



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 339 756**

51 Int. Cl.:
C07C 227/42 (2006.01)
C07C 229/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02808152 .9**
96 Fecha de presentación : **20.11.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **1603863**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.12.2005**

54 Título: **Procedimiento mejorado para la preparación de ácidos aminometilcicloalcanacéticos.**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.05.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.05.2010

73 Titular/es: **Hikal Ltd.**
6, Nawab Building, 327, Dr. D N Road Fort
Mumbai 400001, IN

72 Inventor/es: **Kuppuswamy, Nagarajan**
Hariharan, Sivaramakrishnan y
Mariadas, Arulselvan

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

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. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

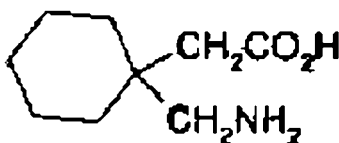
DESCRIPCIÓN

Procedimiento mejorado para la preparación de ácidos aminometilcicloalcanacéticos.

5 Antecedentes

Esta invención se refiere a un procedimiento mejorado para la preparación de ácidos aminometilcicloalcanacéticos. Esta invención se refiere, en particular, a un procedimiento mejorado para la preparación de gabapentina (que es conocido químicamente como ácido 1-aminometil-1-ciclohexanacético), que es un agente bien conocido, útil para el tratamiento de la epilepsia y otras enfermedades cerebrales. En la serie química de los ácidos 1-aminometilcicloalcan-1-acéticos, la gabapentina, que es el ácido 1-aminometil-1-ciclohexanacético, ha sido desarrollada como medicamento que tiene propiedades anticonvulsivas.

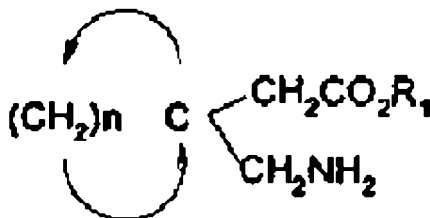
La gabapentina tiene la fórmula 1 que se muestra a continuación



(I)

Las patentes USA nº 4024175 y nº 4087 54 y la patente alemana nº 2460891 dan a conocer este compuesto, su procedimiento de preparación y sus utilizaciones.

Las patentes mencionadas describen varios procedimientos para la preparación de gabapentina y compuestos similares a la fórmula general 2 que se indica a continuación.



2

en la que R₁ es un átomo de hidrógeno, o un radical alquilo inferior, y n es un entero con un valor de 4 a 6 y comprendiendo además sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los procedimientos que se dan a conocer en estas patentes se basan en métodos conocidos utilizados para la preparación de aminas primarias. De manera específica, estos procedimientos comportan la reacción de Curtius de monoésteres de ácido cicloalcandiacético, reacción de Hoffmann de monoamidas de ácido cicloalcandiacético o la reagrupación de Lossen de los ésteres de sulfonato del ácido 1-carboximetilcicloalcanacetohidroxámico.

En una variación de la reagrupación de Lossen, el procedimiento puede ser llevado a cabo sobre la O-sulfoniloxi-cicloalcan-1,1-(N-hidroxi)imidadiacética (patente USA nº 4152326, y patente de Canadá nº 1085420). Estos procedimientos pasan por un isocianato o uretano que puede ser convertido en el ácido 1-aminometilcicloalcan-1-acético deseado por hidrólisis ácida o básica. El clorhidrato del aminoácido es aislado a partir del hidrolizado por evaporación de agua.

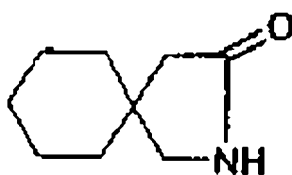
En particular, en las patentes USA nº 4024175 y nº 4087544 y la patente alemana nº 2460891, el ácido monometilciclohexan-1-acético es transformado en la azida que se descompone (reacción de Curtius) en tolueno hirviendo. El isocianato resultante se hidroliza con ácido clorhídrico en solución acuosa. La solución resultante se evapora hasta sequedad para proporcionar el clorhidrato del ácido 1-aminometilciclohexan-1-acético, que es convertido en gabapentina con una resina de intercambio iónico básica.

ES 2 339 756 T3

En las mismas patentes, la monoamida del ácido 1,1-ciclopentandiacético es tratada con hipobromito sódico en solución acuosa a -10 grados, y la solución es calentada, a continuación, a 60 grados durante 2 horas. A continuación, se acidifica con ácido clorhídrico 12N y se evapora en vacío. El residuo se extrae con etanol y la solución se etanol de evapora proporcionando clorhidrato del ácido 1-aminometilciclopentan-1-acético del cual se obtiene el aminoácido libre por paso a través de una resina de intercambio iónico básica.

En la patente USA nº 4152326, la imida del ácido N-(p-toluensulfonilo)-1,1-ciclohexandiacético es calentada con una solución acuosa de hidróxido sódico al 10% (reagrupación de Lossen) a 100 grados, y la solución resultante es acidificada con ácido clorhídrico concentrado y evaporada a sequedad. El residuo es digerido con etanol y filtrado, y el filtrado es evaporado en vacío para conseguir bencensulfonato de gabapentina. El tratamiento de este material con el intercambiador iónico básico IR-45 en forma -OH proporciona la gabapentina.

En los años siguientes se han solicitado patentes referentes a otras rutas que comportan la hidrólisis de 2-azaspiro (4,5)decan-3-ona de fórmula 3, conocida convencionalmente como gabalactama, aislada por primera vez por Sircar (J. Ind. Chem. Soc., 1928,5,549; chem. Abstracts, 1929,23,818) con ácido clorhídrico 1:1



(3)

(Las patentes USA nº 5091567, nº 5068413, la patente europea 414263; la solicitud de patente WO 9914184A1) para conseguir gabapentina en forma de sal clorhidrato.

Por lo tanto, en la patente USA nº 5068413 y en la patente europea nº 414263 A2, la gabalactama es mezclada 1:1 con ácido clorhídrico y sometida a ebullición en reflujo a 108 grados C durante 6 horas, siendo enfriada y diluida con agua. La mezcla es extraída con cloruro de metileno para eliminar la lactama no disuelta. La solución acuosa es evaporada a sequedad en vacío y el residuo es lavado con acetona para proporcionar clorhidrato de gabapentina como parte insoluble.

En la patente USA nº 5091567, la gabalactama es hidrolizada de manera similar con ácido clorhídrico para proporcionar el clorhidrato de gabapentina.

En la solicitud de patente WO nº 9914184A1, la lactama de fórmula 3 es hidrolizada con una mezcla de ácido clorhídrico 6N y dioxano en reflujo durante 4 horas. La solución es evaporada a sequedad y el residuo es cristalizado a partir de metanol-acetato de etilo-heptano para conseguir el clorhidrato de gabapentina.

En otras dos patentes (patentes USA nº 4956473 y nº 4958644), la lactama de fórmula 3, que tiene un grupo carboxi adicional, es sintetizada e hidrolizada con ácido clorhídrico 1:1 con la eliminación simultánea del grupo carboxi para conseguir el clorhidrato de gabapentina.

En la patente USA nº 4958044, una solución de dimetil éster del ácido (1-ciano ciclohexil) malónico en etanol es hidrogenada a 10 bares de presión de hidrógeno y a 90 grados C sobre 3 g de níquel de Raney durante 4,5 horas. La solución es filtrada y el filtrado es evaporado para proporcionar 2-aza-(4-metoxi-carbonil)espiro(4,5)decan-3-ona (carboxi gabalactama). Esta se mezcla con ácido clorhídrico al 20% y se mezcla en reflujo durante 24 horas. Esta solución es evaporada a sequedad y el residuo es manipulado para conseguir clorhidrato de gabapentina.

También se han descrito otros métodos para sintetizar gabapentina directamente sin la intervención de gabalactama o clorhidrato de gabapentina. En las patentes USA nºs 5095148, 5135455, 5136091, 5149870 y en la patente de Canadá nº 203217, el benzil éster del ácido (1-ciano ciclohexil)acético es hidrogenado en metanol utilizando un 5% de rodio sobre carbono como catalizador a 10 bares de presión de hidrógeno durante 23 horas a temperatura ambiente. El filtrado de la mezcla como concentración del filtrado y dilución con etanol proporciona gabapentina con un rendimiento del 27%.

En las patentes USA nºs 5132451, 5319135 y 6294690, el ácido 1-cianociclohexanoacético es hidrogenado en metano a una temperatura ambiente durante 2 horas utilizando un 15% de rodio sobre carbono como catalizador conteniendo un 1% de paladio. La mezcla es filtrada y el filtrado es concentrado. La adición de isopropanol y la agitación a 0-5 grados durante 24 horas proporciona la gabapentina. En la patente europea nº 414262B1, se hidrogena el ácido 1- cianociclohexanoacético sobre níquel de Raney para producir gabapentina.

ES 2 339 756 T3

En la patente USA nº 6294690, se somete el benzonitrilo a una reducción de Birch con litio y amoníaco líquido y los intermediarios de reducción retenidos con etilbromoacetato. El producto resultante es hidrolizado a ácido (1-ciano ciclohexan-2,5-dienil)acético que es hidrogenado en hidróxido amónico metabólico durante 3,5 horas a 50 grados C y 50 psi de presión de hidrógeno sobre un catalizador de carbón con 5% de paladio. La mezcla es filtrada y el filtrado es concentrado para conseguir gabapentina en crudo.

La solicitud WO nº 2000039074 describe la síntesis de gabapentina por hidrogenación de bencil o difenilmetil éster del ácido 1-nitrometilciclohexildiacético.

Con gran diferencia, el procedimiento más ampliamente utilizado para la preparación de gabapentina es la eliminación de HCl de su sal clorhidrato. Esto ha sido conseguido de diferentes maneras, las cuales, a excepción de cuatro procedimientos, utilizan una resina de intercambio iónica básica (patente USA nºs 402 4175, 4894476, 4960931 y 6054482; patente de Canadá nº 1085420; patente europea nº 340677, 414263; solicitudes de patentes WO nº 9914184 y nº 0001660) en las que el clorhidrato es disuelto principalmente en agua en algunos casos en agua y un alcohol.

En la patente USA nº 4024175, la gabapentina se obtiene a partir de su clorhidrato por tratamiento con un cambiador iónico básico y cristalización a partir de etanol-eter. No se facilitan detalles experimentales en esta patente.

En las patentes USA nº 4894476, nº 4960931 y nº 6054482, y en la patente europea nº 340677, una solución de clorhidrato de gabapentina en agua ionizada es vertida en una columna de Amberlite IRA-68 en forma OH y la columna es eluida con agua ionizada. El eluido es concentrado en un rotovap a 29-31 grados C en vacío hasta emulsión. La emulsión fue mezclada con isopropanol y enfriada para conseguir gabapentina monohidratada.

En la patente de Canadá nº 1085420, una sal de bencensulfonato de gabapentina fue convertida en gabapentina por intercambio sobre resina Amberlite IR 45.

En la patente europea nº 414263, el clorhidrato de gabapentina es convertido en gabapentina por desionización con la resina de intercambio iónico IRA 68.

En el documento WO 0001660, se hace pasar una solución de clorhidrato de gabapentina en agua sobre resina ReliteEXA10 y el eluido es concentrado en vacío. El concentrado es tratado con 2-metoxi etanol y se separa por destilación una mezcla de agua y 2-metoxi etanol. Se añade isopropanol a la suspensión resultante; la mezcla es calentada a 60 grados C durante 20 minutos y enfriada. Después de 2 horas a una temperatura de -5 a -10 grados C, el precipitado es filtrado para conseguir gabapentina.

Entre las excepciones, en un caso la desionización es llevada a cabo en metanol. Por lo tanto, en la patente europea nº 1174418A1 y en el documento WO 200064857, se consiguió la desionización de una solución de clorhidrato de gabapentina en metanol haciendo pasar a través de una resina de intercambio iónico débilmente básica BAYER MP-2. El eluido metanólico es concentrado por destilación a baja presión en una temperatura de 30 grados C, consiguiendo una suspensión densa que es disuelta en metanol-agua a 65 grados C, enfriada y tratada con isopropanol para conseguir gabapentina de calidad farmacéutica.

En otro procedimiento dado a conocer en la solicitud WO nº 00/58268, una solución acuosa de clorhidrato de gabapentina es neutralizada con NaOH 1M hasta un pH de 7,14 y es sometida a diafiltración a 22 grados C utilizando una membrana combinada de capas múltiples de nanofiltración con una selectividad para compuestos orgánicos con peso molecular superior a 150 y una selectividad para iones inorgánicos monovalentes. La solución resultante es concentrada a presión reducida por debajo de 35 grados C y la gabapentina es precipitada por isopropanol y cristalizada a partir de metanol.

En otro proceso descrito en la patente USA nº 6255.52 6B1, el clorhidrato de gabapentina fue suspendido en acetato de etilo y agitado con tri-n-butilamina a 25 grados C durante 2 horas. La gabapentina precipitada fue recogida por filtrado y agitada con metanol a 25 grados C durante 14 horas y filtrada.

El documento WO 02/44123 A da a conocer un procedimiento para la preparación de gabapentina a partir de clorhidrato de gabapentina, que comprende: disolución del clorhidrato de gabapentina en un disolvente en el que son completamente solubles tanto el clorhidrato de gabapentina como la gabapentina, y añadiendo una amina que permite la retirada del ión cloruro de la solución que contiene clorhidrato de gabapentina, por precipitación del clorhidrato de la misma amina, dejando gabapentina en solución en forma de aminoácido libre.

En otro procedimiento presentado en la solicitud de patente WO nº 02/34709, el clorhidrato de gabapentina, obtenido como solución en n-butanol, fue vertido sobre resina catiónica fuerte (IMAC HP 1/10). Después del lavado de la columna con agua, se eluyó la gabapentina con amoníaco en solución acuosa. La solución amónica fue evaporada por debajo de 40 grados consiguiendo un residuo espeso que fue calentado con metanol y agitado con isopropanol. La mezcla fue filtrada para conseguir gabapentina.

Se puede observar de la literatura anterior referente a la técnica anterior, que el procedimiento para la preparación de gabapentina es acceder al clorhidrato de gabapentina mediante un método adecuada y a continuación someterlo a un tratamiento de intercambio iónico. Este procedimiento conduce a la formación de gabapentina, principalmente en

ES 2 339 756 T3

solución acuosa, el cual es evaporado a continuación. Este procedimiento tiene que ser realizado a una temperatura baja de 25 a 40 grados C y alto vacío en un rango de 133, 32 a 266, 64 Pa (1 a 2 torr), puesto que de otra forma se produce lactamización que conduce a la contaminación del producto resultante. Al tener el agua una baja presión de vapor, el procedimiento de evaporación es engorroso y requiere mucho tiempo. Además, la utilización de alto vacío para estos largos periodos de tiempo consume mucha energía. Por lo tanto, el procedimiento resulta ineficaz en cuanto a costes y poco adecuado para los usuarios y, por lo tanto, puede no ser adecuado para aplicaciones industriales.

La patente USA n° 6054482 reivindica que solamente utilizando el método de intercambio iónico el clorhidrato de gabapentina proporcionará el aminoácido puro con menos de 0,5% de gabalactama residual y 20 ppm de cloruros. Por encima de estos niveles, la estabilidad de almacenamiento de la gabapentina queda afectada desfavorablemente con acumulación de gabalactama tóxica hasta niveles no deseables.

Por otra parte, el documento USP 2002/0061931 demuestra que la presencia de ión cloruro por encima de 20 ppm hasta 100 ppm y de gabalactama hasta el 0,5% en muestras de gabapentina obtenidas a partir de su clorhidrato por el método indicado en la patente USA n° 6255526 (por ejemplo, suspensión del clorhidrato en acetato de etilo agitado con tri-n-butilamina durante 2 horas a 25 grados C y filtrado) tiene la estabilidad deseada.

Otro importante aspecto a considerar con el desarrollo de un procedimiento para la preparación de gabapentina a partir de su clorhidrato es el que se refiere a la pureza de gabapentina que se tiene que utilizar en aplicaciones farmacéuticas/formulaciones que la contiene. Este aspecto, que es un desarrollo reciente, está relacionado con las estrictas especificaciones propuestas por el Pharmaceutical Forum. Algunas de las especificaciones importantes estipuladas y que son relevantes para la presente invención son las siguientes:

- | | |
|--|---|
| 1. Contenido de cloruros | NMT 100 ppm |
| 2. Contenido de gabalactama | menos de 0,1% |
| 3. Impureza con RF 0,5 con respecto a la gabapentina | menos de 0,2% |
| 4. Cualquier otra impureza individual | menos de 0,1% |
| 5. Impurezas totales | menos de 0,5% excluyendo la impureza mencionada en el punto 3 |

Las especificaciones de formulaciones individuales son incluso más estrictas con limites en los que la limitación de gabalactama debe ser menor de 0,05% y las impurezas con RF 0,5 con respecto a la gabapentina menores de 0,1%.

Por lo tanto, la gabapentina que se obtendrá por cualquier proceso cumpliría las estrictas condiciones antes indicadas, puesto que de lo contrario no sería útil para aplicaciones farmacéuticas. El método debe ser simultáneamente capaz de conseguir gabapentina pura de acuerdo con las especificaciones estrictas del Pharmaceutical Forum antes mencionado.

La gabapentina es actualmente un medicamento muy extendido (se encuentra dentro de los diez más extendidos en el mercado mundial) y puede ser utilizado también para el tratamiento de dolores neuronales profundos, además de su conocida actividad antiepiléptica. De acuerdo con una comprensión clara del estado de la técnica escrito en lo anterior y teniendo en consideración las estrictas especificaciones farmacéuticas, se cree que si se desarrolla un método económico y simple para la preparación de gabapentina a partir de sus sales, especialmente clorhidrato, evitando evaporación a baja temperatura de grandes volúmenes de disolventes, tales como agua, o la utilización de aminor terciarias que pueden contaminar los productos finales, ello conduciría a un procedimiento para la preparación de gabapentina en cantidades comerciales para cumplimentar la creciente demanda global.

De acuerdo con lo anterior, los inventores han realizado investigaciones y desarrollos para conseguir un procedimiento mejorado para la preparación de gabapentina. La gabapentina preparada de este modo cumple con las estrictas especificaciones farmacéuticas mencionadas anteriormente.

De acuerdo con ello, el objetivo principal de la presente invención consiste en conseguir un procedimiento mejorado para la preparación de gabapentina que supere las dificultades antes mencionadas y para producir gabapentina que cumpla con sus estrictas especificaciones farmacéuticas.

Otro objetivo de la presente invención consiste en dar a conocer un procedimiento mejorado para la preparación de gabapentina, que no comporte la costosa conversión de intercambio iónico del clorhidrato de gabapentina haciendo el procedimiento simple y económico.

Otro objetivo de la presente invención consiste en dar a conocer un procedimiento mejorado para la preparación de gabapentina que resulta en una elevada pureza (más del 99,5%) de gabapentina.

ES 2 339 756 T3

Otro objetivo adicional de la presente invención consiste en dar a conocer un procedimiento mejorado para la preparación de gabapentina que tiene como resultado un elevado rendimiento (más del 50%).

De la literatura de la técnica anterior antes mencionada relativa a la preparación de gabapentina se puede observar que un método simple y fácil para la liberación de gabapentina, a partir de su sal clorhidrato, consistiría en neutralizar una solución acuosa de esta última con una solución alcalina acuosa o un hidróxido alcalinotérreo. De manera sorprendente, este método no ha sido intentado ni existe información del mismo en la literatura. Este método no ha sido intentado hasta el momento quizás en consideración del hecho de que la gabapentina, al ser un aminoácido, será soluble en agua y no puede ser precipitada incluso en el punto isoeléctrico en rendimiento deseable, es decir, por encima del 50%.

En la patente india n° 186285 se da a conocer un procedimiento para la preparación de gabapentina que produce gabapentina sustancialmente pura. El procedimiento se describe a continuación:

El procedimiento comporta el aislamiento de ácido 1-(aminometil)ciclohexanoacético sustancialmente puro directamente a partir de una solución acuosa de su sal por adición de ácido. La sal por adición de ácido utilizada es un producto de adición del ácido 1-(aminometil)ciclohexanoacético con un ácido mineral seleccionado entre ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico o con un ácido orgánico seleccionado entre ácido carboxílico alifático C1 a C12, ácido sulfónico alifático C1 a C7, ácido aril sulfónico y ácido policarboxílico, comprendiendo la adición de una base a una solución acuosa de la sal por adición del ácido 1-(aminometil)ciclohexanoacético para ajustar el pH entre 6,7 y 8 para precipitar ácido 1-(aminometil)ciclohexanoacético seguido del lavado del ácido 1-(aminometil)ciclohexanoacético precipitado con un disolvente orgánico miscible en agua y secando el ácido 1-(aminometil)ciclohexanoacético precipitado para obtener ácido 1-(aminometil)ciclohexanoacético sustancialmente puro que contiene menos de 0,2% de 2-azaspiro[4,5]decan-3-ona.

La base utilizada en el proceso es en general un hidróxido o carbonato de metal alcalino o alcalinotérreo.

Se incluyen entre los ejemplos específicos de hidróxidos de metales alcalinos y alcalinotérreos y carbonatos que pueden ser utilizados NaOH, KOH, LiOH, CsOH, Mg(OH)₂, Ca(OH)₂, Ba(OH)₂, Li₂CO₃, NaCO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃ o mezclas de los mismos. La base preferente es un hidróxido de metal alcalino. De manera más preferente, la base es hidróxido sódico.

Durante el tratamiento con una base de hidróxido en el proceso, el pH es ajustado desde un valor de pH ácido a un valor de pH comprendido entre 6,7 y 8, preferentemente entre 7,2 y 7,8.

El ajuste del pH con una base de hidróxido es llevada a cabo a una temperatura entre 0 y 50 grados C, preferentemente entre 10 y 40 grados C, y más preferentemente entre 15 y 25 grados C. después de ajustar el pH, la mezcla de reacción se deja reposar suficiente tiempo comprendido entre 1 y 12 horas para una cristalización eficaz del ácido 1-(aminometil)ciclohexanoacético. El ácido 1-(aminometil)ciclohexanoacético cristalizado es lavado con un disolvente orgánico miscible en agua, preferentemente acetona y es secado para obtener ácido 1-(aminometil)ciclohexanoacético sustancialmente puro y anhidro.

Cuando los inventores han intentado repetir el proceso antes explicado con ayuda de detalles facilitados en la sección experimental (ejemplo 2) de la patente india n° 186285, han descubierto que la gabapentina preparada de este modo no se encontraba dentro de las especificaciones farmacéuticas explicadas anteriormente. La gabapentina obtenida por el método anterior se observó que contenía una cantidad inaceptablemente alta, es decir, mayor al 3% con respecto a menos de 100 ppm de cloruros y un nivel total de impurezas superior al 1,5% con respecto al 0,5% requerido por la farmacopea.

Por lo tanto, los inventores observaron que el proceso antes mencionado parece no ser adecuado para la preparación de gabapentina que satisfaga las estrictas especificaciones farmacéuticas que se han explicado.

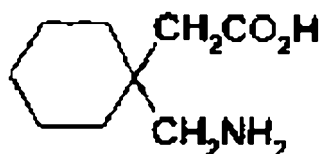
Las investigaciones sistemáticas y sostenidas realizadas por los inventores con (i) varios volúmenes de agua para disolver el clorhidrato de gabapentina, (ii) varias concentraciones del alcali neutralizante, (iii) varias temperaturas de neutralización, (iv) varios tiempos de envejecimiento del precipitado, (v) varias composiciones de líquidos para el lavado de la torta de filtrado y (vi) procedimiento de cristalización, resultaron en el descubrimiento de que se puede desarrollar un procedimiento mejorado para la preparación de gabapentina, preparada por el procedimiento desarrollado de acuerdo con el procedimiento de la presente invención cumple con las estrictas exigencias farmacéuticas anteriormente mencionadas y tiene como resultado también rendimientos satisfactorios (es decir, de 40 a 60%) con niveles totales de impureza menores de 0,5% y contenidos de cloruro menores de 100 ppm, tal como se requiere por la farmacopea.

Por lo tanto, de acuerdo con la presente invención, es posible preparar gabapentina, que tendrá una pureza del 99,5%, un rendimiento del 40 a 60% y cumpliendo finalmente todas las estrictas especificaciones antes mencionadas para su utilización en el sector farmacéutico.

En otras palabras, los inventores han logrado conseguir un resultado que no se podía anticipar por los conocimientos de la técnica anterior.

ES 2 339 756 T3

De acuerdo con ello, la presente invención da a conocer un procedimiento para la preparación de gabapentina de fórmula I



I

que comprende

- (i) preparar una solución acuosa de clorhidrato de gabapentina en agua en una proporción de una parte en peso del clorhidrato de gabapentina con respecto a 0,5-3 partes en peso de agua,
- (ii) preparar una solución acuosa de hidróxido sódico o potásico en una concentración del orden de 40-50% p/p
- (iii) añadir de 0,08 a 0,3 partes en peso de la solución obtenida en la fase (ii) a 1,5-4 partes en peso de la solución obtenida en la fase (i) a una temperatura en un rango de 0 a 20 grados C en forma de una solución resultante,
- (iv) calentar la solución resultante gradualmente a una temperatura en un rango de 50-90 grados C,
- (v) enfriar gradualmente la solución resultante a una temperatura en un rango de 0 a 15 grados C para obtener un precipitado,
- (vi) dejar reposar el precipitado durante un periodo de tiempo comprendido entre 0,5 y 8 horas a una temperatura en el rango de 0 a 15 grados C
- (vii) separar el precipitado de su licor madre por métodos convencionales y
- (viii) recrystalizar el precipitado a partir de una mezcla de alcohol isopropílico, metanol y agua para conseguir gabapentina con una pureza superior al 99,5% y otro licor madre.

En una realización preferente de la invención, las diferentes etapas pueden ser llevadas a cabo del modo siguiente.

La cantidad de clorhidrato de gabapentina y agua utilizada en la fase (i) puede ser preferentemente entre 0,5 y 2,5 partes de agua con respecto a 1 parte del clorhidrato de gabapentina, y más preferentemente de 1,5 a 2,5 partes de agua.

La solución de hidróxido sódico o potásico utilizada puede encontrarse en una concentración en un rango de 40-50% p/p, más preferentemente en un rango de concentración de 45-50% p/p en agua.

La temperatura utilizada en la etapa (iii) puede ser preferentemente de 10-20 grados C, y más preferentemente de 10-15 grados C.

La temperatura utilizada en la etapa (iv) puede ser preferentemente de 50-70 grados C y más preferentemente de 60-70 grados C. el calentamiento gradual se puede efectuar durante un periodo de tiempo de 1 a 3 horas.

La temperatura utilizada en la etapa (v) puede ser preferentemente de 5 a 15 grados C y más preferentemente de 5 a 10 grados C. Dicho enfriamiento se puede efectuar gradualmente durante un periodo de tiempo de 1,5 a 3 horas.

El tiempo utilizado para el reposo del precipitado en la etapa (vi) puede ser preferentemente de 0,5 a 3 horas y más preferentemente de 0,5 a 1 hora.

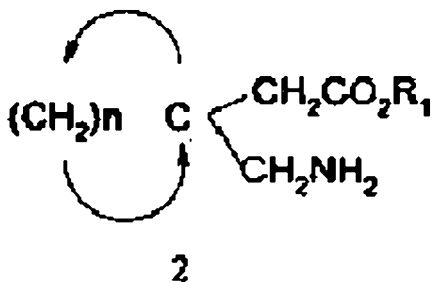
El método de separación utilizado en la etapa (vii) puede ser preferentemente filtrado, y más preferentemente centrifugado.

En otra realización preferente de la invención, la solución del clorhidrato de la gabapentina preparada es tratada con carbón activado y es filtrada a través de un lecho "hyflo" para decolorar la solución antes de su basificación.

ES 2 339 756 T3

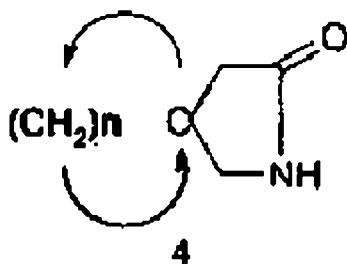
El procedimiento de la presente invención, a la vez que evita la utilización de resinas líquidas, aminor aromáticas y exigencias de alta energía, proporciona ácidos cicloalcanaminometilacéticos en una forma farmacéuticamente más pura. El procedimiento facilita ácido 1-amino-metil-ciclohexanacético en el que la suma de todas las impurezas, determinado por métodos de la farmacopea, tal como se describe en USP-NF, no es superior al 0,5% y sin impurezas desconocidas superiores al 0,1%. La gabalactama tóxica es controlada también en un límite menor a 0,1%. El contenido de cloruros es sustancialmente menor que (entre 50-60 ppm) los límites prescritos por la farmacopea (menor que 100 ppm) no comprometiendo el rendimiento final del material.

Se debe observar que el procedimiento definido anteriormente puede ser extendido a otros ácidos 1-aminometilcicloalcan-1-acéticos de fórmula general 2



el la que "n" representa un entero de valor 4-6.

Ello se puede hacer a partir de lactamas precursoras de fórmula general 4,



en la que n tiene el significado indicado anteriormente, a través de la intermediación de las sales clorhidrato que pueden ser neutralizadas con soluciones de hidróxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos.

El procedimiento de la presente invención ha sido realizado de manera más económica al utilizar los licores madre resultantes de las etapas (vii) y (viii) del proceso para preparar gabalactama de fórmula 3.

De acuerdo con ello, la invención da a conocer también un procedimiento para la preparación de gabalactama de fórmula 3 que comprende el tratamiento de los licores madre obtenidos en las etapas (vii) y (viii) del procedimiento antes mencionado con una solución acuosa de hidróxido sódico en una concentración comprendida entre el 5 y 20% a una temperatura comprendida entre 80 y 100 grados C, y extracción con un disolvente orgánico para obtener la gabalactama.

En una realización preferente, la concentración de hidróxido sódico puede ser comprendida entre el 10 y 20% y la temperatura puede variar entre 80 y 85 grados C.

En otra realización adicional la recuperación de gabalactama puede ser realizada extrayendo la mezcla de reacción con disolventes orgánicos seleccionados entre el grupo que consiste en tolueno, dicloruro de etileno, dicloruro de metileno y hexano.

La gabalactama preparada de este modo puede ser utilizada para la preparación de clorhidrato de gabapentina, que es el material inicial para el procedimiento de preparación de gabapentina, tal como se ha explicado anteriormente.

Los detalles de la invención se indican en los ejemplos que se facilitan a continuación.

ES 2 339 756 T3

Ejemplo 1

El clorhidrato de gabapentina (267 g) se disuelve en agua desmineralizada libre de cloruros (375 ml) a 50 grados. La solución es tratada con carbón activado a la misma temperatura y es filtrada a través de un lecho de hyflo. El lecho es lavado con agua desmineralizada (150 ml). El filtrado es enfriado hasta 10 grados y es neutralizado con lejía
sódica (110 g de solución de hidróxido sódico al 50% p/p) con la temperatura mantenida estrictamente por debajo
de 15 grados. La mezcla neutralizada es calentada a 70-75 grados durante un periodo de 3 horas para conseguir una
solución transparente que luego se enfría a 5-10 grados a lo largo de un periodo de 4 horas y se mantiene a dicha
gama de temperatura durante 1 hora y se filtra (licor madre A). El producto es secado por succión de manera completa
consiguiendo gabapentina húmeda (195 g) con un contenido de agua de 14%. Este es disuelto en una mezcla de
metanol (570 ml) y agua (60 ml) a 70 grados. La solución es tratada con carbón activado (5 g) y filtrada a través de
un lecho de hyflo. El lecho es lavado con una mezcla de metanol (80 ml) y agua (16 ml). A los filtrados combinados
se añade isopropanol (815 ml). La mezcla es enfriada a 0-5 grados y mantenida en reposo durante 1 hora, cuando
la gabapentina pura de color blanco se separa por cristalización, la mezcla es centrifugada; el producto es secado por
centrifugación durante 45 minutos (licor madre B) y secado consiguiendo gabapentina (125 g) con 1. Cloruro, 40 ppm,
2. Gabalactama, 0,01%, 3. Impureza con RF 0,5 con respecto a la gabapentina, NULO, 4. Cualquier otra impureza
individual, menos de 0,1%, y 5. Impurezas totales, 0,032%.

20 Ejemplo 2

El clorhidrato de gabapentina (100 g) se disuelve en agua desmineralizada libre de cloruros (290 ml) a 50-60
grados. La solución es tratada con carbón activado a la misma temperatura y es filtrada a través de un lecho de hyflo.
El lecho es lavado con agua desmineralizada (10 ml). El filtrado es enfriado hasta 0-10 grados C y es neutralizado
con 43 g de una solución de hidróxido sódico al 45% p/p a la misma temperatura y se mantiene en reposo durante
media hora. A continuación, la mezcla de reacción es calentada a 60-65 grados C durante un periodo de 2 horas y a
continuación se enfría a 0-5 grados a lo largo de un periodo de 3 horas, manteniéndolo a 0-5 grados durante 1 hora.
La gabapentina precipitada es filtrada, el producto es secado por succión para conseguir gabapentina húmeda (60 g)
con un contenido de agua de 15%. Este es disuelto en una mezcla de metanol (192 ml) y agua (11 ml) a 70 grados.
La solución es tratada con carbón activado (1 g) y filtrada a través de un lecho de hyflo. El lecho es lavado con una
mezcla de metanol (27 ml) y agua (3 ml). A los filtrados combinados se añade isopropanol (275 ml). La mezcla es
enfriada a 0-5 grados y mantenida en reposo durante 1 hora, cuando la gabapentina pura de color blanco se separa por
cristalización, la mezcla es centrifugada; el producto es secado por centrifugación durante 45 minutos (licor madre B)
y secado para conseguir gabapentina (35 g) con 1. Cloruro, 50 ppm, 2. Gabalactama, 0,03%, 3. Impureza con RF 0,5
con respecto a la gabapentina, 0,05%, 4. Cualquier otra impureza individual, menos de 0,1%, 5. Impurezas totales,
0,3% (excluyendo 3).

Ejemplo 3

El clorhidrato de gabapentina (100 g) se disuelve en agua desmineralizada libre de cloruros (250 ml) a 50-60
grados. La solución es tratada con carbón activado a la misma temperatura y es filtrada a través de un lecho de hyflo.
El filtrado es enfriado alrededor de 15 grados y es neutralizado con 44 g de una solución de hidróxido sódico al 40%
p/p a la misma temperatura y se mantiene en reposo durante media hora. A continuación, la mezcla de reacción es
calentada a 65-70 grados durante un periodo de una hora y media y a continuación se enfría a 5-10 grados a lo largo
de un periodo de 2 horas, manteniéndolo a 5-10 grados durante 2 horas. La gabapentina precipitada es filtrada, el
producto es secado por succión para conseguir gabapentina húmeda (61 g) con un contenido de agua de 14%. Este es
disuelto en una mezcla de metanol (145 ml) y agua (23 ml) a 70 grados. La solución es tratada con carbón activado
(1 g) y filtrada a través de un lecho de hyflo. El lecho es lavado con una mezcla de metanol (20 ml) y agua (6 ml). A
los filtrados combinados se añade isopropanol (174 ml). La mezcla es enfriada a 0-5 grados y mantenida en reposo
durante 1 hora, cuando la gabapentina pura de color blanco se separa por cristalización, la mezcla es centrifugada; el
producto es secado por centrifugación durante 45 minutos (licor madre B) y secado para conseguir gabapentina (38
g) con 1. Cloruro, 60 ppm, 2. Gabalactama, 0,02%, 3. Impureza con RF 0,5 con respecto a la gabapentina, 0,07%, 4.
Cualquier otra impureza individual, menos de 0,1%, 5. Impurezas totales, 0,4% (excluyendo 3).

Ejemplo 4

El clorhidrato de gabapentina (100 g) se disuelve en agua desmineralizada libre de cloruros (150 ml) a 50-60
grados. La solución es tratada con carbón activado a la misma temperatura y es filtrada a través de un lecho de hyflo.
El filtrado es enfriado a 0-10 grados y es neutralizado con 43 g de una solución de hidróxido sódico al 45% p/p a una
temperatura alrededor de 15 grados y se mantiene en reposo durante media hora. A continuación, la mezcla de reacción
es calentada a 70-80 grados durante un periodo de 3 horas y a continuación se enfría a unos 15 grados a lo largo de
un periodo de 1,5 horas, manteniéndolo a 15 grados durante media hora. La gabapentina precipitada es filtrada, el
producto es secado por succión para conseguir gabapentina húmeda (70 g) con un contenido de agua de 12%. Este es
disuelto en una mezcla de metanol (240 ml) y agua (30 ml) a 70 grados. La solución es tratada con carbón activado
(1 g) y filtrada a través de un lecho de hyflo. El lecho es lavado con una mezcla de metanol (33 ml) y agua (8 ml). A
los filtrados combinados se añade isopropanol (360 ml). La mezcla es enfriada a 0-5 grados y mantenida en reposo

ES 2 339 756 T3

durante 1 hora, cuando la gabapentina pura de color blanco se separa por cristalización, la mezcla es centrifugada; el producto es secado por centrifugación durante 45 minutos (licor madre B) y secado para conseguir gabapentina (41 g) con 1. Cloruro, 90 ppm, 2. Gabalactama, 0,04%, 3. Impureza con RF 0,5 con respecto a la gabapentina, 0,09%, 4. Cualquier otra impureza individual, menos de 0,1%, y 5. Impurezas totales, 0,04% (excluyendo 3).

5

Ejemplo 5

El clorhidrato de gabapentina (100 g) se disuelve en agua desmineralizada libre de cloruros (200 ml) a 50-60 grados. La solución es tratada con carbón activado a la misma temperatura y es filtrada a través de un lecho de hyflo. El filtrado es enfriado a 0-10 grados y es neutralizado con 45 g de una solución de hidróxido sódico al 50% p/p a la misma temperatura y se mantiene en reposo durante media hora. A continuación, la mezcla de reacción es calentada a 65-70 grados durante un periodo de 2 horas y a continuación se enfría a unos 5-10 grados a lo largo de un periodo de 2,5 horas, manteniéndolo a 5-10 grados durante 4 horas. La gabapentina precipitada es filtrada, el producto es secado por succión para conseguir gabapentina húmeda (65 g) con un contenido de agua de 17%. Este es disuelto en una mezcla de metanol (174 ml) y agua (20 ml) a 70 grados. La solución es tratada con carbón activado (1 g) y filtrada a través de un lecho de hyflo. El lecho es lavado con una mezcla de metanol (25 ml) y agua (5 ml). A los filtrados combinados se añade isopropanol (116 ml). La mezcla es enfriada a 0-5 grados y mantenida en reposo durante 1 hora, cuando la gabapentina pura de color blanco se separa por cristalización, la mezcla es centrifugada; el producto es secado por centrifugación durante 45 minutos (licor madre B) y secado para conseguir gabapentina (39 g) con 1. Cloruro, 50 ppm, 2. Gabalactama, 0,04%, 3. Impureza con RF 0,5 con respecto a la gabapentina, NULO, 4. Cualquier otra impureza individual, menos de 0,1%, y 5. Impurezas totales, 0,3% (excluyendo 3).

Ejemplo 6

El clorhidrato de gabapentina (100 g) se disuelve en agua desmineralizada libre de cloruros (180 ml) a 50-60 grados. La solución es tratada con carbón activado a la misma temperatura y es filtrada a través de un lecho de hyflo. El filtrado es enfriado a unos 10 grados y es neutralizado con 45 g de una solución de hidróxido sódico al 50% p/p a la misma temperatura y se mantiene en reposo durante media hora. A continuación, la mezcla de reacción es calentada a 65-70 grados durante un periodo de 2,5 horas y a continuación se enfría a unos 10 grados a lo largo de un periodo de 2,5 horas, manteniéndolo a 10 grados durante 4 horas. La gabapentina precipitada es filtrada, el producto es secado por succión para conseguir gabapentina húmeda (63 g) con un contenido de agua de 15%. Este es disuelto en una mezcla de metanol (360 ml) y agua (21 ml) a 70 grados. La solución es tratada con carbón activado (1 g) y filtrada a través de un lecho de hyflo. El lecho es lavado con una mezcla de metanol (50 ml) y agua (5,5 ml). A los filtrados combinados se añade isopropanol (360 ml). La mezcla es enfriada a 0-5 grados y mantenida en reposo durante 1 hora, cuando la gabapentina pura de color blanco se separa por cristalización, la mezcla es centrifugada; el producto es secado por centrifugación durante 45 minutos (licor madre B) y secado para conseguir gabapentina (40 g) con 1. Cloruro, 60 ppm, 2. Gabalactama, 0,04%, 3. Impureza con RF 0,5 con respecto a la gabapentina, 0,08%, 4. Cualquier otra impureza individual, menos de 0,1%, y 5. Impurezas totales, 0,28% (excluyendo 3).

Ejemplo 7

El clorhidrato de gabapentina (300 g) se disuelve en agua desmineralizada libre de cloruros (525 ml) a 50-60 grados. La solución es tratada con carbón activado a la misma temperatura y es filtrada a través de un lecho de hyflo. El filtrado es enfriado a 10-15 grados y es neutralizado con 120 g de una solución de hidróxido sódico al 43% p/p a la misma temperatura y se mantiene en reposo durante media hora. A continuación, la mezcla de reacción es calentada a 70-75 grados durante un periodo de 3 horas y a continuación se enfría a 5-15 grados a lo largo de un periodo de 2,5 horas, manteniéndolo a 5-15 grados durante 6 horas. La gabapentina precipitada es filtrada, el producto es secado por succión para conseguir gabapentina húmeda (210 g) con un contenido de agua de 16%. Este es disuelto en una mezcla de metanol (625 ml) y agua (50 ml) a 70 grados. La solución es tratada con carbón activado (3 g) y filtrada a través de un lecho de hyflo. El lecho es lavado con una mezcla de metanol (86 ml) y agua (13 ml). A los filtrados combinados se añade isopropanol (500 ml). La mezcla es enfriada a 0-5 grados y mantenida en reposo durante 1 hora, cuando la gabapentina pura de color blanco se separa por cristalización, la mezcla es centrifugada; el producto es secado por centrifugación durante 45 minutos (licor madre B) y secado para conseguir gabapentina (120 g) con 1. Cloruro, 70 ppm, 2. Gabalactama, 0,045%, 3. Impureza con RF 0,5 con respecto a la gabapentina, 0,08%, 4. Cualquier otra impureza individual, menos de 0,1%, y 5. Impurezas totales, 0,35% (excluyendo 3).

60

Ejemplo 8

El clorhidrato de gabapentina (100 g) se disuelve en agua desmineralizada libre de cloruros (120 ml) a 50-60 grados. La solución es tratada con carbón activado a la misma temperatura y es filtrada a través de un lecho de hyflo. El filtrado es enfriado a 10-15 grados y es neutralizado con 45 g de una solución de hidróxido sódico al 40% p/p a la misma temperatura y se mantiene en reposo durante media hora. A continuación, la mezcla de reacción es calentada a 70-80 grados durante un periodo de 1 hora y a continuación se enfría a unos 15 grados a lo largo de un periodo de 2 horas, manteniéndolo a 15 grados durante 8 horas. La gabapentina precipitada es filtrada, el producto es secado por

ES 2 339 756 T3

succión para conseguir gabapentina húmeda (72 g) con un contenido de agua de 18%. Este es disuelto en una mezcla de metanol (260 ml) y agua (36 ml) a 70 grados. La solución es tratada con carbón activado (1 g) y filtrada a través de un lecho de hyflo. El lecho es lavado con una mezcla de metanol (36 ml) y agua (9 ml). A los filtrados combinados se añade isopropanol (260 ml). La mezcla es enfriada a 0-5 grados y mantenida en reposo durante 1 hora, cuando la gabapentina pura de color blanco se separa por cristalización, la mezcla es centrifugada; el producto es secado por centrifugación durante 45 minutos (licor madre B) y secado para conseguir gabapentina (41 g) con 1. Cloruro, 90 ppm, 2. Gabalactama, 0,04%, 3. Impureza con RF 0,5 con respecto a la gabapentina, 0,085%, 4. Cualquier otra impureza individual, menos de 0,1%, y 5. Impurezas totales, 0,4% (excluyendo 3).

Ejemplo 9

El clorhidrato de gabapentina (110 g) se disuelve en agua desmineralizada libre de cloruros (110 ml) a 50-60 grados. La solución es tratada con carbón activado a la misma temperatura y es filtrada a través de un lecho de hyflo. El filtrado es enfriado a 15-20 grados y es neutralizado con 41 g de una solución de hidróxido sódico al 40% p/p a la misma temperatura y se mantiene en reposo durante media hora. A continuación, la mezcla de reacción es calentada a 80 grados durante un periodo de 2 horas y a continuación se enfría a unos 15 grados a lo largo de un periodo de 2 horas, manteniéndolo a 5-10 grados durante 3 horas. La gabapentina precipitada es filtrada, el producto es secado por succión para conseguir gabapentina húmeda (74 g) con un contenido de agua de 16%. Este es disuelto en una mezcla de metanol (370 ml) y agua (45 ml) a 70 grados. La solución es tratada con carbón activado (1 g) y filtrada a través de un lecho de hyflo. El lecho es lavado con una mezcla de metanol (52 ml) y agua (12 ml). A los filtrados combinados se añade isopropanol (370 ml). La mezcla es enfriada a 0-5 grados y mantenida en reposo durante 1 hora, cuando la gabapentina pura de color blanco se separa por cristalización, la mezcla es centrifugada; el producto es secado por centrifugación durante 45 minutos (licor madre B) y secado para conseguir gabapentina (46 g) con 1. Cloruro, 90 ppm, 2. Gabalactama, 0,045%, 3. Impureza con RF 0,5 con respecto a la gabapentina, 0,09%, 4. Cualquier otra impureza individual, menos de 0,1%, y 5. Impurezas totales, 0,4% (excluyendo 3).

Ejemplo 10

El clorhidrato de gabapentina (200 g) se disuelve en agua desmineralizada libre de cloruros (150 ml) a 50-60 grados. La solución es tratada con carbón activado a la misma temperatura y es filtrada a través de un lecho de hyflo. El filtrado es enfriado a 20 grados y es neutralizado con 84 g de una solución de hidróxido sódico al 50% p/p a la misma temperatura y se mantiene en reposo durante media hora. A continuación, la mezcla de reacción es calentada a 80-90 grados durante un periodo de 2,5 horas y a continuación se enfría a unos 15 grados a lo largo de un periodo de 2 horas, manteniéndolo a 15 grados durante media hora. La gabapentina precipitada es filtrada, el producto es secado por succión para conseguir gabapentina húmeda (135 g) con un contenido de agua de 17%. Este es disuelto en una mezcla de metanol (450 ml) y agua (105 ml) a 70 grados. La solución es tratada con carbón activado (2 g) y filtrada a través de un lecho de hyflo. El lecho es lavado con una mezcla de metanol (63 ml) y agua (27 ml). A los filtrados combinados se añade isopropanol (600 ml). La mezcla es enfriada a 0-5 grados y mantenida en reposo durante 1 hora, cuando la gabapentina pura de color blanco se separa por cristalización, la mezcla es centrifugada; el producto es secado por centrifugación durante 45 minutos (licor madre B) y secado para conseguir gabapentina (79 g) con 1. Cloruro, 95 ppm, 2. Gabalactama, 0,04%, 3. Impureza con RF 0,5 con respecto a la gabapentina, 0,095%, 4. Cualquier otra impureza individual, menos de 0,1%, y 5. Impurezas totales, 0,45% (excluyendo 3).

Recuperación de gabalactama a partir de los licores madre

El licor madre B obtenido del ejemplo 1 es concentrado en vacío hasta un volumen de 150 ml a menos de 85 grados y el licor madre A obtenido del ejemplo 1 es añadido a la masa concentrada. La mezcla es tratada con hidróxido sódico 10% (100 ml) y calentada a 80-85 grados durante 2 horas. Es extraída a 50 grados con tolueno (200 ml) y la capa de tolueno es separada. La capa acuosa es calentada nuevamente a 80-85 grados durante 2 horas y extraída con una segunda cantidad de tolueno (200 ml). Las capas de tolueno combinadas son tratadas con carbón activado (2 g) a temperatura ambiente y filtradas a través de un lecho de hyflo. El filtrado es agitado con agua (2 x 50 ml). La solución de tolueno es evaporada a continuación a sequedad en vacío para conseguir la gabalactama (40 g). La lactama recuperada es convertida, a continuación, en clorhidrato de gabapentina por los métodos conocidos y la gabapentina es aislada de aquella, según el procedimiento descrito en lo anterior. La recuperación de gabapentina del clorhidrato llega al 77% en el reciclado.

El proceso puede ser ampliado a una carga de 400 kg de clorhidrato de gabapentina para conseguir una gabapentina con un rendimiento de 75-80% después del reciclado de los licores madre, tal como se ha descrito.

Ventajas de la invención

(i) El procedimiento es simple y económico porque utiliza solamente hidróxido sódico y no requiere concentraciones de altos volúmenes de disolventes a presión reducida.

(ii) El rendimiento es elevado, llegando al 75%, después del reciclado.

ES 2 339 756 T3

(iii) La pureza de la gabapentina producida es elevada del orden de 99,5% por el método HPLC.

(iv) La gabapentina conseguida cumple las estrictas exigencias de utilización del sector farmacéutico.

5 (v) El subproducto resultante del procedimiento, es decir, los licores madre, pueden ser utilizados para preparar gabalactama que a su vez puede ser utilizada para preparar clorhidrato de gabapentina que es el material inicial para el procedimiento de la presente invención, lo cual hace dicho procedimiento más económico.

10 (vi) El procedimiento no utiliza resinas de intercambio iónico.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

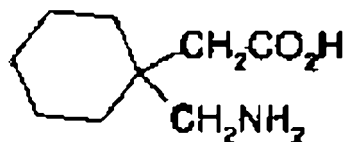
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de gabapentina de fórmula 1



(I)

que comprende:

(i) preparar una solución acuosa de clorhidrato de gabapentina en agua con una proporción de una parte en peso del clorhidrato de gabapentina con respecto a 0,5-3 partes en peso de agua;

(ii) preparar una solución acuosa de hidróxido sódico o potásico en una concentración del orden de 40-50% p/p;

(iii) añadir de 0,08 a 0,3 partes en peso de la solución obtenida en la fase (ii) a 1,5-4 partes en peso de la solución obtenida en la fase (i) a una temperatura en un rango de 0 a 20 grados C en forma de una solución resultante;

(iv) calentar la solución resultante gradualmente a una temperatura en un rango de 50-90 grados C;

(v) enfriar gradualmente la solución resultante a una temperatura en un rango de 0 a 15 grados C para obtener un precipitado;

(vi) dejar reposar el precipitado durante un periodo de tiempo comprendido entre 0,5 y 8 horas a una temperatura en el rango de 0 a 15 grados C;

(vii) separar el precipitado de su licor madre por métodos convencionales; y

(viii) recrystalizar el precipitado a partir de una mezcla de alcohol isopropílico (IPA), metanol y agua para conseguir gabapentina con una pureza superior al 99,5% y otro licor madre.

2. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que la cantidad de clorhidrato de gabapentina y agua utilizada en la fase (i) tiene una proporción entre 0,5 y 2,5 de agua con respecto a 1 parte del clorhidrato de gabapentina.

3. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que la solución de hidróxido sódico o potásico utilizada puede encontrarse en una concentración en un rango de 40-50% p/p en agua.

4. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que la temperatura utilizada en la etapa (iii) es de 10-20 grados C.

5. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que la temperatura utilizada en la etapa (iv) es de 50-70 grados C.

6. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que la temperatura utilizada en la etapa (v) se encuentra entre 5 y 15 grados C.

7. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que el tiempo utilizado para el reposo del precipitado en la etapa (vi) es de 0,5 a 3 horas.

8. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que la separación de gabapentina en la etapa (vii) se efectúa por filtrado.

9. Procedimiento, según la reivindicación 1, que comprende además el tratamiento de los licores madre obtenidos en las etapas (vii) y (viii) con una solución acuosa de hidróxido sódico en una concentración comprendida entre el 5 y el 20% a una temperatura comprendida entre 80 y 100 grados C, y la extracción con un disolvente orgánico para obtener gabalactama de fórmula 3.



3

10. Procedimiento, según la reivindicación 9, en el que la concentración de hidróxido sódico puede ser comprendida entre el 10 y el 20% y la temperatura puede variar entre 80 y 85 grados C.

11. Procedimiento, según la reivindicación 9, en el que el disolvente orgánico es seleccionado entre el grupo que consiste en tolueno, dicloruro de etileno, dicloruro de metileno y hexano.