a. de Barranquilla	95.771	2001/11/08
1.730	2004/07/29	Notaria 2. de Barranquilla	112.999	2004/08/26
416	2005/03/03	Notaria 2. de Barranquilla	116.364	2005/03/10
1.613	2005/07/28	Notaria 2. de Barranquilla	119.322	2005/08/18

C E R T I F I C A

Que de acuerdo con la(s) escritura(s) arriba citada(s), la sociedad se rige por las siguientes disposiciones:.

DENOMINACION O RAZON SOCIAL:

PROCAPS S.A.-----

SIGLA: PROCAPS.

DOMICILIO PRINCIPAL: Barranquilla.

NIT No: 890.106.527-5.

MATRICULA MERCANTIL: 24.802.

C E R T I F I C A

Direccion para notificaciones judiciales:

CL 80 No 78 B - 201.

De la ciudad de Barranquilla.

***** C O N T I N U A *****



***** Pag. 2
CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA
10*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.
PROCAPS S.A.-----

C E R T I F I C A

DURACION: El término de duración de la sociedad se fijó hasta el 18 de Agosto de 2073.

C E R T I F I C A

OBJETO SOCIAL: El objeto principal de la sociedad sera: a)-La fabricacion de capsulas y otros productos similares a partir de materiales tales como gelatinas u otros de distinta naturaleza, que puedan ser utilizados como envases o recipientes de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas y cosmeticas, para uso y consumo humano y veterinario; b)-La investigacion, desarrollo y fabricacion de toda clase de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas y cosmeticas para uso y consumo humano, animal y vegetal; c)-La compra y venta de materias primas, insumos y productos intermedios necesarios para los procesos de fabricacion de sustancias quimicas, farmaceuticas, alimenticias y cosmeticas, asi como la comercializacion interna y externa de los productos terminados, d) La compra, venta, importacion, exportacion y distribucion de toda clase de elementos instrumentales y equipos medicos, quirurgicos, odontologicos, y hospitalarios para la salud humana y animal. e) La compra, venta, exportacion y distribucion de dulces, confites, galletas y todo tipo de golosinas o alimentos para el consumo humano. f) Actuar como representante o agente de personas naturales y juridicas, nacionales y extranjeras en la realizacion de operaciones o transacciones relacionadas con la industria farmaceutica y en especial con cualquiera de las actividades descritas en los literales a), b), c). d) y e) antes descritos; g) Prestar los servicios de asesoria y consultoria en las areas administrativas, de mercadeo, analisis clinico, asistencia tecnica, investigacion, costos y produccion, exportaciones, importaciones, ventas, relacionadas con iguales o similares actividades a las que constituyen el objeto de PROCAPS S.A., asi como los de publicidad y promocion de productos quimicos, cosmeticos y farmaceuticos para uso humano, animal o industrial; h)-Adquirir, operar, administrar y explotar, a cualquier titulo, empresa o establecimientos dedicados a la investigacion, desarrollo, fabricacion o comercializacion de productos quimicos, farmaceuticos, hospitalarios o cosmeticos. En desarrollo de su objeto principal, la sociedad podra tomar interes social como accionista, socio o fundador de empresas que tengan igual o similar objeto, comprar, vender, importar y exportar maquinarias, insumos y repuestos requeridos para el desarrollo de sus actividades; tomar dinero en prestamo, financiar y garantizar las operaciones comerciales que celebre con terceros relativas a su objeto; celebrar y ejecutar todo

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

tipo de actos y contratos necesarios para desarrollar sus operaciones; girar, aceptar, otorgar y protestar todo tipo de títulos valores e instrumentos negociables; comprar, vender y constituir gravámenes sobre bienes muebles e inmuebles; designar representantes o apoderados en el país y en el exterior y, en general, realizar cualquier acto o negocio que sea necesario o conveniente para el desarrollo de su objeto social y para la mejor protección de sus intereses corporativos o la de sus socios. La sociedad podrá garantizar el cumplimiento de obligaciones adquiridas por terceros o por sus socios, para lo cual podrá inclusive constituir gravámenes reales sobre sus bienes de cualquier naturaleza.-----

C E R T I F I C A

CAPITAL	Nro Acciones	Valor Acción
Autorizado		
\$*****2.000.000.000	*****2.000.000	*****1.000
Suscrito		
\$*****1.220.000.000	*****1.220.000	*****1.000
Pagado		
\$*****1.220.000.000	*****1.220.000	*****1.000

C E R T I F I C A

ADMINISTRACION: La dirección y administración de la sociedad corresponderá a la Asamblea General de Accionistas, a la Junta Directiva, al Presidente, al Vicepresidente y a un Gerente General. Corresponde a la Junta Directiva las siguientes funciones y atribuciones entre otras: Autorizar cualquier acto o contrato cuya cuantía sea superior al equivalente en pesos Colombianos a doscientos cincuenta mil dólares de los Estados Unidos de America (US\$250.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el día en que se surta la transacción. Cuando se trate de operaciones en virtud de las cuales la sociedad garantice obligaciones de terceros o de los socios, se requerirá que la operación sea aprobada con el voto de por lo menos 2/3 partes de los integrantes de la Junta Directiva. La sociedad tendrá un Presidente, quien ejercerá la representación legal de la sociedad y tendrá las siguientes atribuciones entre otras: Ejecutar las decisiones de la Asamblea General de Accionistas y de la Junta Directiva. Ejercer la Representación Legal de la sociedad en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Constituir apoderados judiciales y extrajudiciales, recibir notificaciones, absolver interrogatorios de parte, confesar obligaciones de la sociedad, transigir, disistir y allanar a la sociedad en cualquier asunto judicial. Aprobar y celebrar en nombre de la sociedad todo acto o contrato cuya cuantía sea igual o inferior al equivalente en pesos colombianos a doscientos cincuenta mil dólares de los Estados Unidos de America (US\$250.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el día en que se surta la transacción o celebración del acto. Las demás funciones que le correspondan como Representante Legal por disposición de la ley, de estos estatutos o de la Junta Directiva. El Presidente tendrá un

***** C O N T I N U A *****



CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.
PROCAPS S.A.-----

suplente, designado por la Junta Directiva, quien reemplazara al Presidente en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, con entidades facultades y sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia del principal. La sociedad tendra un Vicepresidente designado por la Junta Directiva, quien tambien ejercera la representacion legal de la sociedad, pudiendo ejercerla conjunta o separadamente con el Presidente. El vicepresidente tendra las siguientes facultades entre otras. Ejecutar dentro de su competencia las decisiones de la Asamblea General de Accionistas, de la Junta Directiva y del Presidente. Ejercer la representacion legal de la sociedad en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Constituir apoderados judiciales y extrajudiciales, recibir notificaciones, absolver interrogatorios de parte, confesar obligaciones de la sociedad, transigir, desistir y allanar a la sociedad en cualquier asunto judicial. Aprobar y celebrar en nombre de la sociedad todo acto o contrato cuya cuantia sea igual o inferior al equivalente en pesos colombianos a ciento cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$150.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la aprobacion o celebracion del acto, siempre que no se trate de enajenar bienes inmuebles o cualquier otro activo fijo de la sociedad, inclusive de naturaleza muebles, acciones, cuotas o partes de interes inversiones y todo tipo de derechos de la sociedad, o de constituir gravámenes sobre cualquiera de los anteriores, facultades que radican exclusiva y privativamente en cabeza del Presidente. Las demas funciones que le corresponda como Representante legal por disposicion de la ley, de estos estatutos o de la Junta Directiva. El Vicepresidente tendra (1) suplente, designado por la Junta Directiva, quien lo reemplazara conjunta o separadamente en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, con identicas facultades y sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia del principal. La sociedad tendra un (1) Gerente General, con su respectivo Suplente, designados por la Junta Directiva. El Suplente reemplazara al Gerente General, en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, quien junto con el gerente general, llevaran la representacion legal de la sociedad, con identicas facultades, pudiendolas ejercer conjunta o separadamente con el Presidente y Vicepresidente, con identicas facultades que el Gerente General y sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia del titular. El Gerente General tendra las siguientes facultades entre otras: Ejercer la representacion legal de la sociedad, en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Aprobar y celebrar en nombre de la sociedad todo acto o contrato cuya cuantia sea igual o inferior

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

al equivalente en pesos Colombianos a Cincuenta Mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$50.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la aprobacion o celebracion del acto, siempre que no se trate de enajenar a cualquier titulo bienes inmuebles o cualquier otro activo fijo de la sociedad, inclusive de naturaleza mueble, acciones, cuotas o partes de interes, inversiones y todo tipo de derechos de la sociedad o de constituir gravámenes sobre cualquiera de las anteriores facultades que radican exclusiva y privativamente en cabeza del Presidente. -----

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 116 del 27 de Junio de 1997 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad:

PROCAPS S.A.-----

cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 15 de Agosto de 1997 bajo el No. 70.838 del libro respectivo, y según Acta No. 127 del 22 de Marzo de 2000 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad:

PROCAPS S.A.-----

cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 29 de Mayo de 2000 bajo el No. 87.250 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

CLASE:

JUNTA DIRECTIVA

Principales

1. Minski Gontovnik Ruben	CC.*****7.463.982
2. Minski Gontovnik Meyer	CC.*****7.461.324
3. Minski Gontovnik Jose	CC.*****8.671.834

Suplentes

1. Minski Zilberblum Elliot	CC.*****72.219.541
2. Minski Deitel Daniel	.*****
3. Minski Sharon	PA.*990.212.082.805

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 116 del 27 de Junio de 1997 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 15 de Agosto de 1997 bajo el No. 70.838 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Presidente.	
Minski Gontovnik Ruben	CC.*****7.463.982
Suplente del Presidente	
Minski Minski Abraham	CC.*****802.575
Vicepresidente	
Minski Gontovnik Meyer	CC.*****7.461.324
Suplente del vicepresidente	
Minski Gontovnik Jose	CC.*****8.671.834

***** C O N T I N U A *****



***** Pag. 4
C A M A R A D E C O M E R C I O
D E B A R R A N Q U I L L A
10*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.
PROCAPS S.A.-----

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 11 del 01 de Febrero de 2001 correspondiente a la Junta Directiva en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 12 de Febrero de 2001 bajo el No. 91.273 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Gerente General. Uribe Ochoa Guillermo Luis	CC.*****70.073.754

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 406 del 02 de Sep/bre de 2004 correspondiente a la Junta Directiva en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 09 de Sep/bre de 2004 bajo el No. 113.263 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Suplente del Gerente. Tanaka Walter	CC.*****16.251.923

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 124 del 29 de Marzo de 1999 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 04 de Agosto de 1999 bajo el No. 82.226 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Revisor Fiscal Ppal. Vargas Pertuz Ana Isabel	CC.*****32.696.645

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 127 del 22 de Marzo de 2000 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 29 de Mayo de 2000 bajo el No. 87.250 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Suplente del Revisor Fiscal. Lozada Villareal Milena	CC.*****32.748.111

C E R T I F I C A

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

Que por escritura publica No. 2.608 del 5 de Octubre del 2.001, otorgada en la Notaria 2a. de Barranquilla, inscrita en esta Camara de Comercio el 8 de Noviembre del 2.001, bajo los Nos. 95.771, 2.056, 2.057, 2.058, 2.059, 2.060, 2.061, 2.062 y 2.064 del libro respectivo, se reforma totalmente el articulo 65, contenido en la escritura publica No. 3.705 de Noviembre 6 de 1.998, de la Notaria Segunda del Circuito de Barranquilla, y se constituyen los siguientes Apoderados Generales, quienes tendran las funciones que a continuacion se indican en razon de su cargo en la sociedad: 1.-Se confiere Poder Especial, Amplio y Suficiente a los senores: WALTER TANAKA TATEKAWA, C.C. No. 16.251.923; WILLIAM ALBERTO BARROS CERRA, C.C. No. 8.715.941, para que cada uno en forma independiente en nombre y representacion de PROCAPS S.A., suscriba todas las declaraciones tributarias, aduaneras y cambiarias a que este obligada la sociedad, asi como para que responda todo tipo de requerimiento o solicitudes de informacion de las autoridades tributarias, aduaneras o cambiarias, en los ordenes Distrital, Departamental y Nacional. 2.-Se confiere Poder Especial, amplio y suficiente, a los siguientes senores que conforman el Grupo A y el Grupo B para que conjuntamente suscriban contratos de suministros de mercancías y servicios con entidades oficiales, hasta por la suma de US\$800.000.00 (OCHOCIENTOS MIL DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA), liquidados a la tasa representativa del mercado vigente en el dia que se realice la respectiva transaccion. GUPO A: GUILLERMO LUIS URIBE OCHO C.C. No. 70.073.754, LINO LAZALA SILVA VARGAS C.C. No. 19.260.410, JAIRO MOLINA MEJIA C.C. No. 8.706.380, CLAUDIA TANGARIFE CASTILLO C.C. No. 41.660.293. BRUPO B: WALTER TANAKA TATEKAWA C.C. No. 16.251.923, HENRY CARO DIAZ C.C. No. 19.395.298, CARMEN ALICIA FLOREZ C.C. No. 22.434.044, CARMEN ALICIA HERRERA DIAZ GRANADOS C.C. No. 22.377.540. Para el ejercicio de estas facultades se requiera por lo menos la firma de uno (1) de los apoderados especiales del Grupo A y uno de los apoderados especiales del Grupo B; 3.-Se otorga Poder General, Amplio y Suficiente a la Doctora JOSEFINA MIELES BUELVAS C.C. No. 33.138.497, a la Doctora MARCELA CARVAJALINO PAGANO C.C. No. 22.579.748, y al Doctor DANIEL MORENO VILLALBA, C.C. No. 19.113.210; para que cada uno representen a PROCAPS S.A., ante todo tipo de autoridades administrativas y judiciales, en asuntos de naturaleza cambiaria y fiscal, tales como: Contestar e interponer demandas y requerimientos, comparecer en juicios, pedir la practica de pruebas, recibir notificaciones, interponer recursos y ejercer acciones contencioso administrativas y de tutela, transigir, conciliar, recibir en nombre de la sociedad desistir, sustituir y reasumir este mandato. Para la celebracion de cualquier acuerdo conciliatorio o transaccional, judicial o extrajudicial, cualquiera que sea su cuantia, los Apoderados deberan aportar la autorizacion escrita del Representante Legal de la sociedad. Los Apoderados podran presentar solicitudes de devolucion y/o compensacion de impuestos y recibir los pagos por devoluciones de impuestos, firmar, notificarse y realizar todo acto necesario para cumplir con el mandato encomendado.-----

C E R T I F I C A

Que segun documento privado de fecha 7 de junio de 2000, inscrito en esta Camara de Comercio el 8 de junio de 2000, bajo el No.1.786

***** C O N T I N U A *****



***** Pag. 5
C A M A R A D E C O M E R C I O
D E B A R R A N Q U I L L A
10*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

del libro respectivo, consta que RUBEN MINSKI GONTOVNIK, C.C. No. 7.463.982 de Barranquilla, actuando como Presidente y Representante Legal de la sociedad PROCAPS S.A, confiere poder especial, amplio y suficiente a KAREN FIGUEROA GARCIA, C.C.No.32.732.070 de Barranquilla, para que en su nombre y representacion de la sociedad suscriba todas declaraciones cambiarias a que este obligada PROCAPS S.A, en el giro normal de sus negocios y operaciones sociales.--

C E R T I F I C A

Que segun Documento Privado del 13 de diciembre del 2.002, inscrito en esta Camara de Comercio el 15 de enero del 2.003 bajo el No.2.290 del libro respectivo, el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, C.C.No.7.463.982, en calidad de REPRESENTANTE LEGAL, y en condicion de PRESIDENTE de PROCAPS S.A., mediante el presente documento otorgo PODER ESPECIAL al Sr. MARLON TATIS PAREDES, C.C.No.72.176.874, para que en representacion de PROCAPS S.A., suscriba declaraciones, reportes y cualquier tipo de documentos relacionados con tramites o registros de Comercio Exterior ante el Ministerio de Comercio Exterior y/o cualquier entidad del Estado que haga sus veces. En consecuencia, el Sr. MARLON TATIS PAREDES, podra suscribir en representacion de PROCAPS S.A. declaraciones, reportes y cualquier tipo de documentos relacionados con tramites o registros de Comercio Exterior ante el Ministerio de Comercio Exterior y/o cualquier entidad del Estado que haga sus veces.-----

C E R T I F I C A

Que segun documento privado del 10 de noviembre del 2004, inscrito en esta Camara de Comercio el 1 de diciembre del 2.004, bajo el No. 2.753 del libro respectivo consta que RUBEN MINSNSKI GONTOVNIK, C.C. 7.463.982 de Barranquilla, actuando como Presidente y Representante Legal de la sociedad PROCAPS S.A, confiere poder especial, amplio y suficiente a ANTONIO VARELA DIAZ, C.C.No.72.004.669 de Barranquilla, para que en nombre y representacion de la sociedad firme las declaraciones cambiarias a que este obligada PROCAPS S.A., a suscribir en el giro normal de sus negocios y operaciones sociales. Por lo anterior, el señor ANTONIO VARELA DIAZ, queda facultado para firmar las declaraciones comabiarias y demas documentos relacionados con las declaraciones, notificaciones, aportar y solicitar las pruebas que sean necesarias, desistir en general a realizar todo acto necesario de tal forma que pueda cumplir con el mandato dado.-

C E R T I F I C A

Que segun documento privado del 22 de Febrero de 2005, inscrito en

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

esta Camara de Comercio el 28 de Marzo de 2.005, bajo el No. 2.820 del libro respectivo, consta que WALTER TANAKA TATEKAWA C.C. 16.251-923 de Palmira, quien actua como representante legal de la sociedad PROCAPS S.A, otorga Poder Especial, Amplio y Suficiente al señor MARLON TATIS PAREDES C.C. No. 72.176.874, para que en representacion de PROCAPS S.A., suscriba declaraciones aduaneras, reportes y cualquier tipo de documentos relacionados con los tramites o registros de comercio exterior ante la direccion de impuestos y aduanas nacionales y/o cualquier entidad que haga sus veces, y para que responda todo tipo de requerimientos y/o solicitudes de informacion de las autoridades aduaneras en los ordenes distrital, departamental y nacional.-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Publica No.1.613 del 28 de Junio del 2.005, otorgada en la Notaria Segunda de Barranquilla, inscrita en esta Camara de Comercio el 18 de agosto del 2.005 bajo el No.2.913 del libro respectivo, consta que RUBEN MINSKI GONTOVNIK, C.C.No.7.463.928, en su condicion de Presidente y Representante Legal de la sociedad PROCAPS S.A., confiere poder especial amplio y suficiente a los siguientes senores que conforman el Grupo A y el Grupo B, para que conjuntamente suscriban contratos de suministro de mercancías y servicios con entidades oficiales, hasta por la suma de OCHOCIENTOS MIL DOLARES DE LOS ESTADOS DE AMERICA (US\$800.000), liquidados a la tasa representativa del mercado vigente en el día que se realice la respectiva transaccion. GRUPO A: MIRIAM RODRIGUEZ DIAZ, C.C.No. 41.473.569. GRUPO B: NELSON SUAREZ CHAVEZ, C.C.No.79.417.971.-----

C E R T I F I C A

Que en esta Cámara de Comercio no aparecen inscripciones posteriores de documentos referentes a reforma, disolución, liquidación o nombramientos de representantes legales de la expresada sociedad.

C E R T I F I C A

Que su última Renovación fue el: 23 de Marzo de 2005.

La información sobre embargos de establecimiento se suministra en Certificados de Matrícula, la de contratos sujetos a registro, en Certificados Especiales.

m. l. g.

18
96

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) N.º de publicación: **ES 2 061 774**

(51) Int. Cl.⁵: C07C 229/00

C07C 227/00

A61K 31/195

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **89107795.0**

(86) Fecha de presentación : **28.04.89**

(87) Número de publicación de la solicitud: **0 340 677**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **08.11.89**

(54) Título: **Monohidrato de gabapentina y un proceso para producir el mismo.**

(30) Prioridad: **02.05.88 US 188819**

(73) Titular/es: **Warner-Lambert Company
201 Tabor Road
Morris Plains New Jersey 07950, US**

(45) Fecha de la publicación de la mención BOPI:
16.12.94

(72) Inventor/es: **Butler, Donald Eugene y
Greenman, Barbara Jean**

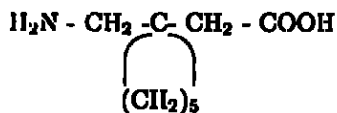
(45) Fecha de la publicación del folleto de patente:
16.12.94

(74) Agente: **Gómez-Acebo Pombo, J. Miguel**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art.º 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCION

Gabapentina es un término usado para identificar el compuesto químico ácido (1-aminometil)-1-ciclohexanoacético.



(I)

Es útil en la terapia de ciertos trastornos cerebrales como ciertas formas de epilepsia, ataques de debilitamiento, hipocinesia y traumas craneales. Las patentes de Estados Unidos 4.024.175 y 4.087.544 cubren el compuesto y sus usos. También describen una sal ácida, esto es hidrato de hidrocloreto de gabapentina en una relación de 1:4:4 y una sal sódica de hidrato de gabapentina en una relación de 1:2. Estas patentes se incorporan por la presente mediante referencia.

Las patentes describen diversos procesos para la preparación de este compuesto y similares de fórmula general $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\underset{\text{(CH}_2\text{)}_n}{\text{C}}-\text{CH}_2-\text{COOR}_1$ en



donde R_1 es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo inferior y n es 4, 5, 6 y las sales farmacológicamente aceptables de los mismos, que dependen de métodos conocidos usados para la preparación de aminas primarias o aminoácidos.

Todos los ejemplos de las síntesis acaban en un isocianato o uretano que puede convertirse fácilmente en el ácido (1-aminometil)-1-ciclohexanoacético por hidrólisis ácida (preferida) para dar un ácido o hidrólisis básica para dar una sal básica o seguida por acidulación para dar una sal ácida.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona monohidrato de gabapentina cristalino, una nueva sustancia de gran pureza de densidad aparente razonable adecuada para la formulación en las formas deseadas tales como cápsulas o comprimidos. Sus propiedades son aquellas buscadas en un producto farmacéutico. La presente invención proporciona un método a pequeña escala y a gran escala para producir monohidrato de gabapentina. Esta forma, el hidrato del aminoácido libre, tiene la ventaja de ser menos costosa que la forma de gabapentina conocida. El proceso tiene la ventaja de tener residuos apenas detectables de disolventes tales como 2-propanol. No quedan residuos de metanol o etanol detectables. Además, el proceso para producir el hidrato proporciona una etapa de purificación adicional aunque se continúe para producir el material anhidro. El hidrato ahorra un 12-13% del rendimiento total de gabapentina eliminando las pérdidas afrontadas en la recristalización final. El hidrato también ahorra el coste de disolventes, horas-hombre, y servicios usados en la recristalización final. El producto es un cristal muy bueno que es estable a temperaturas ambiente (20-25°C).

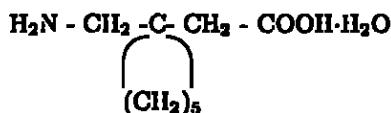
Descripción detallada

La presente invención es una nueva forma de gabapentina, monohidrato de gabapentina, con las siguientes propiedades físicas de difracción de rayos X.

Espaciado 'd'	Intensidades Relativas
14,255	99
7,196	99
5,438	4
4,848	99
4,575	7
4,291	7
3,633	99
3,376	21
3,220	9
2,903	28
2,771	23
2,356	7
2,344	12

El monohidrato de gabapentina cristalino tiene una densidad dentro del intervalo de 0,35 a 0,9 g/cm³. La observada es de 0,35 a 0,49 g/cm³ + o - 0,02. Los cristales se obtienen en un estado de gran pureza. Son de densidad aparente razonable. El término razonable significa que tiene una densidad por encima de 0,4 g/cm³. Estas características conducen fácilmente por sí mismas a operaciones de formulación farmacéutica.

La presente invención también proporciona un proceso para producir monohidrato de gabapentina a pequeña escala. Este proceso es para la preparación de un compuesto de fórmula



(II)

que comprende:

(a) verter una disolución 1 N de un sal ácida de ácido (1-aminometil)-ciclohexanoacético en una columna de intercambio iónico en forma básica y eluir esa columna con agua desionizada;

(b) recoger y ensayar fracciones de la etapa (a) para el ion y el producto;

(c) concentrar las fracciones que contienen producto de la etapa (b) hasta una suspensión;

(d) mezclar la suspensión de la etapa (c) con alcohol para producir una suspensión y después enfriar;

(e) separar por filtración el producto descado, lavarlo con alcohol frío y secarlo a vacío.

Salos ácidas útiles son hidrobromuro, sulfato, metanesulfonato, hidrocloreto y similares. La sal ácida preferida en la etapa (a) es el hidrocloreto.

Preferiblemente en la etapa (b) el ion cloruro se ensaya usando una disolución de nitrato de plata, pero pueden usarse otros métodos analíticos para cloruro por cualquier experto en la

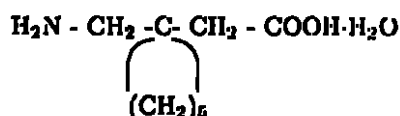
técnica. El producto se ensaya por cromatografía en capa fina.

Preferiblemente en la etapa (c) las fracciones se concentran en un evaporador giratorio con un vacío de aproximadamente 72-77 hPa a una temperatura de 25° a 50°C hasta un volumen de aproximadamente tres veces del volumen teórico del hidrato 1:1.

Preferiblemente en la etapa (d) el alcohol es 2-propanol y la suspensión se enfría durante de 8 a 20 horas.

La presente invención también proporciona un proceso para la producción a gran escala de hidrato de gabapentina (1:1) que comprende:

Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula



(II)

que comprende:

(a) verter una disolución de un sal ácida de ácido (1-aminometil)-ciclohexanoacético en agua desionizada en una columna de intercambio iónico en forma básica y eluir esa columna con agua desionizada;

(b) concentrar el eluato produciendo una suspensión;

(c) enfriar y añadir alcohol a la suspensión de la etapa (b);

(d) enfriar y centrifugar la suspensión de la etapa (c); y

(e) secar el precipitado del producto deseado.

Sales ácidas útiles incluyen pero no se limitan a hidrobromuro, sulfato, metanosulfonato, hidrocloreto y similares. La sal preferida es el hidrocloreto y en una relación preferida es 1:4:4.

La sal ácida preferida de ácido (1-aminometil)-ciclohexanoacético es el hidrato de monocloruro en una relación 1:4:4.

Condiciones de proceso preferidas en la etapa (b): el eluato se concentra en un hervidor vitrificado a aproximadamente 72-77 hPa de vacío a una temperatura de 25°C a 50°C para producir una suspensión.

Condiciones de proceso preferidas en la etapa (c): la suspensión se enfría hasta de 25° a 45°C durante aproximadamente de 1 a 3 horas y el alcohol añadido es 2-propanol.

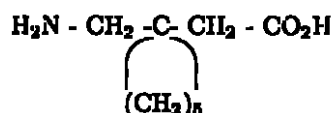
Las condiciones de proceso para la etapa (d) incluyen: la suspensión se enfría hasta de -10°C a 0°C durante aproximadamente de 12 a 16 horas.

Las condiciones de proceso preferidas para la etapa (e) incluyen: el precipitado se seca a vacío a 25-35°C durante de 8 a 24 horas.

El monohidrato de gabapentina proporciona una etapa de purificación adicional y puede usarse para producir el material anhidro reivindicado en las Patentes de los Estados Unidos incorporadas mediante referencia.

La presente invención también proporciona un proceso para la producción a gran escala de gabapentina esencialmente anhidra de la misma es-

tructura cristalina producida por los métodos citados en las Patentes de los Estados Unidos incorporadas mediante referencia. Este proceso para la preparación del compuesto de fórmula



(I)

comprende:

(a) disolver monohidrato de gabapentina puro en metanol a de 50°C a 60°C;

(b) diluir con 2-propanol y enfriar hasta de 0°C a -10°C la disolución de la etapa (a) dando como resultado una suspensión;

(c) centrifugar la suspensión de la etapa (b) y secar el precipitado de gabapentina.

Condiciones de proceso preferidas en la etapa (a): el monohidrato de gabapentina se disuelve en metanol en una relación de 0,141 kg de monohidrato de gabapentina a 1,00 kg de metanol anhidro en un intervalo de temperaturas de aproximadamente 50°C a aproximadamente 60°C.

Condiciones de proceso preferidas en la etapa (b): la disolución se diluye con 2-propanol anhidro en la relación de 1 kg de 2-propanol anhidro a 1 kg de metanol anhidro y la disolución se enfría hasta de 20°C a 25°C durante dos horas y después hasta de -8°C a 10°C durante de dieciséis a veinte horas.

Las condiciones de proceso preferidas en la etapa (c) incluyen: la gabapentina se seca a vacío a aproximadamente de 25°C a 45°C durante aproximadamente de ocho a cuarenta y ocho horas.

Puesto que el compuesto de fórmula (II) solamente tiene una toxicidad extremadamente baja, puede administrarse enteralmente o parenteralmente dentro de amplios intervalos de dosificación en forma líquida o sólida. Como disolución para inyección, se emplea preferiblemente agua que contiene los aditivos habituales para disoluciones para inyección, tales como agentes estabilizantes, agentes solubilizantes y/o tampones.

Aditivos de este tipo, incluyen, por ejemplo, tampones de tartrato y citrato, etanol, agentes de formación de complejos (tales como ácido etilendiaminotetraacético y las sales no tóxicas del mismo), así como polímeros de alto peso molecular (tales como poli(óxido de etileno)) para la regulación de la viscosidad. Los materiales para vehículo sólido incluyen, por ejemplo, almidón, lactosa, manitol, metilcelulosa, talco, ácidos silícicos muy dispersos, ácidos grasos de alto peso molecular (tales como ácido esteárico, gelatina, agar, fosfato cálcico, estearato magnésico, grasas animales y vegetales y polímeros sólidos de alto peso molecular (tales como polietilenglicol); las composiciones adecuadas para uso oral pueden, si se desea, contener también agentes aromatizantes y/o edulcorantes.

La dosificación individual de los compuestos de acuerdo con la presente invención puede ser de 100 a 3000 mg/día para un adulto, preferiblemente de 600 a 2400 mg/día, y más preferiblemente la dosificación es de aproximadamente 1200 mg/día o como se considere necesaria por un médico experto.

Así, la presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas del compuesto mezcladas con un diluyente o vehículo farmacéutico sólido o líquido.

La preparación de monohidrato de gabapentina se ilustra mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

Aislamiento a Pequeña Escala de Hidrato de Gabapentina (1:1)

(ácido 1-aminometil)-ciclohexanoacético. H₂O)

Se prepara una columna de intercambio iónico llenando una columna de vidrio con 380 mL de Amberlite® IRA-68. La resina se enjuaga con una diluida de amoníaco. 140 mL de hidróxido amónico en 3 L de agua, seguido por agua desionizada hasta un pH neutro, (aproximadamente 2 L). Se prepara una disolución 1 N de hidrocloreuro de ácido (1-aminometil)-ciclohexanoacético disolviendo 64,6 g de hidrato de hidrocloreuro de ácido (1-aminometil)-ciclohexanoacético (1:4:4) en 310 mL de agua desionizada. Esta disolución se filtra a través de un filtro para eliminar cualquier material insoluble o se extrae con un disolvente orgánico tal como diclorometano.

La disolución se vierte en la columna y se vacía hasta el nivel superior de la resina. La columna se eluye usando agua desionizada a aproximadamente 15 mL/minuto. Se recogen fracciones de aproximadamente 200-250 mL. Las cuatro primeras fracciones, aproximadamente un total de 1L, contienen todo el producto (TLC). El cloruro se ensaya usando una disolución de nitrato de plata. Habitualmente no se detecta cloruro en ninguna de las fracciones recogidas.

Las cuatro primeras fracciones se concentran en un evaporador giratorio con un vacío de aproximadamente 72-77 mbares y a una temperatura < 40°C hasta una suspensión, aproximadamente 150 mL. Esta se mezcla con 288 mL de 2-propanol y la suspensión se enfría en un refrigerador durante la noche. El hidrato de ácido (1-aminometil)-ciclohexanoacético cristalino blanco se separa por filtración, se lava con 2-propanol frío, y se seca a vacío para dar 42,93 g.

Datos analíticos:

HPLC: 89,27% p/p frente a un patrón analítico seco

H₂O: 9,68% ± 0,5
pf 156-156,7°C (desc.)

Cl⁻: 8,6 ppm

Puesto que éste es un hidrato y se funde con descomposición, el intervalo de punto de fusión empieza tan bajo como 154°C y puede terminar tal alto como 162°C.

Ejemplo 2

Aislamiento a Gran Escala de Hidrato de Gabapentina (1:1)

(Hidrato de ácido (1-aminometil)-ciclohexanoacético (1:1))

Una columna de intercambio iónico (altura del lecho 152,4 cm, radio 38,1 cm) se carga con 250 L de agua desionizada filtrada seguido por 700 L (humedad 504 kg) de resina Amberlite® IRA-68. La resina se lava en contracorriente con 2000 L de agua desionizada filtrada. La resina se trata con 3700 L de agua desionizada filtrada que se ha mezclado con 60,6 kg de ácido clorhídrico concentrado. El tratamiento ácido se repite con ácido reciente. La resina se trata con 1770 L de una disolución al 4% de hidróxido sódico. La resina se lava con 3200 L de agua desionizada.

La resina se trata con 3700 L de agua desionizada filtrada se ha mezclado con 60,6 kg de ácido clorhídrico concentrado. El tratamiento ácido se repite con ácido reciente. La resina se lava con 6400 L de agua desionizada filtrada. La resina se trata con 1770 L de una disolución al 4% de hidróxido sódico. La resina se lava con 3200 L de agua desionizada.

La resina se trata con 3700 L de agua desionizada filtrada que se ha mezclado con 60,6 kg de ácido clorhídrico concentrado. El tratamiento ácido se repite con ácido reciente. La resina se lava con 6400 L de agua desionizada filtrada. La resina se trata con una disolución de 105 kg de hidróxido amónico al 28% en 1770 L de agua desionizada. La resina se lava con 6400 L de agua desionizada.

Una disolución de 122 kg (57,5 moles) de hidrato de monohidrocloreuro de ácido 1-(aminometil)-ciclohexanoacético (1:4:4) en 472 kg de agua desionizada se filtra para eliminar cualquier material insoluble o se extrae con un disolvente orgánico tal como diclorometano y después se aplica a la parte superior de la columna de intercambio iónico y se eluye con 3750 kg de agua desionizada. La presencia de ion cloruro se ensaya usando disolución de nitrato de plata y el producto se ensaya usando cromatografía en capa fina. El eluto se concentra en un hervidor vitrificado de 1892 L a aproximadamente 72-77 hPa de vacío y a una temperatura de la pared de < 50°C. Se eliminan un total de 3500 kg de agua. La suspensión resultante se enfría hasta aproximadamente 18-20°C y se añaden 248,5 kg de 2-propanol. La suspensión se enfría a -12- -8°C durante 16 horas, se centrifuga y se lava con 2-propanol. El precipitado se seca a un vacío de aproximadamente 72-77 hPa a 25-30°C para dar 86 kg de hidrato de ácido 1-(aminometil)-ciclohexanoacético (1:1).

Datos analíticos:

HPLC: 89,4% p/p frente a un patrón de referencia seco

H₂O
(Karl Fischer): 9,69% ± 0,5
pf 156-156,7°C (desc.)

Cl⁻: 30 ppm

Puesto que éste es un hidrato y se funde con descomposición, el intervalo de punto de fusión puede empezar tan bajo como 154°C y puede terminar tal alto como 162°C.

Ejemplo 3

Aislamiento a Gran Escala de ácido 1 (aminometil) - ciclohexanoacético anhidro a partir de monohidrato de gabapentina (hidrato de ácido (1 - aminometil) - ciclohexanoacético (1:1))

Una suspensión de 179 kg de monohidrato de ácido (1-aminometil) ciclohexanoacético y 1266 kg de metanol anhidro se calienta hasta 60°C para dar una disolución completa. La disolución se diluye con 1266 kg de 2-propanol anhidro y la disolución se enfría hasta de 20°C a 25°C durante dos horas y después se enfría hasta de -8°C a -10°C durante veinte horas. Las suspensiones resultantes se centrifuga y el precipitado

se seca a vacío a 35°C durante cuarenta y ocho horas para dar 145 kg de ácido 1-(aminometil)-ciclohexanoacético blanco cristalino.

Datos analíticos:

5	HPLC:	100,6% p/p frente a un patrón analítico seco
	H ₂ O:	0,09%
	CH ₃ OH:	0,01%
10	(CH ₃) ₂ CHOH:	0,01%
	Cl ⁻ :	22 ppm
	Punto de fusión:	161,7-162,6°C (desc.)

15

20

25

30

35

40

45

50

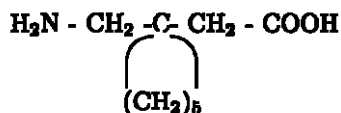
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Monohidrato de gabapentina que tiene la fórmula



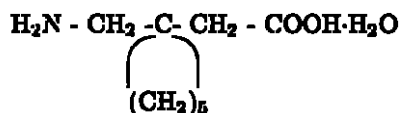
(I)

2. Monohidrato de gabapentina de acuerdo con la reivindicación 1 que exhibe esencialmente los siguientes datos de difracción de rayos X:

Espaciado 'd'	Intensidades Relativas
14,255	99
7,196	99
5,438	4
4,848	99
4,575	7
4,291	7
3,633	99
3,376	21
3,220	9
2,903	28
2,771	23
2,356	7
2,344	12

3. Monohidrato de gabapentina de acuerdo con la reivindicación 1 y 2 que tiene una densidad aparente dentro del intervalo de 0,35 a 0,49 g/cm³.

4. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula



(II)

que comprende:

(a) verter una disolución de un sal ácida de ácido (1-aminometil)-ciclohexanoacético en agua desionizada en una columna de intercambio iónico en forma básica y eluir esa columna con agua desionizada;

(b) concentrar el eluato produciendo una suspensión;

(c) enfriar y añadir alcohol a la suspensión de la etapa (b);

(d) enfriar y centrifugar la suspensión de la etapa (c); y

(e) secar el precipitado del producto deseado.

5. Un proceso de acuerdo con la Reivindicación 4 en donde en la etapa (a) la sal ácida es hidrato de hidrocloreto de gabapentina (1:4:4).

6. Un proceso de acuerdo con la Reivindicación 4 en donde en la etapa (b) el eluato se

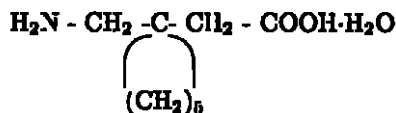
concentra en un hervidor vitrificado a 72-77 hPa de vacío a una temperatura de 25°C a 50°C para producir una suspensión.

7. Un proceso de acuerdo con la Reivindicación 4 en donde en la etapa (c) la suspensión se enfría hasta de 25° a 45°C durante de 1 a 3 horas y el alcohol añadido es 2-propanol.

8. Un proceso de acuerdo con la Reivindicación 4 en donde en la etapa (d) la suspensión se enfría hasta de -10°C a 0°C durante de 12 a 16 horas.

9. Un proceso de acuerdo con la Reivindicación 4 en donde en la etapa (e) el precipitado se seca a 72-77 mbares de vacío a 25-35°C durante de 8 a 24 horas.

10. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula



(II)

que comprende:

(a) disolver monohidrato de gabapentina puro en metanol;

(b) diluir y enfriar la disolución de la etapa (a) produciendo una suspensión;

(c) centrifugar la suspensión de la etapa (b) y secar el precipitado de la fórmula de arriba.

11. Una composición farmacéutica que contiene monohidrato de gabapentina y aditivos farmacéuticamente aceptables.

12. El uso de monohidrato de gabapentina para la preparación de composiciones farmacéuticas útiles en el tratamiento de epilepsia, ataques de desfallecimiento, hipocinesia y traumas craneales.

NOTA INFORMATIVA: Conforme a la reserva del art. 167.2 del Convenio de Patentes Europeas (CPE) y a la Disposición Transitoria del RD 2424/1986, de 10 de octubre, relativo a la aplicación del Convenio de Patente Europea, las patentes europeas que designen a España y solicitadas antes del 7-10-1992, no producirán ningún efecto en España en la medida en que confieran protección a productos químicos y farmacéuticos como tales.

Esta información no prejuzga que la patente esté o no incluida en la mencionada reserva.

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : C07C 61/06	A1	(11) International Publication Number: WO 98/28255 (43) International Publication Date: 2 July 1998 (02.07.98)
(21) International Application Number: PCT/US97/23164 (22) International Filing Date: 24 December 1997 (24.12.97) (30) Priority Data: 119890 24 December 1996 (24.12.96) IL (71) Applicant (for all designated States except BB US): TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD. [IL/IL]; Basel Street 5, P.O. Box 3190, 49131 Petah Tikva (IL). (71) Applicant (for BB only): TEVA PHARMACEUTICALS USA, INC. [US/US]; 1510 Delp Drive, Kulpeville, PA 19443 (US). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): PESACHOVICH, Michael [-/IL]; Emek Dotm 16/7, Ramat Gan (IL). SINGER, Claude [-/IL]; David Elazar 8/8, Kfar Sava (IL). PILARSKI, Gideon [-/IL]; Ataroth 12/29, Holon (IL). (74) Agents: LRR, Steven, J. et al.; Kenyon & Kenyon, One Broadway, New York, NY 10004 (US).		(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GR, GH, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published <i>With international search report.</i> <i>Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i>
(54) Title: PREPARATION OF GABAPENTIN (57) Abstract There is disclosed a method of converting gabapentin hydrochloride substantially free of inorganic salts to gabapentin form II. The method comprises the steps of: (1) obtaining gabapentin hydrochloride that is substantially free of inorganic salts; (2) mixing a solution of the gabapentin hydrochloride with an additional amine in a first solvent so as to obtain a precipitate comprising gabapentin; and then (3) recovering gabapentin form II from the precipitate. The precipitated gabapentin is a novel polymorphic form of gabapentin possessing a crystalline structure characterized by novel sets of peaks in the powder X-ray diffraction pattern and in the FTIR spectra. This newly disclosed polymorph of gabapentin is characterized herein as gabapentin form III. The recovery step may comprise, for example, one of two alternative methods, slurrying the gabapentin form II in methanol, and then filtering the suspension to obtain gabapentin form II, or solubilizing the gabapentin form III in methanol with heating by reflux, and then cooling the solution to obtain gabapentin form II by crystallization.		

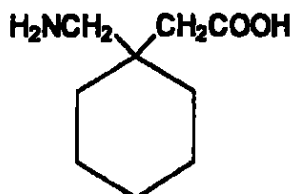
PREPARATION OF GABAPENTIN

5 FIELD OF THE INVENTION

This invention relates to a new process for converting gabapentin hydrochloride salt to gabapentin via a novel polymorphic form of gabapentin.

10 BACKGROUND OF THE INVENTION

Gabapentin is 1-(aminomethyl)-1-cyclohexaneacetic acid, having the chemical structure:



- 15 Gabapentin is used in the treatment of cerebral diseases such as epilepsy. The literature describes many ways of preparing gabapentin from a variety of starting materials. U.S. Patent 4,024,175 describes at least three methods of preparing gabapentin from cyclohexyl-1,1-diacetic acid. Each of these
- 20 methods results in the formation of gabapentin hydrochloride salt, which may be converted to 1-(aminomethyl)-1-cyclohexaneacetic acid by treatment with a basic ion exchanger and then crystallized from a solvent such as ethanol/ether.
- 25 U.S. Patent 4,894,476 specifically discloses an improved method for converting the hydrochloride salt into the free amino acid. This involves pouring a deionized water solution of the salt over an ion exchange column, eluting with deionized water, producing a slurry from the eluate, adding an

alcohol to the slurry, centrifuging and drying the slurry to obtain the free amino acid.

Alternative methods for preparing gabapentin have been
5 described that do not proceed via the hydrochloride or any
other mineral acid salt. Such methods include those described
in U.S. Patent Nos. 5,132,451, 5,095,148, 5,068,413. Each of
these methods involve a cyanic intermediate which is
hydrogenated under severe conditions to produce the free amino
10 acid.

These methods are industrially impractical. Those methods
comprising ion exchange columns require the use of large
amounts of ion exchanger for lengthy periods of time to lower
15 the level of chloride ions to the desired level. The
alternative methods involve further more demanding steps.

Commercially available gabapentin is crystalline and exhibits
an X-ray diffraction pattern with peaks of 2-theta values at
20 7.8, 13.3, 15.0, 17.0, 20.4, 21.3, 23.1, 23.6, 25.7, 27.0 and
28.2 degrees. Hereinafter, the commercially available
polymorphic form of gabapentin is referred to as polymorph
form "II".

25 SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention relates to an improved method for
purifying gabapentin comprising converting gabapentin
hydrochloride salt to gabapentin form II. The present
invention avoids the disadvantages associated with prior art
30 methods, by adding alternative steps and by proceeding via a
novel polymorphic form of gabapentin.

Accordingly, the present invention relates to a method of
converting gabapentin hydrochloride salt to gabapentin form
35 II, comprising reacting a solution of gabapentin hydrochloride

with an additional amine in a first solvent to produce a novel polymorphic form as a precipitate, thereafter, converting the novel polymorphic form to form II by forming a suspension and/or a solution of the precipitate in methanol, and then
5 recovering gabapentin form II.

The present invention further relates to a novel polymorphic form of gabapentin designated as gabapentin form III. The polymorph may be identified by its unique X-ray diffraction
10 pattern.

A further aspect of the present invention relates to the novel polymorphic form of gabapentin that is of use as an intermediate in the preparation of polymorphic form II.
15

Further objectives and advantages of the subject invention will be apparent to those skilled in the art from the detailed description of the disclosed invention.

20 **BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS**

Fig. 1 is an x-ray diffraction pattern of a sample of gabapentin hydrate.

Fig. 2 is an x-ray diffraction pattern of gabapentin form II.
25

Figs. 3a and 3b are x-ray diffraction pattern of gabapentin form III, possibly containing small amounts of gabapentin form II and/or gabapentin hydrate.

30 Fig. 4 is an FTIR (Fourier Transform Infra Red) spectrum of gabapentin hydrate.

Fig. 5 is an FTIR spectrum of gabapentin form II.

35 Fig. 6 is an FTIR spectrum of gabapentin form III, possibly

containing small amounts of gabapentin form II and/or gabapentin hydrate.

DETAILED DESCRIPTION OF THE PREFERRED EMBODIMENTS

5 The subject invention will now be described in detail for specific preferred embodiments of the invention, it being understood that these embodiments are intended only as illustrative examples and the invention is not to be limited thereto.

10

The method of the present invention comprises:

- (1) obtaining gabapentin hydrochloride that is substantially free of inorganic salts;
- (2) mixing a solution of the gabapentin hydrochloride with an additional amine in a first solvent so as to
15 obtain a precipitate comprising gabapentin; and then
- (3) recovering gabapentin form II from the precipitate.

Preferably, the gabapentin hydrochloride used as a starting
20 material in the process of the present invention is substantially free of other inorganic salts such as sodium chloride and sodium bromide, that is, such impurities are only present in trace amounts. Alternatively, gabapentin hydrochloride containing inorganic salts may be used subject
25 to the addition of a further step for removing the inorganic salts prior to mixing gabapentin hydrochloride with the additional amine.

Thus, gabapentin hydrochloride containing inorganic salts may
30 optionally be pre-treated to remove the inorganic salts by the steps of (a) dissolution in a solvent in which gabapentin hydrochloride is soluble, but the inorganic salts are not; (b) filtration of the inorganic salts and, optionally, (c) evaporating the solvent to recover gabapentin hydrochloride
35 substantially free of inorganic salts. Appropriate solvents

for the optional pre-treatment step include those selected from the group consisting of methanol, ethanol, n-propanol, isopropanol, butanol, t-butanol, n-butanol, ethyleneglycolmonomethylether, benzylalcohol or dimethylacetamide. Preferably the pre-treatment solvent is identical to the first solvent. This pre-treatment solvent, which is identified in Table 1 and in the claims as the "second solvent", would be used prior to using the "first solvent", if, in fact, this optional pre-treatment step is included in the process.

The second step of the present invention comprises mixing a solution of the gabapentin hydrochloride in a solvent that contains an additional amine. The solvent may be any solvent in which the hydrochloride salt of the additional amine is soluble but in which gabapentin form III is insoluble, such that a precipitate of gabapentin form III is formed. Such solvents are preferably selected from the group consisting of ethyl acetate, dimethylcarbonate, ethanol, butanol, t-butanol, n-butanol, methanol, acetonitrile, toluene, isopropylacetate, isopropanol, methylethylketone, acetone, ethyleneglycolmonomethylether, methylene chloride, chloroform, benzylalcohol or dimethylacetamide. The precipitated gabapentin, which may be separated by filtration, is characterized herein as a novel polymorphic form of gabapentin, possessing a crystalline structure characterized by peaks in the powder X ray diffraction pattern with 2-theta values at 6.11, 12.22, 17.00, 18.20, 19.94, 20.81, 24.54, and 25.11 degrees, all ± 0.2 degrees. The x-ray diffraction pattern in the samples obtained appears to show a preferred orientation in which the peak at 6.11 degrees is larger than any other peak in the pattern, and the peaks at 12.22 and 24.54 degrees are larger than any of the remaining peaks in the pattern. This polymorph is referred to herein as gabapentin form III.

Two representative embodiments of the third step of the present invention, recovery of gabapentin form II from the precipitate, are slurring and crystallization. Slurring may be performed by suspending the precipitated gabapentin in methanol by mixing, stirring, and/or providing continuous agitation with some mechanical device so as to induce transformation into the gabapentin form II that is the commercially available polymorphic form of gabapentin. Gabapentin form II may then be filtered off and washed.

10

Alternatively, the precipitated gabapentin may be crystallized from methanol with heating by reflux until dissolved, cooling, optionally seeding with gabapentin, followed by further cooling, and then collecting and drying the crystals of gabapentin form II. Second and multiple crops may be obtained from the concentrated mother liquors.

15

Suitable amines for use in the present invention include triethylamine, tributylamine, tripropylamine, trihexylamine, diethylamine, ethanolamine and benzylamine. Preferably the amine is tributylamine.

20

The form II gabapentin obtained by the methods of the present invention may be crystallized using processes known in the art.

25

Certain specific representative embodiments of the invention are described in detail below, the materials, apparatus and process steps being understood as examples that are intended to be exemplary and illustrative only. In particular, the invention is not intended to be limited to the methods, materials, conditions, process parameters, apparatus and the like specifically recited herein.

30

35 EXAMPLES

1. Preparation of gabapentin from gabapentin hydrochloride

A. Removal of Inorganic Salts

Gabapentin hydrochloride containing inorganic salts (NaCl, NaBr), which may be prepared, for example, as shown in U.S. Pat. No. 4,024,175, Example 4, Variant A, was dissolved in 150 ml isopropanol and mixed at 25°C. Active carbon (0.9 g) was added and the suspension mixed for a further 2 hours. The inorganic salts were removed by filtering. The filter cake was washed twice with 15 ml isopropanol and the washings were added to the gabapentin hydrochloride solution.

B. Precipitation of Gabapentin Base; Formation of Gabapentin Form III

The gabapentin hydrochloride solution of part A was concentrated to dryness in vacuum while ensuring that the temperature of the heating bath did not exceed 35°C. 210 ml ethylacetate and 16.5 ml tributylamine were added and the solution was mixed for 2 hours at 25°C. The gabapentin precipitate was then separated by filtration, the filter cake being washed with 20 ml ethylacetate and then 20 ml methanol. The filter cake contained gabapentin form III which when dried displayed a characteristic X-ray diffraction pattern with 2-theta values at 6.1, 12.2, 17.0, 17.7, 18.3, 20.0, 20.9, 24.6 and 25.5 degrees.

C. Alternative Methods for Conversion of Precipitated Gabapentin to Gabapentin Form II

(1) Slurrying

The still humid filter cake from step 2 was suspended in 52.5 ml methanol for about 14 hours at 25°C. Solid gabapentin was then separated from the suspension by filtration. The filter cake was washed with 20 ml methanol and then dried under vacuum at 35°C. 10.8 g crystalline gabapentin form II (yield 72%) was obtained.

(2) Crystallization

5 The still humid filter cake from step 2 was suspended in 210 ml of methanol and the suspension was heated to reflux (65°C). If dissolution was incomplete, additional methanol was added.

10 After dissolution, the reactor content was cooled to 34°C at which temperature crystallization was induced by seeding with pure Form II gabapentin base (0.1 g).

15 After maintaining the mixture at 34°C for 60 minutes the reactor content was cooled to 25°C and methanol was distilled by vacuum distillation. Approximately 160 ml of methanol was collected. Then the suspension was cooled to 0-10°C and maintained at this temperature for 2 hours.

20 The crystalline gabapentin was separated by filtration from the suspension. The filter cake was washed with 20 ml methanol and then dried under vacuum at 35°C. 10.8 g of crystalline gabapentin form II (yield 72%) was thus obtained.

Examples 2-20

25 The method of Example 1 was followed using the slurring technique of step C(1) and employing the amines and solvents shown in Table 1 below. The percent yields are of purified product except where marked with an asterisk (*), where the yield was measured at the stage prior to the slurring in
30 methanol.

Table 1. Summary of the first solvent, second solvent, amine and yield of examples 2-20.

	Example No.	First Solvent	Second Solvent	Amine	Yield(%)
5	2	IPA	IPA	TBA	61.5
	3	Et Ac	IPA	TBA	74.0
	4	Et Ac	IPA	THA	66.2
	5	Et Ac	IPA	TPA	63.0
	6	Et Ac	IPA	THA	79.6*
10	7	IPA Ac	IPA	TBA	64.9
	8	ACN	IPA	TBA	67.8
	9	DMC	IPA	TBA	57.9
	10	DMA	DMA	TBA	65.7
	11	BzOH	BzOH	TBA	43.0*
15	12	MEK	IPA	TBA	88.0*
	13	t-BuOH	t-BuOH	TBA	79.4*
	14	Acetone	IPA	TBA	73.1*
	15	Et Ac	BuOH	TBA	69.8
	16	MeOH	MeOH	TBA	67.4
20	17	EGMME	EGMME	TBA	66.8*
	18	IPA	IPA	TEA	76.2*
	19	IPA	IPA	BzA	56.0*
	20	CH ₂ Cl ₂	DMA	DEA	89.4*

- | | | |
|----|--|--------------------------------------|
| 25 | IPA isopropanol | MEK methyl ethyl ketone |
| | ACN acetonitrile | EGMME ethyleneglycol monomethylether |
| | BzOH benzyl alcohol | TBA tributylamine |
| | MeOH methanol | BzA benzylamine |
| | CH ₂ Cl ₂ methylene chloride | IPA Ac isopropylacetate |
| 30 | THA trihexylamine | DMC dimethylcarbonate |
| | TPA tripropylamine | (t)-BuOH (tert)-butanol |
| | Et Ac ethyl acetate | TEA triethylamine |

DMA dimethylacetamide

DEA diethylamine

The gabapentin form III was characterized by comparing the x-ray diffraction pattern and the FTIR absorption spectra of gabapentin form III with gabapentin form II and gabapentin hydrate. The x-ray powder diffraction patterns of Figures 1, 2, and 3a were obtained using a Philips x-ray powder diffractometer with the following parameters:

10 Goniometer model 1050/70, Cu-tube, Curved graphite monochromator.

Sample holder: Quartz monocrystal plate

Settings:

X-Ray tube:

15 KV-40

mA-28

Target-Cu

Divergence slit-1°

Receiving parallel slit-0.2 mm

20 Scatter slit-1°

Scintillation detector:

Voltage-832

Lower level-33.8%

Window-34.5%

25 Scan parameters:

Scanning speed: 2°/min

Paper speed: 2cm/min

Gain: 32

Calibration: External calibration with silicon fine

30 powder

Type of radiation: copper K α .

Figure 3b was obtained using a Siemens B5100 with a presample (K α_1 only) monochromator, step scan, Cu radiation, beam slits 0.3, receiving slit 0.05, standard Siemens rotating sample

holder, start/stop/step angles in degrees were 4.0, 35, and 0.04, with a step duration of 15 seconds. Standard Siemens D-5000 software was used. The diffractometer was calibrated with NIST large d-spacing standard. No theta-compensating slits
5 were employed.

The x-ray spectra of gabapentin hydrate, gabapentin form II and gabapentin form III are shown in Figs. 1-3, respectively. The main diffraction peaks that characterize each material are
10 listed in Table 2.

Table 2. X-ray Diffraction peaks of gabapentin hydrate, gabapentin form II and gabapentin form III.

15	Hydrate	Form II	Form III
	2-theta (°)	2-theta (°)	2-theta (°)
	6.1	7.9	6.11
	12.2	13.3	12.22
	16.0	15.0	17.00
20	18.3	17.0	17.63
	19.1	19.5	18.20
	19.8	20.3	19.94
	20.7	21.3	20.81
	24.5	21.8	24.54
25	26.4	23.0	25.11
	28.4	23.6	28.91
	30.7	25.7	30.20
	32.3	26.9	30.78
30		28.2	31.46

The FTIR spectra for gabapentin hydrate, gabapentin form II and gabapentin form III are shown in Figs. 4-6,

respectively. The FTIR peaks are summarized in Table 3.

Table 3. FTIR peaks of gabapentin hydrate, gabapentin form II and gabapentin form III.

5

10

15

20

Form I	Form II	Form III
cm ⁻¹	cm ⁻¹	cm ⁻¹
648	709	708
726	749	760
880	890	885
926	922, 928	926
968	976	974
1154	1165	1160
1175		1180
1292	1300	1290
	1420	1420
	1476	1460
		1510
1542	1546	1586
1624	1615	1664
1662		

Morphology of the three forms:

- 25 1. The hydrate form typically exists as large crystals with undefined shapes.
 2. Form II typically exists as plate shaped crystals.
 3. Form III typically exists as small rhomboidal crystals.
- 30 The melting point for gabapentin was not determined since gabapentin decomposes prior to melting.

What Is Claimed Is:

1. A method of converting gabapentin hydrochloride to gabapentin form II comprising:
 - (1) dissolving gabapentin hydrochloride in a first solvent in which gabapentin is relatively insoluble; and
 - (2) adding an additional amine to the gabapentin hydrochloride solution so as to obtain a precipitate comprising gabapentin.
2. The method of claim 1, further comprising the step of recovering gabapentin form II from said precipitate.
3. The method of claim 2, the recovering step comprising slurrying or crystallizing said precipitate in methanol.
4. The method of claim 3, wherein said first solvent is selected from the group consisting of ethyl acetate, dimethylcarbonate, ethanol, butanol, t-butanol, n-butanol, methanol, acetonitrile, toluene, isopropylacetate, isopropanol, methylethylketone, acetone, ethyleneglycolmonomethylether, methylene chloride, chloroform, benzylalcohol or dimethylacetamide.
5. The method of claim 1 wherein said additional amine is selected from the group consisting of triethylamine, tributylamine, tripropylamine, trihexylamine, diethylamine, ethanolamine and benzylamine.
6. The method of claim 5 wherein said additional amine is tributylamine.
7. The method of claim 1 wherein said first solvent is selected from the group consisting of ethyl acetate, dimethylcarbonate, ethanol, butanol, t-butanol, n-butanol, methanol, acetonitrile, toluene, isopropylacetate,

isopropanol, methylethylketone, acetone, ethyleneglycolmonomethylether, methylene chloride, chloroform, benzylalcohol or dimethylacetamide.

8. The method of claim 7 wherein said first solvent is ethylacetate.

9. The method of claim 1 wherein said first solvent is one in which the hydrochloride salt of said additional amine is soluble.

10. The method of claim 1 further comprising pre-treating said gabapentin hydrochloride to remove inorganic salts, which pre-treatment comprises (a) dissolving gabapentin hydrochloride in a second solvent in which inorganic salts are insoluble, (b) filtering off the inorganic salts, and (c) recovering gabapentin hydrochloride from said second solvent.

11. The method of claim 10 wherein said second solvent is selected from the group consisting of methanol, ethanol, n-propanol, isopropanol, butanol, t-butanol, n-butanol, ethyleneglycolmonomethylether, benzylalcohol or dimethylacetamide.

12. The method of claim 11 wherein said second solvent is isopropanol.

13. The method of claim 1 or 10 wherein the precipitated gabapentin comprises gabapentin form III.

14. The method of claim 10 wherein the precipitated gabapentin comprises gabapentin form III, said second solvent is isopropanol, said first solvent is ethylacetate, and said additional amine is tributylamine.

~~38~~
117

15. The method of claim 14 wherein said precipitated gabapentin is slurried or crystallized from methanol to yield gabapentin form II.

16. Crystalline gabapentin form III characterized by powder X-ray diffraction peaks at 6.11 ± 0.2 , 12.22 ± 0.2 , 17.00 ± 0.2 , 17.63 ± 0.2 , 18.20 ± 0.2 , 19.94 ± 0.2 , 20.81 ± 0.2 , 24.54 ± 0.2 , 25.11 ± 0.2 , 28.91 ± 0.2 , 30.20 ± 0.2 , 30.78 ± 0.2 , and 31.46 ± 0.2 degrees 2-theta.

17. Crystalline gabapentin form III characterized by powder X-ray diffraction peaks at 6.11 ± 0.2 , 12.22 ± 0.2 , 17.00 ± 0.2 , 17.63 ± 0.2 , 18.20 ± 0.2 , 19.94 ± 0.2 , 20.81 ± 0.2 , 24.54 ± 0.2 , 25.11 ± 0.2 , 28.91 ± 0.2 , 30.20 ± 0.2 , 30.78 ± 0.2 , and 31.46 ± 0.2 degrees 2-theta, wherein the size of the peaks is in the order 6.11 degrees > 12.22 and $24.54 > 17.00$, 17.63 , 18.20 , 19.94 , 20.81 , 25.11 , 28.91 , 30.20 , 30.78 , and 31.46 .

18. Crystalline gabapentin form III characterized by infra-red absorptions having peaks at 708, 760, 885, 926, 974, 1160, 1180, 1290, 1420, 1460, 1510, 1586, and 1664 cm^{-1} .

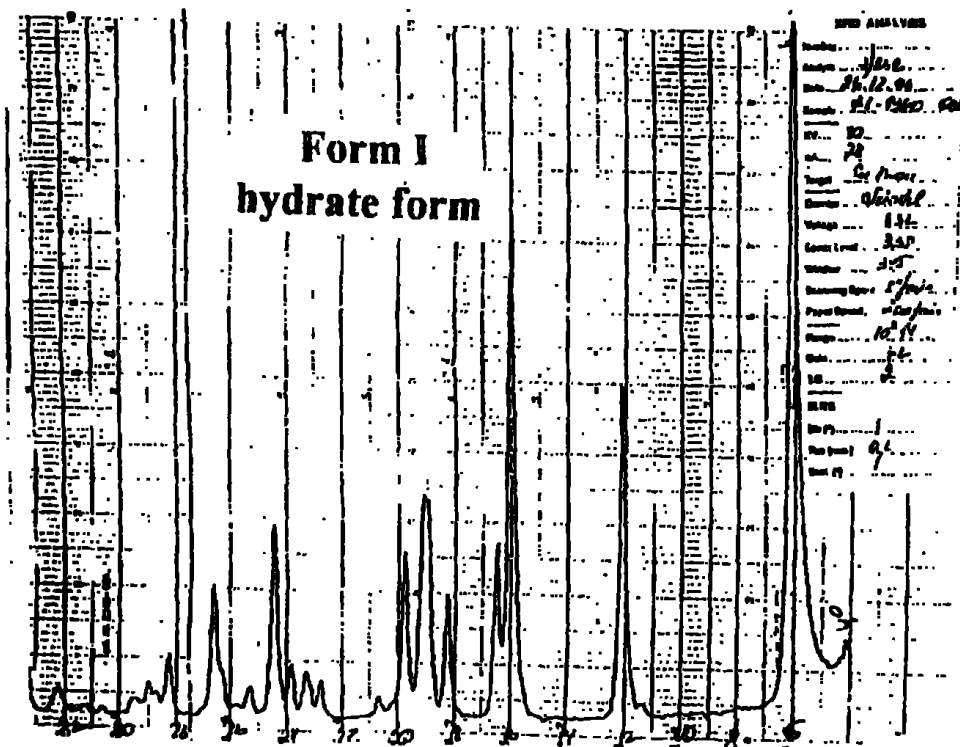
19. Crystalline gabapentin form III produceable by a process comprising the steps of:

(a) dissolving gabapentin hydrochloride in a solvent selected from the group consisting of ethyl acetate, dimethylcarbonate, ethanol, butanol, t-butanol, n-butanol, methanol, acetonitrile, toluene, isopropylacetate, isopropanol, methylethylketone, acetone, ethyleneglycolmonomethylether, methylene chloride, chloroform, benzylalcohol or dimethylacetamide;

(b) adding an additional amine selected from the group consisting of triethylamine, tributylamine, tripropylamine, trihexylamine, diethylamine, ethanolamine and benzylamine; and

(c) drying the precipitated gabapentin.

Figure 1



W/O 98/20255

1/7

PCT/US97/23164

54

Figure 2

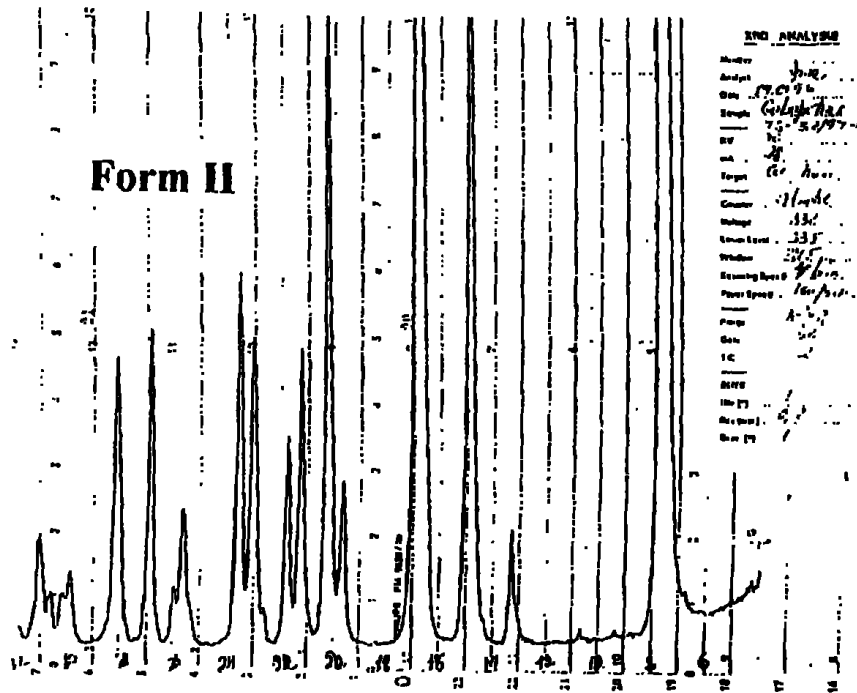
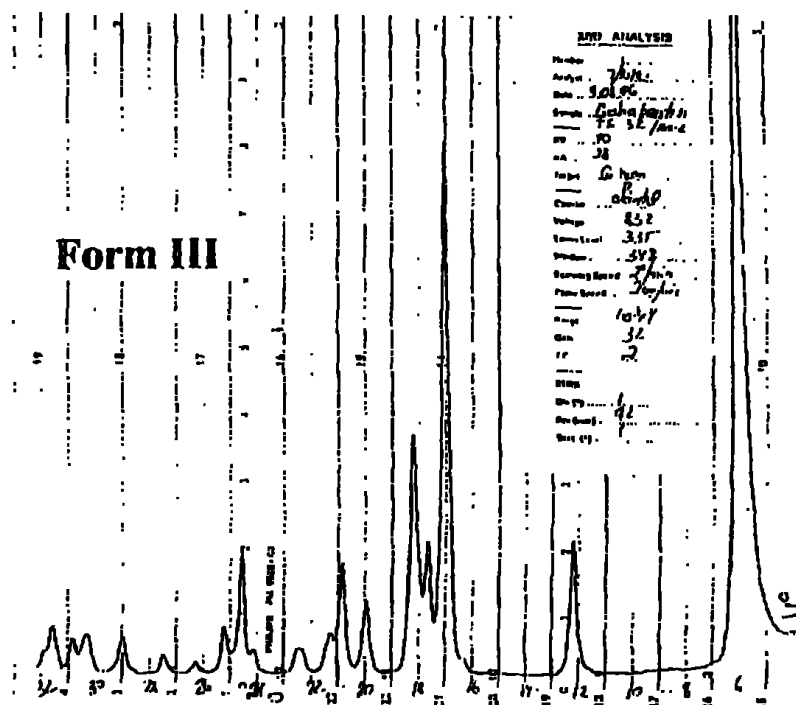


Figure 3a



W/O 98/28255

3/7

PCT/US97/23164

4

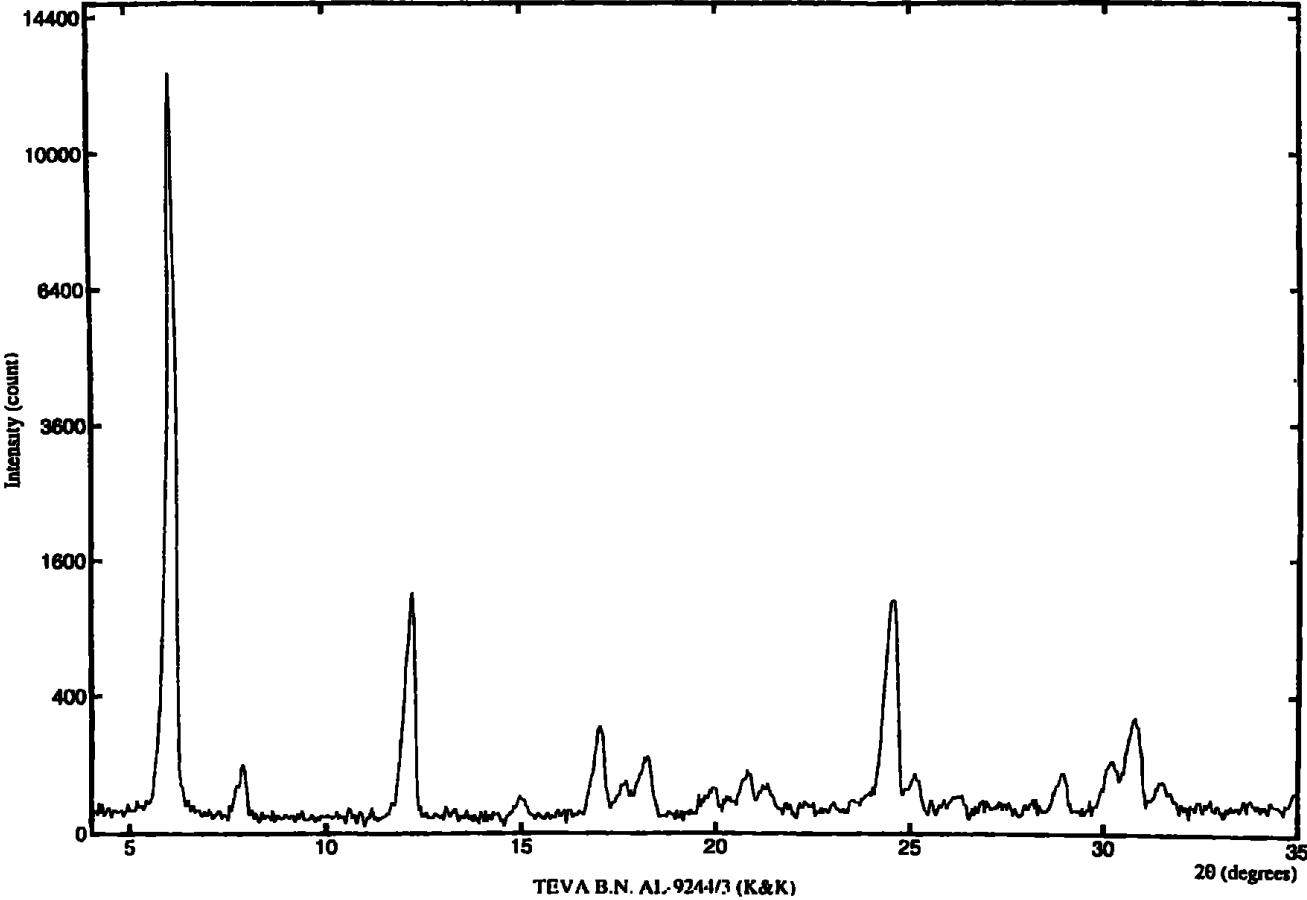
Figur 3b

127

WFO 98/28255

4/7

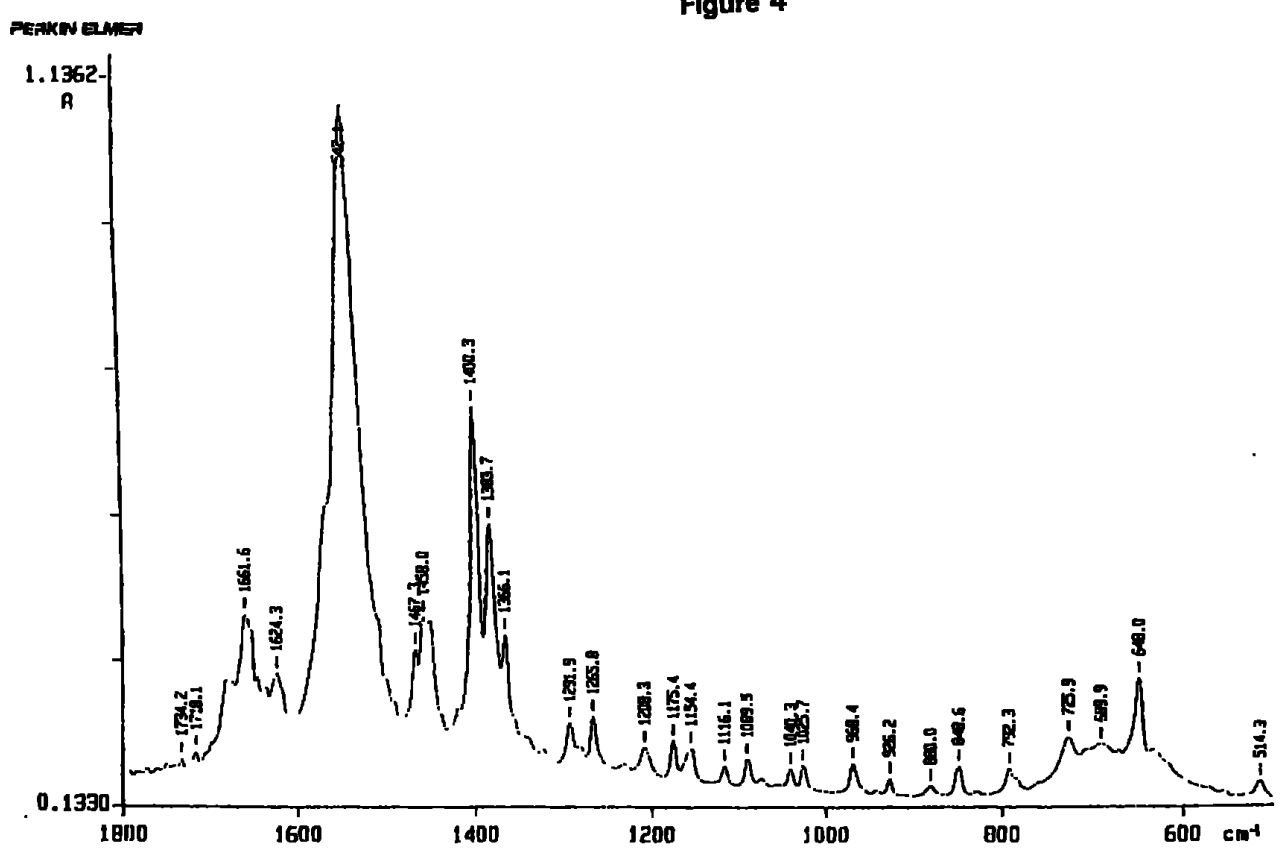
PCT/US97/23164



42

122

Figure 4



95/11/07 18:15 ZIONA IEVA AL-IR-40
m071195b: 16 scans, 4.0 cm^{-1}
GABAPENTIN: gabapentine monohydrate. KBr disk

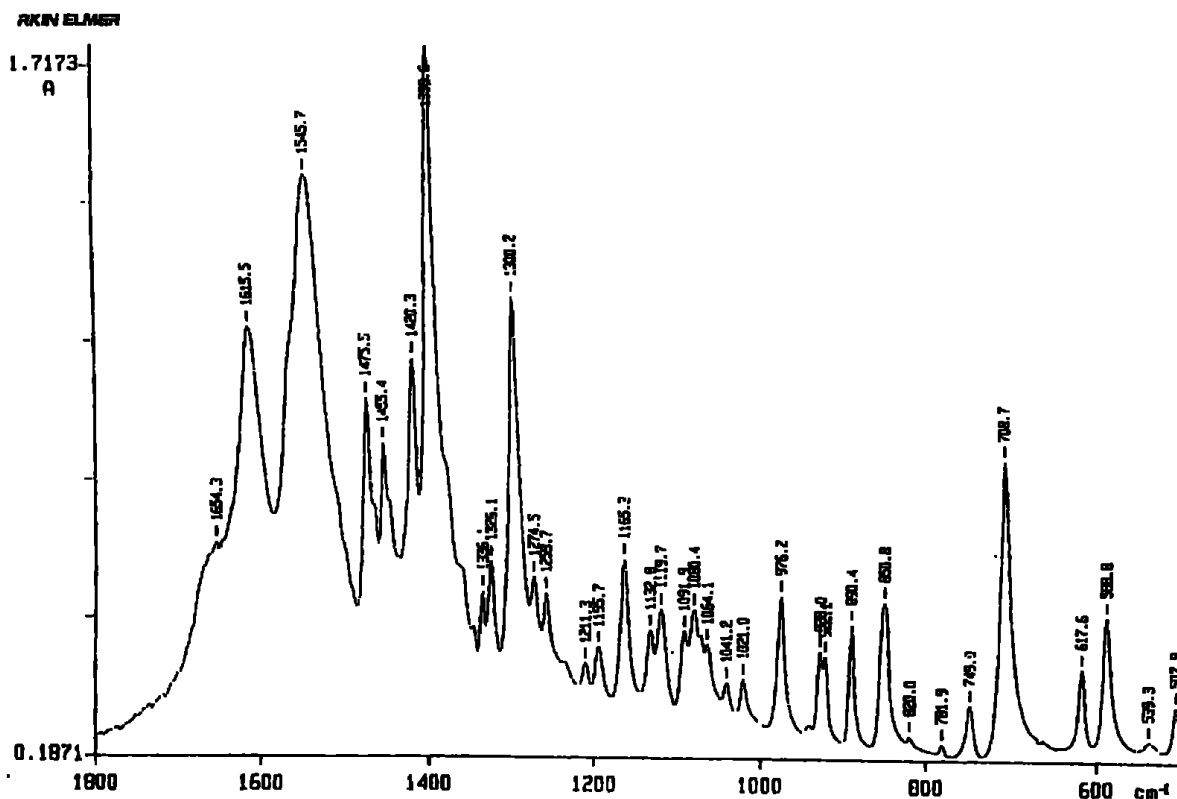
WO 98/25325

5/7

PCT/US97/23164

43

Figure 5



97/01/15 15:01 ZIONA TEVA AL-IR-40
 n150197a: 16 scans, 4.0cm-1
 GDP GP-1511, 1% in KBr form II

WFO 98/202355

6/7

PCT/US97/23164

44

124

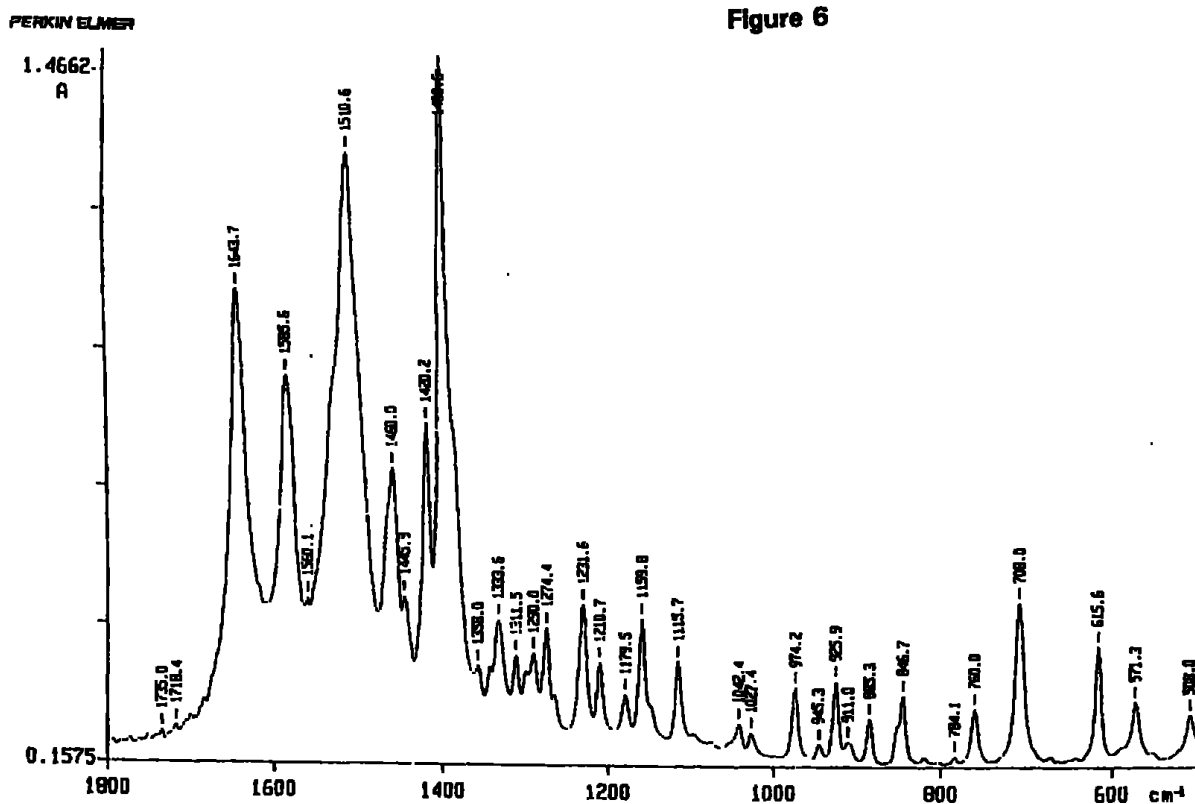
WO 96/28255

7/7

PCT/US97/23164

45

Figure 6



96/06/27 18:28 ZIONA TEVN AL-1R-40
m270696a: 16 scans, 4.0cm-1
GABAPENTIN AL-9244-3(KBr) form III