

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 922**

51 Int. Cl.:

C07C 227/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04739973 .8**

96 Fecha de presentación: **17.06.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1636172**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.03.2006**

54 Título: **Proceso para la purificación de GABAPENTINA**

30 Prioridad:

20.06.2003 IT MI20031247

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

02.01.2013

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

02.01.2013

73 Titular/es:

**ZACH SYSTEM S.P.A. (100.0%)
VIA LILLO DEL DUCA, 10
20091 BRESSO (MILANO), IT**

72 Inventor/es:

**COTARCA, LIVIUS;
GIOVANETTI, ROBERTO y
NICOLI, ANDREA**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 393 922 T3

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

Proceso para la purificación de gabapentina.

La presente descripción se refiere a un proceso para la preparación de gabapentina.

5 La gabapentina (The Merck Index XII edición, página 733, No. 4343), es un fármaco conocido dotado de actividad antiepiléptica descrito por primera vez por Warner Lamber Co. en la patente US 4.024.175.

En la bibliografía se consignan varios procesos para la preparación de gabapentina (véanse por ejemplo las patentes US 4.024.175, 5.068.413 y 5.091.567).

10 Sustancialmente, todos estos métodos prevén un paso final de purificación por cromatografía en columna de una solución acuosa de una sal de gabapentina, generalmente hidrocloreuro, a través de una resina débilmente básica de intercambio iónico.

En la solicitud de patente PCT No. WO 02/34709 a nombre de la misma Solicitante, se describe un proceso de purificación que prevé la cromatografía de una solución acuosa de hidrocloreuro de gabapentina a través de resinas catiónicas fuertes de intercambio iónico.

15 El proceso descrito en la solicitud de patente PCT citada anteriormente es muy eficiente y permite obtener, después de concentración del producto de elución y estabilización, un producto de alta pureza, casi completamente exento de la lactama correspondiente que es una sustancia dotada de cierta toxicidad (Von A. Enders et al., Arzneimittel Forschung, 10, (1960), 243-250).

Durante la fase cromatográfica sobre resina catiónica, la gabapentina se fija a la resina permitiendo que las otras sustancias percolen, en particular impurezas orgánicas procedentes del proceso de síntesis.

20 La gabapentina se eluye luego con una solución acuosa de amoníaco con una concentración aproximada de 3-4% y posteriormente con agua.

Las fracciones que contienen gabapentina se recogen y se concentran a vacío hasta obtener un residuo sólido del cual se aísla gabapentina por cristalización en disolventes orgánicos, preferiblemente disolventes alcohólicos.

El proceso arriba descrito parece [ser] en sí mismo óptimo en lo que respecta a la purificación de gabapentina.

25 Sin embargo, dicho proceso precisa una cantidad elevada de solución de amoníaco (aproximadamente 4500 litros al 3% para 350 kg de gabapentina). La solución de amoníaco debe ser drenada luego por un sistema biológico de drenaje y esto da como resultado tanto un aumento de costes como una utilización prolongada del sistema de drenaje propiamente dicho.

30 Se ha encontrado ahora una variación del proceso descrito en la solicitud de patente PCR No. WO 02/34709 que permite reducir considerablemente la cantidad de la solución de amoníaco utilizada obteniendo al mismo tiempo un producto de igual pureza y con los mismos rendimientos. Dicha variación consiste en eluir la gabapentina fijada en la resina catiónica fuerte con una solución acuosa de amoníaco e hidróxido de sodio.

35 Por consiguiente, el objeto de la presente invención es un proceso para la preparación de gabapentina que comprende el paso de una sal inorgánica de gabapentina a través de una resina catiónica fuerte de intercambio iónico, la elución de gabapentina fijada en la columna, la concentración de la solución resultante y la cristalización en disolvente orgánico, caracterizado por el hecho de que la elución de gabapentina fijada en la columna se lleva a cabo utilizando una solución acuosa de amoníaco e hidróxido de sodio.

Ejemplos no limitantes de resinas catiónicas fuertes útiles en el proceso de la invención son IRA120, DIAION SK1B e IMAC HP 1110.

40 La cantidad de hidróxido de sodio no debe exceder de la cantidad normal de resina catiónica utilizada a fin de minimizar la cantidad de hidróxido de sodio que se eluye con gabapentina formando una sal alcalina de gabapentina.

Preferiblemente, la concentración de NH_3 en las soluciones de elución es alrededor de 3-4% en peso y la concentración de NaOH alrededor de 7% en peso. La ratio entre NH_3 y NaOH es preferiblemente de 1:1 a 1:2.

Al final de la elución, la columna se lava con agua desmineralizada.

45 Prácticamente, el método objeto de la invención permite sustituir una cantidad relevante (aproximadamente 60-70%) de amoníaco con hidróxido de sodio y esto da como resultado una reducción importante del tiempo de drenaje y los costes de la solución de amoníaco.

Como ventaja colateral adicional, el volumen del producto de elución se reduce aproximadamente en un 20% con reducción adicional de costes y tiempo.

Así, por ejemplo, si fueran necesarios 4500 l de una solución acuosa de NH_3 al 3% para cada 350 kg de gabapentina por el método descrito en la solicitud de patente PCT No. WO 02/34709, son suficientes 4100 l de una solución acuosa de NH_3 al 3% (1400 l) y una solución de NaOH al 7% (2700 l) para la misma cantidad de gabapentina por el método objeto de la presente invención.

- 5 El producto de elución contiene también una pequeña cantidad de hidróxido de sodio en la forma de sal de gabapentina, por ejemplo sal de sodio, que puede poseer un efecto desestabilizador sobre la gabapentina. Sin embargo, la eliminación de la sal de sodio puede realizarse por adición de una pequeña cantidad de ácido mineral a la solución, preferiblemente HCl.

- 10 El HCl (una solución acuosa diluida) puede añadirse directamente al producto de elución o después de haber concentrado el mismo al 50% por destilación, es decir después de haber eliminado el amoníaco.

La cristalización subsiguiente de acuerdo con técnicas conocidas elimina una gran parte de los cloruros añadidos, dando una gabapentina que contiene entre 30 y 70 ppm de cloruros, es decir en línea con los requerimientos de la farmacopea (menos de 100 ppm).

- 15 En una realización práctica, el proceso de la invención comprende fijación de gabapentina sobre una resina catiónica fuerte, lavado con agua a fin de eliminar el ácido inorgánico, elución de la resina con una solución acuosa de amoníaco e hidróxido de sodio y lavado de la resina con agua desmineralizada, recogida de las fracciones que contienen gabapentina, concentración de la solución hasta 50%, neutralización de la sal de sodio presente en la gabapentina con HCl, concentración ulterior hasta obtención de un residuo espeso, y cristalización de la gabapentina en disolventes alcohólicos.

- 20 Para mejor ilustración de la presente invención, se proporcionan a continuación los ejemplos siguientes.

EJEMPLO 1

En una columna de vidrio (diámetro 45 mm, altura 450 mm) dotada de un septo poroso, se cargaron 500 ml de resina Diaion SK1B convenientemente activada y regenerada.

- 25 Se eluyó a través de la columna una solución de hidrocloruro de gabapentina (652 g de solución al 14,48%, lo que es igual a 94,4 g de gabapentina).

La columna se lavó luego eluyendo con agua desmineralizada 1500 g hasta pH 7.

A continuación, se eluyó a través de la columna una mezcla (720 g) de una solución de amoníaco al 3% (240 g) y una solución de NaOH al 7% (480 g).

Al final, se eluyó la columna con agua desmineralizada hasta pH 7 (1500 g).

- 30 Las fracciones del producto de elución que contenían gabapentina se recogieron, obteniéndose una solución (2171 g) que contenía gabapentina (4,25%, 92,3 g).

Se añadieron a la solución 23,4 g de solución de HCl al 3,99% (= 0,934 g de HCl).

La solución se concentró luego a vacío a una temperatura inferior a 40°C, obteniéndose un producto bruto (91,2 g) que contenía 97,6% de gabapentina.

- 35 En un reactor de 500 ml bajo nitrógeno se cargaron gabapentina bruta (70 g), agua desmineralizada (34,7 g) y metanol (43,7 g).

La suspensión se calentó a 50°C durante 30 minutos y se añadió luego gota a gota alcohol isopropílico (180,5 g) en 30 minutos.

- 40 La mezcla se mantuvo a 50°C durante 30 minutos más y se enfrió luego a 25°C en 2 horas y a -5°C en 1 hora más, manteniendo esta temperatura durante 2 horas más.

Se filtró el sólido y se lavó en el filtro con alcohol isopropílico enfriado a -5°C.

Después de secado en estufa a 45°C, se obtuvo gabapentina (64 g) con pureza mayor que 99%, menos de 0,01% de lactama y 69 ppm de cloruros (expresados como Cl⁻).

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de gabapentina que comprende el paso de una sal inorgánica de gabapentina a través de una resina catiónica fuerte de intercambio iónico, la elución de gabapentina fijada en la columna, la concentración de la solución resultante y la cristalización en disolvente orgánico, **caracterizado porque** la elución de gabapentina fijada en la columna se lleva a cabo utilizando una solución acuosa de amoníaco e hidróxido de sodio.
5
2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual la solución acuosa de amoníaco y NaOH se obtiene por mezcla de una solución acuosa de amoníaco al 3-4% con una solución acuosa de hidróxido de sodio al 7-8%.
3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual la sal de sodio de gabapentina que está presente en el producto de elución se neutraliza con una solución acuosa de HCl.
10
4. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende la fijación de gabapentina sobre una resina catiónica fuerte, lavado con agua, elución de la resina con una solución acuosa de amoníaco e hidróxido de sodio y lavado de la resina con agua desmineralizada, recogida de las fracciones que contienen gabapentina, concentración de la solución hasta 50%, neutralización con HCl de la sal de sodio de gabapentina presente, concentración ulterior hasta obtención de un residuo espeso, y cristalización de la gabapentina en disolventes alcohólicos.
15