

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 402 094**

51 Int. Cl.:

**C07C 65/03** (2006.01)

**C07C 65/10** (2006.01)

**C07C 227/40** (2006.01)

**C07C 227/42** (2006.01)

**C07C 229/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.04.2004 E 04008806 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.01.2013 EP 1468985**

54 Título: **Un proceso para la preparación de gabapentina libre de aniones de ácidos inorgánicos**

30 Prioridad:

**18.04.2003 IT MI20030825**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**26.04.2013**

73 Titular/es:

**ZACH SYSTEM S.P.A. (100.0%)  
Via Lillo del Duca, 10  
20091 Bresso (Milano), IT**

72 Inventor/es:

**BREVIGLIERI, GABRIELE;  
CONTRINI, SERGIO y  
ASSANELLI, CINZIA**

74 Agente/Representante:

**LAZCANO GAINZA, Jesús**

**ES 2 402 094 T3**

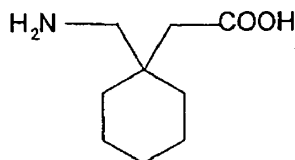
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Un proceso para la preparación de gabapentina libre de aniones de ácidos inorgánicos

La presente invención se relaciona con un proceso para la preparación de gabapentina (ácido 1-(aminometil)-ciclohexanoacético) de la fórmula

5



libre de iones ácidos inorgánicos, particularmente cloruros, y de la lactama correspondiente.

## Antecedente Tecnológico

10 Se conoce un número de procesos para la preparación y/o purificación de la gabapentina: ver, por ejemplo, US 4,024,175; 5,068,413; 5,091,567; 5,132,451; 5,319,135; 5,362,883; 6,054,482; 6,531,509. Los dos últimos, particularmente, conciernen respectivamente a un proceso para la preparación de gabapentina que contiene menos de 0.5% en peso de lactama y menos de 20 ppm de un anión de ácido mineral (particularmente cloruros) y composiciones farmacéuticas de la gabapentina que contiene menos de 0.5% en peso de lactama y menos de 20 ppm de un anión de ácido mineral (in particular cloruros). De acuerdo con US 6,054,482, la presencia de cloruros en cantidades por encima de 20 ppm promueve la conversión de gabapentina en lactama (con alguna toxicidad), cuya conversión, de acuerdo con la misma patente, se previene o ralentiza no solamente por el bajo contenido de cloruros, sino también por la presencia de un número de adyuvantes en las composiciones farmacéuticas correspondientes. Por otra parte, de acuerdo con US 6,531,509 la presencia de adyuvantes, que son parcialmente los mismos que los reivindicados en US 6,054,482, en las composiciones pudieran ser suficientes para el propósito.

25 Existen numerosos procesos para reducir el contenido de iones cloruro en la gabapentina. Por ejemplo, las soluciones acuosas de gabapentina (las que se conocen por ser muy solubles en agua) se pasan a través de columnas de intercambio de iones; o las soluciones del hidrocloreto correspondiente se tratan con bases en solventes en los que la gabapentina es soluble, mientras que el hidrocloreto base no lo es, o, vice versa, en un solvente en donde el hidrocloreto base es soluble mientras que la gabapentina no. En cada caso, de acuerdo con US 6,054,482 la gabapentina completamente libre de los iones cloruro no puede obtenerse. A este respecto, la patente expresa: "Los materiales activos de la fórmula (I) deben prepararse como muy purificados, los aminoácidos libres no derivatizados, por ejemplo, a partir del hidrocloreto correspondiente por intercambio de iones. La proporción de las mezclas de hidrocloreto remanentes deberían de ese modo no exceder 20 ppm. Lo mismo aplica además para otros ácidos minerales."

## Sumario de la invención

35 Se encontró ahora que la gabapentina completamente libre de los iones cloruro (o, más generalmente, de los iones ácidos minerales) puede obtenerse a partir de una solución acuosa de gabapentina por tratamiento con un ácido hidroxibenzoico preferentemente con ácido 4-hidroxibenzoico y con la máxima preferencia con ácido salicílico. De hecho se encontró que la solubilidad en agua del 4-hidroxibenzoato de gabapentina, y la del salicilato aún más, es tan pobre como para obtener su precipitación con rendimientos satisfactorios, y ese tratamiento de las soluciones de dichas sales en los solventes en donde la gabapentina es insoluble o moderadamente soluble con bases orgánicas adecuadas proporciona la precipitación de la gabapentina muy pura, que contiene menos de 100 ppm del ácido hidroxibenzoico usado, mientras que los hidroxibenzoatos de dichas bases orgánicas permanecen en solución. Además se encontró que la gabapentina resultante, después de agitar con etanol absoluto, no contiene sustancialmente lactama. Además, en las formulaciones farmacéuticas correspondientes no se observa aumento sustancial de dicho contenido después de un año de almacenamiento a 25°C y 60% humedad.

## Descripción detallada de la invención

45 De acuerdo con la invención, una solución acuosa que contiene 10 a 18 kg, preferentemente 13-15 kg, de gabapentina por 100 litros de agua, a una temperatura en el intervalo de 25 a 60°C, preferentemente de 30 a 45°C, se añade con el hidroxiaácido en cantidades de 0.95-1.05 moles por mol de gabapentina, la relación molar preferida entre los compuestos es de 1:1. La suspensión resultante se agita a la misma temperatura por 5-10 horas, y después se enfría a 15-25°C. El hidroxibenzoato de gabapentina resultante se seca al vacío a 50°C. El rendimiento es aprox. 90% del teórico, con un

5 ensayo mayor que 99.5%. La sal resultante se suspende en etanol absoluto, en cantidades de 3-5 litros por kg de sal, a una temperatura de 15-25°C, y la suspensión se añade con una cantidad de amina terciaria (preferentemente tributilamina y con la máxima preferencia N-etil-diisopropilamina ("base de Hünig")) en cantidades de 1-1.2 moles por mol de hidroxibenzoato de gabapentina. Después de agitar por algunas horas a la misma temperatura, la mezcla se  
 10 enfría hasta 5-10°C, la gabapentina precipitada se filtra o centrifuga, se lava con algo de alcohol, y después se agita con etanol conteniendo 10% en volumen de agua. La suspensión se calienta por 10-20 minutos a 40°C, se deja reposar por algunas horas a temperatura ambiente, y después de dejar por algunas horas a -5 a +5°C y se centrifuga, reduciendo de ese modo el contenido de hidroxíácido en la gabapentina final a menos de 100 ppm; el contenido de lactama es sustancialmente cero, y no se somete a un incremento sustancial después de un año a 25°C y 50% humedad .

10 Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar aún más la invención.

**EJEMPLO 1**

15 Una solución de 20 kg de gabapentina en 140 litros de agua se calienta a 40°C y se añade con 16.1 kg de ácido salicílico. La suspensión se agita por 6 horas a 40°C, y después se enfría a 20°C, se centrifuga y se seca al vacío a aprox. 50°C. Se obtienen 34.5 kg (95.5% del teórico) de 99.65% de salicilato de gabapentina, punto de fusión 116°C. El análisis elemental (encontrado C 62.28%, H 7.53%, N 4.44%, calculado C 62.12%, H 7.49%, N 4.53%) confirma la naturaleza de la sal, el cual se suspende en 130 litros de etanol absoluto a 20°C, se añadió con 15.9 kg de N-etil-diisopropilamina, y después se agitó a 20°C por cuatro horas, se enfrió a 8-10°C y se centrifuga, se lava en centrífuga  
 20 con aprox. 20 litros de etanol absoluto. El secado produjo 15.4 kg de gabapentina (86.68% rendimiento), que puede purificarse adicionalmente por suspensión en 400 litros de etanol conteniendo 10% en peso de agua y calentando por algunos minutos, con agitación, a aprox. 40°C. Después de permanecer a temperatura ambiente por cuatro-cinco horas, la mezcla se enfría a 0°C y después, unas 4-5 horas adicionales a esta temperatura, se centrifuga y se seca. La gabapentina pura resultante (87% rendimiento) tienen un contenido de ácido salicílico inferior a 100 ppm y de lactama inferior a 0.1 %.

25 **EJEMPLO 2**

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo1, a partir de 1 kg de gabapentina se obtuvieron 1.7 kg (94.1 % del teórico) de 4-hidroxibenzoato de gabapentina, p.f. 142.5-142.8°C, con ensayo potenciométrico 99.8%. El análisis elemental (encontrado C 62.08%, H 7.57%, N 4.39%) confirma la naturaleza del producto. El tratamiento de la gabapentina que contiene menos de 100 ppm de ácido 4-hidroxibenzoico y menos de 0.1 % de lactama se lleva a cabo como en el Ejemplo1.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Un proceso para la preparación de gabapentina libre de aniones ácidos inorgánicos y de la lactama correspondiente, **caracterizado porque** una solución acuosa de gabapentina se trata con un ácido hidroxibenzoico y el hidroxibenzoato de gabapentina precipitado se seca, suspende en etanol absoluto y se añade con una base terciaria para precipitar la gabapentina pura.
- 10 2. Un proceso como se reivindica en la reivindicación 1, **caracterizado porque** la solución acuosa de gabapentina contiene 10 a 18 kg de gabapentina por 100 litros de agua.
- 15 3. Un proceso como se reivindica en las reivindicaciones 1 y 2, **caracterizado porque** la solución acuosa de gabapentina se trata a 25 a 60°C, preferentemente a aprox. 40°C, con 0.95-1.05 moles de ácido hidroxibenzoico por mol de gabapentina.
- 20 4. Un proceso como se reivindica en las reivindicaciones 1-3, **caracterizado porque** el hidroxibenzoato de gabapentina se suspende en 3-5 litros de etanol absoluto por kg de hidroxibenzoato de gabapentina.
- 25 5. Un proceso como se reivindica en las reivindicaciones 1-4, **caracterizado porque** la suspensión de hidroxibenzoato de gabapentina se trata con 1-1.2 moles de N-etil-diisopropilamina por mol de hidroxibenzoato de gabapentina, a 15-25°C.
- 30 6. Un proceso como el reivindicado en las reivindicaciones 1-5, **caracterizado porque** el ácido salicílico se usa como ácido hidroxibenzoico.
- 35 7. Un proceso como el reivindicado en las reivindicaciones 1-5, **caracterizado porque** el ácido 4-hidroxibenzoico se usa como ácido hidroxibenzoico.
- 40 8. Un proceso de acuerdo con las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** la gabapentina resultante se purifica adicionalmente agitando su suspensión en etanol conteniendo 10% de agua, por 10-20 minutos, a 40°C, y después enfriando la suspensión a -5 a +5°C y recuperando la gabapentina por filtración o centrifugación.
- 45 9. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de gabapentina libre de aniones de ácidos inorgánicos y de la lactama correspondiente, **caracterizado porque**:
- a) una solución de 13-15 kg de gabapentina en 100 litros de agua, a 40°C, se trata con una cantidad equimolar de ácido salicílico;
- b) la suspensión resultante se agita por 5-10 horas a la misma temperatura y el salicilato de gabapentina precipitado se recupera y se seca;
- c) dicho salicilato se suspende en 3-5 litros de etanol absoluto, a 15-25°C; se añadió con N-etil-diisopropilamina en cantidades de 1-1.2 moles por mol de salicilato, la suspensión se agita por algunas horas a la misma temperatura, y después se enfría a 8-10°C y la gabapentina se recupera por filtración o centrifugación;
- d) opcionalmente, la gabapentina resultante se purifica adicionalmente por resuspensión en aprox. 25 partes por volumen de etanol conteniendo 10% de agua, agitando por algunos minutos a 40°C, enfriamiento a 0°C y recuperación final.
10. Un proceso como el reivindicado en la reivindicación 9 **caracterizado porque** se usa el ácido 4-hidroxibenzoico en lugar del ácido salicílico.