

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 428 500**

51 Int. Cl.:

**C07C 227/40** (2006.01)

**C07C 229/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.12.2004 E 04804827 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2013 EP 1694632**

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

30 Prioridad:

**16.12.2003 IT MI20032456**

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

**08.11.2013**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 428 500 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

5 La presente invención se refiere a un proceso para la purificación de gabapentina.

La gabapentina (The Merck Index, XII Ed., página 733, n.º 4343), es un fármaco conocido con actividad antiepiléptica y anticonvulsiva descrito por primera vez en la patente de EE. UU. N.º 4.024.175 a nombre de Warner-Lambert Co.

10 En la literatura se han descrito varios procesos para la preparación de gabapentina (por ejemplo, en las patentes de EE. UU. N.º 4.024.175, 5.068.413 y 5.091.567).

15 Prácticamente todos estos procesos proporcionan una fase de purificación final por medio de cromatografía en columna de una solución acuosa de una sal de gabapentina, por lo general el clorhidrato, sobre una resina de intercambio iónico de tipo básico débil.

20 En la solicitud de patente PCT WO 02/34709, a nombre del mismo solicitante, por el contrario, se ha descrito un proceso de purificación de gabapentina que proporciona el tratamiento de una solución acuosa de clorhidrato de gabapentina sobre resinas de intercambio iónico caracterizado porque las resinas de intercambio iónico son de tipo catiónico fuerte.

25 El proceso descrito de la solicitud de patente PCT mencionada anteriormente es muy eficaz y permite obtener, después de concentrar el eluato y la cristalización, un producto de alta pureza, casi completamente exento de la lactama correspondiente que es una sustancia provista de cierta toxicidad (Von A. Enders et al., Arzneimittel Forschung, vol. 10, 1960, 243-250).

30 Durante la etapa de cromatografía sobre resina catiónica la gabapentina se fija sobre la resina dejando que se filtren las demás sustancias, en particular impurezas orgánicas derivadas del proceso de síntesis.

Después, se eluye la gabapentina con una solución acuosa amoniacal y después con agua.

35 Se recogen las fracciones que contienen gabapentina y se concentran a vacío hasta obtener un residuo sólido del que se aísla la gabapentina por cristalización en disolventes orgánicos, preferentemente alcoholes.

El proceso descrito anteriormente resulta óptimo con referencia la purificación de la gabapentina.

40 No obstante, teniendo en cuenta las diversas etapas que caracterizan habitualmente un proceso cromatográfico tal como, por ejemplo, la alimentación de la columna, la elución del producto, los lavados y la regeneración de las resinas utilizadas, dicho proceso requiere una enorme cantidad de eluyentes. Después, tras examinar la purificación en detalle a través de la resina de intercambio iónico, se puede observar que el proceso, de una manera inherente al procedimiento común de implementación industrial, lleva mucho tiempo y produce una cantidad considerable de residuos.

45 A modo de ejemplo, con referencia al proceso industrial descrito en la solicitud de patente mencionada anteriormente, para una carga de gabapentina de aproximadamente 350 kg de producto final cristalizado, se utiliza una gran cantidad de eluyentes, aproximadamente 11900 l de los mismos solo para la etapa de regeneración de la resina.

50 Obviamente, esto implica un esfuerzo particular para la planta de eliminación de residuos.

55 Además, teniendo en cuenta que las soluciones se introducen en la planta con una velocidad de aproximadamente 2000 l/hora, es posible darse cuenta del tiempo necesario para llevar a cabo el proceso completo. En consecuencia, es necesario estudiar metodologías alternativas que permitan implementar el proceso en tiempos reducidos y en condiciones que permitan limitar la cantidad de residuos producidos.

60 Sorprendentemente, se ha descubierto ahora una mejora en el proceso descrito en la solicitud de patente WO 02/34709 que permite reducir considerablemente la cantidad de residuos a la vez que se proporciona también un producto puro y con rendimientos sustancialmente iguales.

65 En particular, el uso de resinas de intercambio iónico en los procesos industriales permite que después de la etapa de elución se proporcione el tratamiento de regeneración de la resina a partir de la forma salificada. Por lo tanto, regenerar significa hacer reutilizables las resinas en un ciclo de purificación posterior después de que finalice la etapa de elución, necesaria para liberar la gabapentina unida a la resina. En general, la regeneración de resinas catiónicas fuertes se lleva a cabo usando una solución acuosa de un ácido inorgánico seguido del lavado con agua desmineralizada.

Habitualmente, el propio productor de la resina muestra qué ácidos son los más apropiados para el tratamiento de regeneración, pero por norma general se usan ácidos minerales fuertes tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, nítrico y sulfúrico.

5 El número de moles de ácido en solución acuosa que se introducen en la columna durante la etapa de regeneración se decide con base en la cantidad molar de resina catiónica utilizada, es decir, en la capacidad real de la misma expresada en eq./l.

10 En general, las proporciones molares de ácido/resina son iguales a un gran exceso con respecto a la teórica (1:1) con el fin de activar los sitios de intercambio de toda la resina y reestablecer después la eficacia. De acuerdo con los productores, para una regeneración completa, es necesaria una proporción de ácido/resina de alrededor de 2,6/1. Para una regeneración igual a aproximadamente el 90-95% (la que se utiliza habitualmente en las plantas) es suficiente una proporción de ácido/resina de 1,5/1.

15 Por medio del lavado posterior con agua desmineralizada, la columna queda preparada de nuevo para su uso.

Dicha mejora en el proceso descrito en la solicitud de patente PCT mencionada anteriormente a nombre del mismo solicitante consiste en usar en la etapa de regeneración de la resina de intercambio catiónico una cantidad reducida de solución acuosa de ácido inorgánico con respecto a la teórica, que se podría definir como disruptor, igual a un gran porcentaje de los moles de resina, con el fin de activar una parte inicial de la resina de la columna.

20 Después de la elución, la sal de gabapentina encuentra una primera parte de resina activada y, después de fijarse a la columna, libera el ácido restante necesario para la regeneración de la fracción de resina que no se activó anteriormente.

Obviamente, con el fin de evitar el contacto directo y la consiguiente mezcla del disruptor y la solución de la sal de gabapentina introducida en la columna, durante la etapa de carga podría ser útil interponer entre las dos soluciones una cantidad mínima de agua desmineralizada. Su cantidad depende de la geometría de la planta y, en el ámbito industrial, se puede estimar aproximadamente en una cantidad de entre 50 l y 200 l.

30 Por lo tanto, el objetivo de la presente invención es un proceso para la preparación de gabapentina que comprende el paso de una sal de la misma a través de una resina de intercambio iónico de tipo catiónico fuerte, la elución de la gabapentina que se ha fijado sobre la columna y la cristalización en disolvente orgánico, caracterizado porque la regeneración de la resina de intercambio iónico de tipo catiónico fuerte se lleva a cabo:

a. regenerando parcialmente la resina a través de un disruptor constituido por una solución acuosa de ácido inorgánico en una cantidad igual a un porcentaje de los moles de resina comprendido entre el 50 y el 90%;

40 b. añadiendo agua desmineralizada en una cantidad suficiente para separar el disruptor de la solución de una sal de gabapentina del punto c.;

c. añadiendo una solución de una sal de gabapentina y completando la regeneración de la resina a través del ácido liberado por la fijación de la sal de gabapentina a la propia resina;

45 d. eluyendo la gabapentina que se ha fijado a la resina usando una base.

Son ejemplos no limitantes de resinas catiónicas fuertes que se pueden usar en el proceso de la invención IRA120, DIAION SK I B e IMAC HP1110.

50 Son ejemplos no limitantes de ácidos inorgánicos utilizados en el proceso de regeneración de resinas de intercambio iónico de tipo catiónico fuerte de la presente invención los ácidos clorhídrico, nítrico y sulfúrico.

55 Preferentemente, el ácido inorgánico utilizado en el proceso de regeneración parcial de la resina de intercambio iónico de tipo catiónico fuerte es el ácido correspondiente al anión de la sal de adición de gabapentina que se quiere purificar.

Básicamente por razones de coste, en la práctica industrial común se suele usar el intermedio de clorhidrato de gabapentina.

60 En la presente invención, por lo tanto, se describe en detalle el caso en el que la sal de gabapentina es el clorhidrato y el proceso de regeneración de las resinas usadas se lleva a cabo con una solución acuosa de ácido clorhídrico.

65 Como resultará evidente para el experto en la técnica, la regeneración de resinas de intercambio iónico de tipo catiónico fuerte, obtenidas a partir del proceso de purificación de otras sales de gabapentina, de acuerdo con el proceso de la presente invención, se puede llevar a cabo reemplazando el ácido clorhídrico con cantidades

adecuadas del ácido correspondiente al anión escogido de la sal de gabapentina.

La regeneración parcial de la resina de intercambio iónico de tipo catiónico fuerte se lleva a cabo utilizando una solución acuosa de ácido inorgánico en una cantidad igual a un porcentaje de moles de resina preferentemente de  
5 alrededor del 70-80%.

Preferentemente, la regeneración parcial se lleva a cabo con una solución acuosa de ácido clorhídrico.

Preferentemente, se utiliza una solución de ácido clorhídrico con una concentración comprendida entre el 5 y el 10%  
10 y, aún más preferentemente, con una concentración de alrededor del 6%.

En el proceso objeto de la presente invención, la etapa de elución de la gabapentina de la columna se lleva a cabo a través de técnicas convencionales, preferentemente por alimentación de la columna con una solución acuosa de amoníaco, preferentemente con una concentración igual o menor del 4%, de acuerdo con lo descrito en la solicitud de patente WO 02/34709.  
15

Una metodología preferida adicional de elución de la gabapentina que se ha fijado a la resina catiónica fuerte proporciona el uso de una solución acuosa de amoníaco e hidróxido alcalino de acuerdo con lo descrito en la solicitud de patente internacional en trámite N.º WO 2004/113269 a nombre del mismo solicitante, presentada el 17 de junio de 2004. En general, por razones de coste, el hidróxido alcalino utilizado es hidróxido de sodio con una concentración preferentemente de alrededor del 7 % en peso. La concentración de la solución de amoníaco es de alrededor del 3-4% en peso y la proporción molar entre amoníaco e hidróxido de sodio está comprendida preferentemente entre 1:1 y 1:2.  
20

Un segundo objetivo de la presente invención es un proceso para la preparación de gabapentina que comprende el paso de clorhidrato de gabapentina a través de una resina de intercambio iónico de tipo catiónico fuerte, la elución de la gabapentina que se ha fijado sobre la columna y la concentración y cristalización en disolvente orgánico, caracterizado porque la regeneración de la resina de intercambio iónico de tipo catiónico fuerte se lleva a cabo:  
25

a. regenerando parcialmente la resina a través de un disruptor constituido por una solución acuosa de ácido clorhídrico en cantidades iguales a un porcentaje de los moles de resina comprendido entre el 50 y el 90%;  
30

b. añadiendo agua desmineralizada en una cantidad suficiente para separar el disruptor de la solución de clorhidrato de gabapentina del punto c.;  
35

c. añadiendo una solución de clorhidrato de gabapentina y completando la regeneración de la resina a través del ácido clorhídrico liberado por la fijación del clorhidrato de gabapentina a la propia resina;  
40

d. eluyendo la gabapentina que se ha fijado a la resina usando una base.

Además, un tercer objetivo de la presente invención es un proceso de regeneración de una resina de intercambio catiónico fuerte usada en la purificación de una sal de gabapentina que comprende:  
45

a. la regeneración parcial a través de un disruptor constituido por una solución acuosa de ácido inorgánico en una cantidad igual a un porcentaje de moles de resina comprendido entre el 50 y el 90%;  
50

b. la adición de agua desmineralizada en una cantidad suficiente para separar el disruptor de la solución de una sal de gabapentina del punto c.;

c. la adición de una solución de una sal de gabapentina y la finalización de la regeneración de la resina a través del ácido liberado por la fijación de la sal de gabapentina a la propia resina.

En la práctica, la metodología de regeneración objeto de la invención permite reducir considerablemente la cantidad de eluyentes usados en el proceso de síntesis de la gabapentina.  
55

Esto se traduce en una reducción significativa del tiempo necesario para llevar a cabo el proceso y de los costes de eliminación de residuos.

Así, por ejemplo, si con la metodología descrita en la solicitud de patente WO 02/34709 eran necesarios aproximadamente 5100 l de solución acuosa de ácido clorhídrico al 6% y aproximadamente 6800 l de agua desmineralizada para un total de aproximadamente 11900 l de eluyentes en la etapa de regeneración de la resina por cada 350Kg de gabapentina producidos, con la metodología objeto de la presente invención, para la misma cantidad de gabapentina, son suficientes aproximadamente 3800 l de una solución acuosa de ácido clorhídrico al 6% y aproximadamente 50 l de agua desmineralizada para un total de aproximadamente 3850 l.  
60  
65

Además, como se ha recordado anteriormente, teniendo en cuenta que las soluciones se introducen en la planta a

aproximadamente 2000 l/hora, se ahorran un promedio de aproximadamente 4 horas de trabajo para cada carga de sal de gabapentina.

5 En un modo de realización práctico, el proceso objeto de la invención comprende la regeneración parcial de una resina de intercambio catiónico fuerte a partir de la forma salificada con una cantidad de una solución acuosa de ácido inorgánico de alrededor del 70-80% en moles con respecto a la teórica, la adición de agua desmineralizada de separación, la adición de una solución de una sal de gabapentina, la fijación de gabapentina sobre la resina, el lavado con agua, la elución con una solución de amoníaco y después con agua recogándose las fracciones que contienen gabapentina, la concentración de las fracciones por destilación hasta obtener un residuo denso de gabapentina del que se aísla la gabapentina por cristalización en disolventes alcohólicos de acuerdo con métodos conocidos.

15 En un modo de realización alternativo, el proceso objeto de la invención comprende la regeneración parcial de una resina de intercambio catiónico fuerte a partir de la forma salificada con una cantidad de una solución acuosa de ácido inorgánico de alrededor del 70-80% en moles con respecto a la teórica, la adición de agua desmineralizada de separación, la adición de una solución de una sal de gabapentina, la fijación de gabapentina sobre la resina, el lavado con agua, la elución de la resina con una solución acuosa de amoníaco e hidróxido de sodio y el lavado de la resina con agua desmineralizada, la recogida de las fracciones que contienen gabapentina, la concentración de la solución hasta aproximadamente el 50%, la neutralización con HCl de la sal sódica de gabapentina existente, la concentración adicional hasta un residuo denso, la cristalización de la gabapentina en disolventes alcohólicos de acuerdo con métodos conocidos.

Con el fin de ilustrar mejor la presente invención, se proporcionan ahora los siguientes ejemplos.

#### 25 **Ejemplo 1**

En una columna de vidrio (diámetro 45 mm, altura 450 mm) equipada con un tapón poroso, que contenía 500 ml de resina Diaion SK1B (capacidad real 2,2 eq/l) en forma salificada, que no estaba regenerada, se eluyeron 468,0 g de una solución al 6% de ácido clorhídrico (igual a 0,77 moles, que era el 70% de los moles de resina) a una velocidad de 2 Bv/h (1 l/h).

Al final, se eluyeron otros 50,0 g de agua desmineralizada.

35 Se introdujo en la columna una solución de clorhidrato de gabapentina (652 g de solución al 14,48%, igual a 94,4 g de gabapentina).

Posteriormente, se lavó con aproximadamente 1500 g de agua desmineralizada hasta pH7.

40 Después, se eluyó el producto con una solución de amoníaco y se cristalizó de acuerdo con lo descrito en la solicitud de patente WO 02/34709, obteniéndose gabapentina con un rendimiento y una pureza comparables a las obtenidas a través de una metodología de regeneración llevada a cabo de acuerdo con técnicas convencionales.

#### **Ejemplo 2**

45 En una columna de vidrio (diámetro 45 mm, altura 450 mm) equipada con un tapón poroso, que contenía 500 ml de resina Diaion SK1B (capacidad real 2,2 eq/l) en forma salificada, que no estaba regenerada, se eluyeron 468,0 g de una solución al 6% de ácido clorhídrico (igual a 0,77 moles, que era el 70% de los moles de resina) a una velocidad de 2 Bv/h (1 l/h).

50 Al final, se eluyeron otros 50,0 g de agua desmineralizada.

Se introdujo en la columna una solución de clorhidrato de gabapentina (652 g de solución al 14,48%, igual a 94,4 g de gabapentina).

55 Posteriormente, se lavó eluyendo con aproximadamente 1500 g de agua desmineralizada hasta pH7.

Después, se introdujo en la columna una mezcla (720 g) de solución amoniacal al 3% (240 g) y una solución de NaOH al 7% (480 g).

60 Al final, se introdujo agua desmineralizada hasta pH7 (aproximadamente 1500 g).

Se agruparon las fracciones de eluato que contenían gabapentina, obteniéndose una solución (2171 g) que contenía gabapentina (al 4,25%, 92,3 g).

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

## ES 2 428 500 T3

Después, se concentró la solución a vacío a una temperatura inferior a 40°C, obteniéndose un residuo en bruto (91,2 g) que contenían un 97,6% de gabapentina.

5 En un reactor de 500 ml bajo nitrógeno se cargaron la gabapentina en bruto (70 g), agua desmineralizada (34,7 g) y metanol (43,7 g).

Se calentó la suspensión a 50°C durante 30 minutos, después se añadió isopropanol en gotas (180,5 g) en 30 minutos.

10 Se mantuvo la mezcla a 50°C durante otros 30 minutos, después se enfrió a 25°C en 2 horas y a -5°C en otra hora más, manteniéndola a esta temperatura durante 2 horas más.

Se filtró el sólido y se lavó sobre el filtro con isopropanol enfriado a -5°C.

15 Después de secarlo en el horno a 45°C, se obtuvo gabapentina (64 g) con una pureza superior al 99%.

### Ejemplo 3

20 En columnas C104 y C105 conectadas en serie (que contenían aproximadamente 150 l de resina IMAC HP 1110 en forma no regenerada), se cargaron en equicorriente, con un flujo de aproximadamente 150 l/h, del orden de aproximadamente 164 kg de solución a ácido clorhídrico aproximadamente al 6% (igual al 81% de los moles de resina) y, posteriormente, 15 kg de agua desmineralizada y, posteriormente, una solución de clorhidrato de gabapentina constituida por 150,2 kg de agua desmineralizada y 33,8 kg de clorhidrato de gabapentina al 100%.

25 Una vez finalizada la elución de la solución de clorhidrato de gabapentina, se introdujeron en las columnas aproximadamente 400 kg de agua desmineralizada hasta  $B_x = 0 - 0,3$  y  $pH \approx 7$ .

Se eluyeron aproximadamente 243 kg de amoníaco al 3% en equicorriente sobre las columnas, con un flujo de aproximadamente 150 l/h.

30 Posteriormente, con los mismos modos, se eluyeron aproximadamente 414 kg de agua desmineralizada.

35 Con el refractómetro, se siguió el curso de  $B_x$  de la solución que salía de las columnas y se recogieron 3 porciones de eluato, la primera con  $B_x = 0$  hasta que comenzó a aumentar la  $B_x$ , la segunda partiendo del momento en el que comenzó a aumentar la  $B_x$  hasta cuando, después de alcanzar una  $B_x$  máxima de aproximadamente 20, disminuyó de nuevo hasta 2 y la tercera con  $B_x = 2$  hasta  $B_x$  de 0,2 - 0,3.

En un reactor, se cargó la segunda fracción de elución (hasta  $B_x 2$ ).

40 Se añadieron aproximadamente 0,92 kg (0,8 l) de ácido clorhídrico sint. a la solución.

Se concentró la solución por destilación a vacío sin superar la temperatura interna de 40°C hasta obtener un residuo semisólido.

45 Después, se cargaron 17,4 kg (22,1 l) de metanol. Se calentaron a aproximadamente 50°C durante 30 minutos, después, manteniendo la temperatura a aproximadamente 50°C, se añadieron 72,2 kg (92,0 l) de isopropanol en aproximadamente 30 minutos.

50 Se mantuvo a aproximadamente 50°C durante 30 minutos, se enfrió a aproximadamente 20°C en 2 horas, después se enfrió a -5°C. Después de aproximadamente 1 hora a aproximadamente -5°C, se centrifugó en ID401 en una o más fases. Se lavó el producto tres veces con un total de 21,4 kg (27,2 l) de isopropanol a 0°C.

Se obtuvieron 23,6 kg de gabapentina (rendimiento del 84%), valoración = 100,2%, lactama = 0,01%, cloruros = 80 ppm, impurezas totales = 0,05%.

### Ejemplo 4

60 En una columna de vidrio (diámetro 45 mm, altura 450 mm) cargada con 500 ml de resina Diaion SK1B (capacidad de intercambio total 2,2 eq./l) en forma de sal (no regenerada), se eluyeron 602 g de una solución al 6% de ácido clorhídrico (0,77 eq. correspondientes al 70% de los moles de resina de intercambio) a un flujo de 2 Bv/h (1 l/h).

Al final, se lavó la resina con 50 g de agua desmin. y después se cargó una solución de sulfato de gabapentina (800 g que tenían gabapentina = 9,6%, correspondiente a 76,8 g) a la misma velocidad de elución.

65 Se lavó la resina hasta pH 6-7 con aproximadamente 1500 g de agua desmineralizada. Después, se eluyó el producto con 643 g de una solución de amoníaco al 3%, seguida de aproximadamente 1550 g de agua

desmineralizada para lavar la resina hasta la neutralidad.

5 La recuperación de gabapentina a partir de la solución de elución y la cristalización del producto se realizaron de acuerdo con lo descrito en la solicitud de patente PCT n.º WO 02/34709, obteniéndose gabapentina con un rendimiento y una pureza comparables con las obtenidas a través de una metodología de regeneración llevada a cabo de acuerdo con técnicas convencionales.

#### Ejemplo 5

10 En una columna de vidrio (diámetro 45 mm, altura 450 mm) cargada con 500 ml de resina Diaion SK1B (capacidad de intercambio total 2,2 eq./l) en forma de sal (no regenerada), se eluyeron 471 g de una solución al 8% de ácido sulfúrico (0,77 eq. correspondientes al 70% de los moles de resina de intercambio) a un flujo de 2 Bv/h (1 l/h).

15 Al final, se lavó la resina con 50 g de agua desmineralizada.

Se cargó una solución de clorhidrato de gabapentina (792 g que tenían gabapentina = 10,3%, correspondiente a 79,3 g) al mismo caudal.

20 Se lavó la resina hasta pH 6-7 con aproximadamente 1500 g de agua desmineralizada. Después, se eluyó el producto con 643 g de una solución de amoníaco al 3%, seguida de aproximadamente 1550 g de agua desmineralizada para lavar la resina hasta la neutralidad.

25 Se recogieron las fracciones de eluato que contenían gabapentina, obteniéndose una solución sobre la que se realizó un ensayo de HPLC (contenido en gabapentina de 72,7 g).

Se añadieron a la misma 2,4 g de solución de ácido clorhídrico al 31% y se concentró la solución resultante a vacío y a no más de 45°C para obtener un residuo que tenía un contenido en agua del 33%.

30 Se diluyó este producto en bruto con metanol (45 g) y se calentó hasta 50°C durante 30 minutos. Se añadieron 189 g de isopropanol, se mantuvo la mezcla a 50°C durante 30 minutos y después se enfrió hasta -5°C en tres horas.

Se retiró el producto por filtración y se lavó para obtener 67,4 g de gabapentina pura (al 99,6% en el ensayo de HPLC) con un rendimiento del 85%.

**REIVINDICACIONES**

1. Un proceso de regeneración de una resina de intercambio catiónico fuerte usada en la purificación de una sal de gabapentina, que comprende:
- 5 a. la regeneración parcial de la resina a través de un disruptor constituido por una solución acuosa de ácido inorgánico en una cantidad igual a un porcentaje de moles de resina comprendido entre el 50 y el 90%;
- 10 b. la adición de agua desmineralizada en una cantidad suficiente para separar el disruptor de la solución de una sal de gabapentina del punto c.;
- c. la adición de una solución de una sal de gabapentina y la finalización de la regeneración de la resina a través del ácido liberado por la fijación de la sal de gabapentina a la propia resina.
- 15 2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la regeneración parcial de la resina de intercambio iónico de tipo catiónico fuerte se lleva a cabo usando una solución acuosa de ácido inorgánico en una cantidad igual a un porcentaje de los moles de resina del 70-80%.
- 20 3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la regeneración parcial se lleva a cabo usando una solución acuosa de un ácido inorgánico escogido de entre ácido clorhídrico, nítrico y sulfúrico.
4. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la regeneración parcial se lleva a cabo con una solución acuosa de ácido clorhídrico.
- 25 5. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que la solución acuosa de ácido clorhídrico tiene una concentración comprendida entre el 5 y el 10%.
6. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la solución acuosa de ácido clorhídrico tiene una concentración del 6%.
- 30 7. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la regeneración parcial de la resina de intercambio iónico de tipo catiónico fuerte se lleva a cabo usando una solución acuosa de ácido inorgánico que corresponde al anión de la sal de adición de la gabapentina.
- 35 8. Un proceso para la preparación de gabapentina que comprende el paso de una sal de la misma a través de una resina de intercambio iónico de tipo catiónico fuerte, la elución de la gabapentina que se ha fijado sobre la columna y la cristalización en disolvente orgánico, caracterizado porque la regeneración de la resina de intercambio iónico de tipo catiónico fuerte se lleva a cabo de acuerdo con las etapas a a c de la reivindicación 1, que comprende además:
- 40 d. eluir la gabapentina que se ha fijado a la resina usando una base.
9. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la elución de la gabapentina que se ha fijado a la resina se lleva a cabo usando una solución acuosa de amoníaco.
- 45 10. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la elución de la gabapentina que se ha fijado a la resina se lleva a cabo usando una solución acuosa de amoníaco e hidróxido alcalino.
11. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el hidróxido alcalino es NaOH.
- 50 12. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la solución acuosa de NH<sub>3</sub> y NaOH se obtiene mezclando una solución acuosa de amoníaco al 3-4% y una solución acuosa de hidróxido de sodio al 7-8%.
13. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que la proporción molar entre amoníaco e hidróxido de sodio está comprendida entre 1:1 y 1:2.
- 55 14. Un proceso para la preparación de gabapentina de acuerdo con la reivindicación 8, en el que dicha sal de gabapentina es clorhidrato de gabapentina y en el que dicha regeneración parcial se lleva a cabo con una solución acuosa de ácido clorhídrico.