



No. 09-139912- -00004-0000

Fecha: 2012-09-06 10:25:53 Dep. 2020 DIR.NUEVAS
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 519 TRASLADOINFORME Folios: 48

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020

Bogotá, D.C.,

Abogado

ALVARO CORREA ORDOÑEZ

alvaro.correa@bakermckenzie.com*Office.bogota@bakermckenzie.com.*

ASUNTO	Radicación	09-139912
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	519
	Oficio	
	Folios	048

E 15891

Patente de Invención
Vía Nacional
Vía PCT (fase nacional)

☐
☐
☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Cap. I

☐

Cap. II

☐

No. Solicitud Internacional PCT/HU2008/000044

Fecha de Presentación Internacional 13 de marzo de 2008

Como resultado del Examen de Fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 28-39	12 de diciembre de 2009
Reivindicaciones:	Folios 40-42	12 de diciembre de 2009
Dibujos:	Folios 44-47	12 de diciembre de 2009
Prioridad:	HU P07 00339	11 de mayo de 2007

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de Prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Sales Novedosas de piperazina como antagonistas D3/D2"

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar sales del compuesto *trans* 4-{2-[4(2, 3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina, que exhiban excelentes propiedades de solubilidad, aislamiento, manipulación pureza y estabilidad.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona sales monoclórhidrato, diclorohidrato, monobromohidrato, maleato, metanosulfonato del

compuesto *trans* 4-{2-[4(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina y sus formas cristalinas, un procedimiento para prepararlas y composiciones farmacéuticas que las contienen.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D 241/04; A61K 31/495; A61P 25/00.

4. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literal (d))

El objeto de las reivindicaciones 11-13 no es patentable de acuerdo con el Art citado.

5. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 21 D 486)

El uso de las reivindicaciones 8-10 no es patentable, de acuerdo con el artículo 21

6. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 1 y 2 no son claras ya que reclaman la misma materia. Se requiere que se elimine una de estas.

La reivindicación 14 se encabeza por la sal, pero en realidad el verdadero objeto es una forma cristalina de la sal clorhidrato.

Se sugiere para al solicitante redactar esta reivindicación de la siguiente manera:

“una forma cristalina I de la sal del ácido clorhídrico del compuesto..... en la dicha forma cristalina se caracteriza por

a) y

b) un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos de difracción ...(colocar aquí por lo menos 20 picos correspondientes a las intensidades de los haces difractados o a los espacios interplanares dhkl según los índices de Miller (hkl) medidos de acuerdo con el ángulo de difracción de Bragg 2θ en el intervalo más representativo comprendido entre 5° hasta 90°) . Aquí no solo pueden ir los ángulos 2θ sino también las intensidades. Y

c) Un espectro

La reivindicación 16, 18 y 20 hacen referencia a las figuras, según la expresión “como se representa en la figura”, y esta manera de reclamar no es admisible en la reivindicación a no ser que sea estrictamente necesario. Para el presente caso no lo es porque los polimorfos se definen por sus picos de patrón de difracción de rayos X, espectro de Raman etc.

Las reivindicaciones 15, 17 y 19, no son claras cuando utilizan la expresión aproximadamente, ya que no definen un valor específico y no permiten delimitar el

alcance de la invención. Se sugiere eliminar esta expresión del alcance del pliego reivindicatorio.

La reivindicación 20 no es clara porque reclaman una forma cristalina, pero es dependiente de la 2, que reclama una sal. Se requiere la corrección necesaria.

7. Determinación del Estado de la Técnica

El Estado de la Técnica se determinó con base en la fecha de Presentación de la Solicitud de Prioridad: 11 de mayo de 2007 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO2005012266	(Thio) Carbamoyl-Cyclohexane Derivatives As D3/D2 Receptor Antagonists	10 de febrero de 2005
D2	Pharmaceutical salts	Journal of Pharmaceuticals Sciences page 002-020	Enero de 1977
D3	Remigton Farmacia , 19 Ed. Editorial Panamericana tomo I páginas 371-375 y tomo II páginas 2226 a 2241	Capitulo 20. Remigton Farmacia , 19 Ed. Editorial Panamericana tomo I páginas 371-375 y tomo II páginas 2226 a 2241	1998
D4	Handbook of Pharmaceutical Analysis	Capitulo 1 Form Selection of Pharmaceutical Compounds Page 13-20	2002

D1

<http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2005012266A1&KC=A1&FT=D&ND=&date=20050210&DB=&locale=en> EP

La presente invención se refiere a nuevos ligandos selectivos de los receptores D3, de fórmula (I) a composiciones farmacológicas que lo contienen para su uso en terapia, los procesos para producir los mismos.

D2

Journal of Pharmaceuticals Sciences, Pharmaceutical salts Sciences folios 70-88, páginas 002-020

Divulga que la obtención de sales farmacéuticas para mejorar las propiedades fisicoquímicas y reológicas de los principios activos es una práctica común en la industria farmacéutica. Y se busca frecuentemente mejorar características tales como la solubilidad, higroscopicidad, fluidez de dichos activos.

D3

Remington Farmacia , 19 ed. Editorial Panamericana (Folios 128-138, páginas 371-375 y páginas 2226 a 2241)

Enseña el estudio del polimorfismo (formas cristalinas) como una tarea rutinaria dentro del campo farmacéutico en la preformulación de preparados farmacéuticos y que la variedad de formas cristalinas de un compuesto permiten variar propiedades como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución entre otras.

D4 Handbook of Pharmaceutical Analysis Capitulo 1 Form Selection of Pharmaceutical Compounds (folios 99-106,Page 13-20)

Enseña los procedimientos de obtención de sales como como una tarea rutinaria dentro del campo farmacéutico en la preformulación de preparados farmacéuticos con el fin de mejorar características como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución entre otras.

8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

Las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 y 5 consisten en las sales monoclórhidrato, monobromhidrato, maleato y metanosulfonato del compuesto *trans* 4-{2-[4(2, 3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina. (Ver folio 40).

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1	D2
Sales monoclórhidrato, monobromhidrato, maleato y metanosulfonato del compuesto <i>trans</i> 4-{2-[4(2, 3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina,	Divulga el compuesto <i>trans</i> 4-{2-[4(2, 3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina y sugiere la formación de sales con el ácido clorhídrico, ácido maleico y metanosulfónico	Divulga que las sales monoclórhidrato, diclorhidrato, monobromhidrato, maleatos y metanosulfonatos son sales de interés farmacéutico

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque describe de manera específica el compuesto 1 (página 19, líneas 28-29, página 20, líneas 8-9), y sugiere la formación de sus sales farmacéuticamente aceptables, como aquellas que se forman con los ácidos clorhídrico, ácido maléico (página 4, línea 15) y metanosulfónico (página 4, línea 18) , las cuales también se describe que los compuestos de D1 son antagonistas de los receptores D3/D2.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el compuesto de D1 es la formación de sales específicas del compuesto *trans* 4-{2-[4(2, 3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina.

El efecto que logra el incluir la formación de sales específicas del compuesto *trans* 4-{2-[4(2, 3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina (especialmente monoclórhidrato, diclorhidrato, monobromhidrato, maleatos, metanosulfonatos) consiste en que el compuesto exhiba excelentes propiedades de solubilidad, aislamiento, manipulación y estabilidad. Sin embargo, a lo largo del capítulo descriptivo no se presenta evidencia de esto.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo obtener alternativas mejoradas del compuesto *trans* 4-{2-[4(2, 3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina, con excelentes propiedades de solubilidad, aislamiento, manipulación y estabilidad.

Sin embargo es conocido a luz de D2 que la formación de sales sirve para mejorar las propiedades farmacocinéticas de los ingredientes activos tales como la solubilidad, fluidez, estabilidad etc., y que dentro de las sales de uso común farmacéuticas son aquellas formadas por los ácidos clorhídrico (mono y di),

bromhídrico y maleico (folio 81, tabla 1 sales comerciales aprobadas por la FDA), y las que corresponden al ácido metanosulfónico (folio 84, tabla 3).

Por lo tanto, habría sido evidente para una persona normalmente versada en la materia, en el momento de la invención para combinar las enseñanzas de D1 y D2 para obtener las sales monoclóhidrato, dicloróhidrato, monobromóhidrato, maleatos, metanosulfonatos, monobromóhidrato, y metanosulfonato de *trans* 4-{2-[4(2, 3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina de la reivindicación 1.

De la misma manera las reivindicaciones 2-5 y 7 no introducen características que hagan nueva o inventiva la reivindicación 1 por lo que también se consideran obvias.

La reivindicación 6 consiste en un procedimiento para la preparación de los compuestos de las reivindicaciones 1-5 caracterizado por que la base del compuesto *trans* 4-{2-[4(2, 3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina se disuelve o suspenden un disolvente o mezcla de disolventes adecuados, y continuación, se adiciona un ácido, o una sal del mismo preparada con una base más débil que la *trans* 4-{2-[4(2, 3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina, o una disolución de la misma y, opcionalmente, la mezcla de reacción se concentra y/o enfría y, a continuación el producto se aísla mediante filtración.

Características esenciales	D1	D4
procedimiento para la preparación de sales caracterizado	Divulga el compuesto <i>trans</i> 4-{2-[4(2, 3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina y sugiere la formación de sales con el ácido clorhídrico, ácido maleico y metanosulfónico pero no se menciona su proceso de preparación	Divulga un proceso general de formación de sales donde la base libre del fármaco se combina con el ácido que contiene el contraión deseado en relaciones molares específicas en un sistema disolvente adecuado. El producto se puede aislar de diferentes maneras, a menudo simplemente por evaporación del disolvente.
La base del compuesto <i>trans</i> 4-{2-[4(2, 3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina se disuelve o suspenden un disolvente o mezcla de disolventes adecuados		
Se adiciona un ácido		
La mezcla de reacción se concentra y/o Enfría y, a continuación el producto se aísla mediante filtración.		

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque Divulga el compuesto *trans* 4-{2-[4(2, 3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina en su forma de base libre y sugiere la formación de sales con el ácido clorhídrico, ácido maléico y metanosulfónico.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 6 y el compuesto de D1 consiste en se divulga un procedimiento para la obtención de sales específicas del compuesto *trans* 4-{2-[4(2, 3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina.

El efecto que logra el incluir éste procedimiento es que provee un método para la obtención de sales monoclóhidrato, dicloróhidrato, monobromóhidrato, maleatos, metanosulfonatos del compuesto *trans* 4-{2-[4(2, 3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo proveer procedimiento de obtención de sales monoclorhidrato, diclorhidrato, monobromhidrato, maleatos, metanosulfonatos del compuesto *trans* 4-{2-[4(2, 3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina”.

Sin embargo, un procedimiento general para la obtención de sales es divulgado con anterioridad en D4 (folio, 106, página20, capítulo 1, literal C, numerales 1, 2, 3) el cual se refiere a la formación de sales con fines farmacéuticos.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, el procedimiento obtención de sales divulgado en D4 para la obtención de sales del compuesto de D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 6 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Conclusión:
La reivindicación 6 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Teniendo en cuenta que la reivindicación 15 no se encuentra definida por el patrón de difracción de rayos X, como se debe hacer con los cristales se tomara para efectos del examen de patentabilidad la reivindicación 19,

La reivindicación 19 consiste en la forma cristalina de la reivindicación 14 en la que el patrón de difracción de rayos X de polvos comprende picos a aproximadamente 6,6, aproximadamente 7,3, aproximadamente 13,2, aproximadamente 14,2, aproximadamente 14,6, aproximadamente 16,9, aproximadamente 21,1, aproximadamente 22,4, aproximadamente 24,8, aproximadamente 26,5 y aproximadamente 26,6° ± 0,2 grados 2Θ

SOLICITUD	D1	D3
Sal clorhidrato de <i>trans</i> 4-{2-[4(2, 3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina	Divulga el compuesto base	
patrón de difracción de rayos X de polvos comprende picos a aproximadamente 6,6, aproximadamente 7,3, aproximadamente 13,2, aproximadamente 14,2, aproximadamente 14,6, aproximadamente 16,9, aproximadamente 21,1, aproximadamente 22,4, aproximadamente 24,8, aproximadamente 26,5 y aproximadamente 26,6° ± 0,2 grados 2Θ	<i>trans</i> 4-{2-[4(2, 3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina (página 19, líneas 25-31) Y sus sales farmacéuticamente aceptables entre las que se encuentra la sal clorhidrato (página 4, línea 11). No se especifica el patrón de difracción de rayos X.	Enseña que el fenómeno de polimorfismo es la capacidad de cualquier elemento o compuesto para cristalizar en más de un sistema cristalino y que para su caracterización el patrón de difracción de rayos X es un método convencional

1. Determinación del estado de la técnica más cercano.

El documento del estado de la técnica más cercano es D1 el cual enseña el compuesto denominado *trans* 4-{2-[4(2, 3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina en forma de base. Sin embargo el mismo

documento sugiere la formación de la sal clorhidrato clorhidrato (Ver página página 4, línea 11)

2. Determinación de las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado del estado de la técnica más cercano.

La solicitud se diferencia con D1 en que se reclama de manera específica la sal Clorhidrato del compuesto trans 4-{2-[4(2, 3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina en su forma cristalina.

3. Determinación del efecto técnico obtenido por las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado de la técnica más cercano.

El Efecto Técnico que logra la diferencia consiste en proporcionar una forma cristalina de la sal Clorhidrato del compuesto trans 4-{2-[4(2, 3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina, que sea soluble, manipulable y estable.

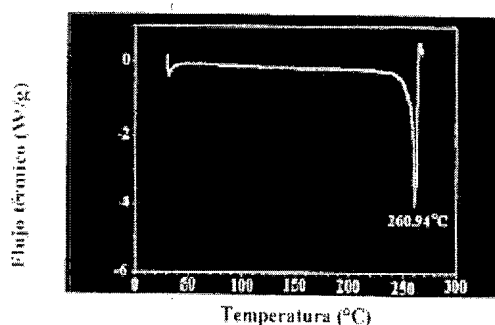
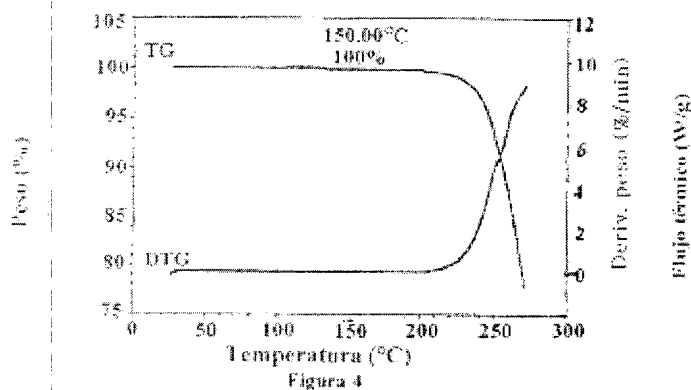
4. Establecer el problema técnico objetivo a solucionar con base al estado de la técnica más cercano.

El Problema Técnico Objetivo de esta solicitud consiste en cómo obtener una forma cristalina de la sal clorhidrato del compuesto trans 4-{2-[4(2, 3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina, cumpla con los requisitos de solubilidad, manipulación y estabilidad.

5. Comprobar que el problema técnico objetivo de la solicitud fue solucionado.

De acuerdo con la información suministrada en la descripción de la solicitud en los folios 44 a 47 con el fin de soportar el objeto de la solicitud se observa que:

Y por último datos del termograma de DSC y diagrama de TG de la forma 1 se esquematizan en la figuras 4 y 5, de donde se concluye que la forma 1 del cristal de la sal clorhidrato del compuesto trans 4-{2-[4(2, 3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina se funde a aproximadamente 260.94°C, mostrando así, que no hay una pérdida significativa hasta el punto de fusión, indicando la falta de solvente residual y/o agua retenida en los cristales.



Tal como se puede observar según lo expuesto anteriormente, se describe el punto de fusión del cristal anhidro de la sal clorhidrato del compuesto trans 4-{2-[4(2, 3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina, pero no existe una comparación respecto del compuesto base; lo que hace que esta evidencia técnica no permita comprobar la solución al problema técnico objetivo planteado en la solicitud porque no hay comparación entre la forma cristalina 1 que se reclama en la solicitud con respecto al compuesto trans 4-{2-[4(2, 3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina en forma ya conocidos en D1.

Por lo tanto, se puede concluir que no existe un efecto técnico probado, porque no se demuestra la ventaja de la forma cristalina 1, la sal clorhidrato del compuesto trans 4-{2-[4(2, 3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina reclamadas en la actual solicitud, con respecto al compuesto base o ya divulgada en D1

6. Evaluar si habría sido obvio solucionar el problema técnico objetivo por la invención reivindicada.

Extracto capítulo 83: preformulación, (Folios 107-117, páginas 371-375 y páginas 2226 a 2241)

De tal manera que la solución al problema técnico planteado por la invención reclamada se considera obvia porque la anterioridad D3, ya divulga que las diferentes sales y formas cristalinas para un mismo compuesto difieren en sus propiedades fisicoquímicas tales como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución, higroscopicidad, biodisponibilidad entre otras, y es además una práctica habitual en estudios de preformulación dentro de los cuales se incluyen rigurosos trabajos para determinar su presencia en los medicamentos con el fin de evitar su inestabilidad o falta de efectividad. Dentro de estos estudios, se investiga habitualmente (i) la cantidad de polimorfos que existen (Folio 110, página 2226, columna de la derecha, último párrafo-página 2227, columna izquierda, primer párrafo), (ii) el grado relativo de estabilidad de los diversos polimorfos (Folio 111, página 2228, columna derecha, último párrafo), (iii) las gamas de estabilidad térmica de cada polimorfo, (iv) solubilidades (Folio 112, página 2231, columna derecha, último párrafo), (v) método de preparación de cada forma (Folio 111, página 2229, columna izquierda, penúltimo párrafo), (vi) efecto de la micronización o tableteo e interacción con los componentes de la formulación, y que una vez establecido que el compuesto presenta polimorfismo, existen procedimientos con los cuales el preformulador puede preparar las diversas formas en cantidades más grandes para su evaluación adicional y adecuarlas para incorporar en las formas posológicas (Folio 111, página 2229 columna de la izquierda).

También es conocido en el campo técnico que los polimorfos son diferentes arreglos estructurales dentro de un cristal de una misma molécula o sustancia, por lo tanto una persona del oficio normalmente versada en la materia, conociendo que en D1 ya se divulga de manera específica el compuesto trans 4-{2-[4(2, 3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina en forma de base y sugiere la formación del ácido clorhídrico en forma cristalina (Ver página 4, línea 9-11), y que en D3 se conoce que las reacciones de neutralización y la subsiguiente obtención de nuevos polimorfos se da ampliamente en los medicamentos de uso farmacéutico, esta persona se encontraría motivada a utilizar métodos como los revelados en D3 para identificar las sales de interés y las formas polimórficas de la molécula en

cuestión, que además pueden ser analizadas por métodos de cristalografía conocidos. De tal manera, no es posible concluir que la formación de la sal clorhidrato del compuesto trans 4-{2-[4(2, 3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina en su forma 1 cristalina, tal como se reclama en la actual solicitud envuelvan actividad inventiva, como quiera que la base del compuesto y su capacidad de formar sales en forma cristalina ya era conocida y sugerida con anterioridad; es decir, la identificación de la forma cristalina reclamada y caracterizada mediante la técnica de difracción de rayos X de polvos, no representa un avance técnico real y tampoco un salto cualitativo a la regla técnica porque el efecto asociado no fue demostrado en la descripción de la solicitud, como quiera que no se encontró alguna prueba o ensayo que permitiera determinar las ventajas reales de la sal clorhidrato del compuesto trans 4-{2-[4(2, 3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina frente al compuesto base ya conocido con anterioridad que permita probar, un efecto realmente inesperado asociado a una mayor estabilidad, solubilidad o manejo.

En consecuencia, una persona del oficio normalmente versada en la materia, encontraría la sugerencia o motivación suficiente aplicando los métodos y conocimientos que se tiene sobre neutralización y polimorfismo revelados en D3, del compuesto trans 4-{2-[4(2, 3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina divulgada en D1, con el fin de encontrar *una forma cristalina que cumpliera con todos los requisitos de solubilidad, manipulación y estabilidad*, tal como la sal cristalina reivindicada, y adicionalmente utilizaría las técnicas de neutralización-cristalización y recristalización basadas en la disolución de la molécula en diferentes solventes, tal como lo establece la bibliografía básica utilizada por el técnico medio⁽¹⁾ por lo que resulta obvio diseñar una secuencia de neutralización-cristalización-recristalización en diferentes solventes o estos mismos en diferentes proporciones, con el ánimo de obtener el polimorfo de interés, más aún si se conoce el fundamento teórico⁽²⁾ que enseña que las sales de cloro presentan mayor solubilidad y brindan mayor estabilidad que el compuesto base, con la expectativa razonable de encontrar los ordenamientos cristalinos reivindicados.

Conclusión:
Las reivindicaciones 15-20 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

9. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2005012266	1-20	Nivel Inventivo

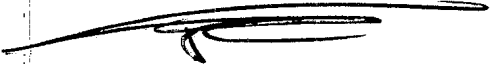
(1) Helman José, Farmacotecnia teórica y práctica. Tomo IV. Editorial Continental, Tercera impresión, México, Noviembre de 1982. Capítulo 30 Cristalización pág 1103 a 1143.

(2) Lena Ohannesian, Handbook of Pharmaceutical Analysis. Marcel Decker Inc, USA, 2002. Capítulo 1 Form Selection of Pharmaceutical Compounds Page 13.

D2	Pharmaceutical salts	1-5 y 7	Nivel Inventivo
D3	Remigton Farmacia, 19 Ed.	15-20	Nivel Inventivo
D4	Handbook of Pharmaceutical Analysis	6	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.


JOSE LUIS SALAZAR LÓPEZ
 Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
27 SET. 2012

Elaborado por: Harvey Alonso Jaramillo Vergara
 Revisado Por: Jacqueline Alfonso

OK t

Journal of Pharmaceutical Sciences

JANUARY 1977

VOLUME 66 NUMBER 1



REVIEW ARTICLE

Pharmaceutical Salts

STEPHEN M. BERGE*, LYLE D. BIGHLEY*, and
DONALD C. MONKHOUSE*

Keywords □ Pharmaceutical salts—general pharmacy, physicochemical properties, bioavailability, pharmaceutical properties, toxicology, review □ Salts, pharmaceutical—general pharmacy, physicochemical properties, bioavailability, pharmaceutical properties, toxicology, review □ Physicochemical properties—dissolution, solubility, stability, and organoleptic properties of pharmaceutical salts, review □ Bioavailability—formulation effects, absorption alteration and pharmacokinetics of pharmaceutical salts, review □ Toxicology—pharmaceutical salts, review

CONTENTS

Potentially Useful Salts	2
Physicochemical Studies	4
Dissolution Rate	5
Solubility	7
Organoleptic Properties	8
Stability	9
Miscellaneous Properties	10
Bioavailability	10
Formulation Effects	11
Absorption Alteration	11
Pharmacokinetics	13
General Pharmacy	14
Pharmacological Effect	14
Dialysis	14
Miscellaneous	14
Toxicological Considerations	15
Toxicity of Salt Ion	15
Toxicity of Salt Form	15
Conclusions	16
References	16

The chemical, biological, physical, and economic characteristics of medicinal agents can be manipulated and, hence, often optimized by conversion to a salt form. Choosing the appropriate salt, however, can be a very difficult task, since each salt imparts unique properties to

Salt-forming agents are often chosen empirically. Of the many salts synthesized, the preferred form is selected by pharmaceutical chemists primarily on a practical basis: cost of raw materials, ease of crystallization, and percent yield. Other basic considerations include stability, hygroscopicity, and flowability of the resulting bulk drug. Unfortunately, there is no reliable way of predicting the influence of a particular salt species on the behavior of the parent compound. Furthermore, even after many salts of the same basic agent have been prepared, no efficient screening techniques exist to facilitate selection of the salt most likely to exhibit the desired pharmacokinetic, solubility, and formulation profiles.

Some decision-making models have, however, been developed to help predict salt performance. For example, Walkling and Appino (1) described two techniques, "decision analysis" and "potential problem analysis," and applied them to the selection of the most suitable derivative of an organic acid for development as a tablet. The derivatives considered were the free acid and the potassium, sodium, and calcium salts. Both techniques are based on the chemical, physical, and biological properties of these specific derivatives and offer a promising avenue for developing optimal salt forms.

Information on salts is widely dispersed throughout the pharmaceutical literature, much of which addresses the use of salt formation to prolong the release of the active component, thereby eliminating various undesirable drug properties (2-6). This review surveys literature of the last 25 years, emphasizing comparisons between the properties of different salt forms of the same compound. Included also is a discussion of potentially useful salt forms. Our purpose is twofold: to present an overview of the many different

Table I—FDA-Approved Commercially Marketed Salts

Anion	Percent ^a	Anion	Percent ^a
Acetate	1.26	Iodide	2.02
Benzenesulfonate	0.25	Isoethionate ^c	0.86
Benzoate	0.51	Lactate	0.76
Bicarbonate	0.13	Lactobionate	0.13
Bitartrate	0.65	Malate	0.13
Bromide	4.68	Maleate	3.03
Calcium acetate	0.25	Mandelate	0.36
Carboxylate ^b	0.25	Mesylate	2.92
Carbonate	0.38	Methylbromide	0.76
Chloride	4.17	Methylnitrate	0.38
Citrate	3.03	Methylsulfate	0.86
Dihydrochloride	0.51	Mucate	0.13
Edetate	0.25	Napsylate	0.25
Edisylate ^c	0.38	Nitrate	0.64
Estolate ^d	0.13	Pamoate (Embonate)	1.01
Erylate ^e	0.13	Pantothenate	0.25
Fumarate	0.25	Phosphate/diphosphate	3.16
Glucaptate ^f	0.13	Polygalacturonate	0.13
Glucuronate	0.51	Salicylate	0.33
Glutamate	0.25	Succinate	0.25
Glycylglycylarsanilate ^g	0.13	Subacetate	0.38
Hexylresorcinate	0.13	Succinate	0.38
Hydrobamine ^h	0.25	Sulfate	7.46
Hydrobromide	1.90	Tannate	0.86
Hydrochloride	42.96	Tartrate	3.54
Hydroxyasphthosulfate	0.25	Teclate ⁱ	0.13
		Triethiodide	0.13
Cation	Percent ^a	Cation	Percent ^a
Organic:		Metallic:	
Benzathine ^j	0.66	Aluminum	0.66
Chloroprocaine	0.33	Calcium	10.49
Choline	0.33	Lithium	1.64
Diethanolamine	0.93	Magnesium	1.31
Ethylenediamine	0.66	Potassium	10.32
Meglumine ^k	2.29	Sodium	61.97
Procaine	0.66	Zinc	2.95

^a Percent is based on total number of anionic or cationic salts in use through 1974. ^b Camptorsulfonate. ^c 1,2-Ethanedithiolate. ^d Lauryl sulfate. ^e Ethanesulfonate. ^f Glucoheptonate. ^g *p*-Glycylamidophenylarsinate. ^h *N,N'*-Di(dehydroabietyl)ethylenediamine. ⁱ 2-Hydroxyethanesulfonate. ^j 8-Chlorotheophyllinate. ^k *N,N'*-Dibenzylethylenediamine. ^l *N*-Methylglucamine.

to assemble data that will provide, for the student and practitioner alike, a rational basis for selecting a suitable salt form.

POTENTIALLY USEFUL SALTS

Salt formation is an acid-base reaction involving either a proton-transfer or neutralization reaction and is therefore controlled by factors influencing such reactions. Theoretically, every compound that exhibits acid or base characteristics can participate in salt formation. Particularly important is the relative strength of the acid or base—the acidity and basicity constants of the chemical species involved. These factors determine whether or not formation occurs and are a measure of the stability of the resulting salt.⁷

The number of salt forms available to a chemist is large; surveys of patent literature show numerous new salts being synthesized annually. Various salts of the same compound often behave quite differently because of the physical, chemical, and thermodynamic properties they impart to the parent compound. For example, a salt's hydrophobicity and high crystal lattice energy can affect dissolution rate and, hence, bioavailability. Ideally, it would be desirable if one could predict how a pharmaceutical agent's properties would be affected by salt formation.

Tables I and II list all salts that were commercially marketed through 1974. The list was compiled from all agents listed in "Martindale The Extra Pharmacopoeia,"

26th ed. (7). Table I categorizes all salt forms approved by the Food and Drug Administration (FDA), while Table II lists those not approved by the FDA but in use in other countries. (Only salts of organic compounds are considered because most drugs are organic substances.) The relative frequency with which each salt type has been used is calculated as a percentage, based on the total number of anionic or cationic salts in use through 1974. Because of simple availability and physiological reasons, the monoprotic hydrochlorides have been by far the most frequent choice of the available anionic salt-forming radicals, outnumbering the sulfates nearly six to one. For similar reasons, sodium has been the most predominant cation.

Knowledge that one salt form imparts greater water solubility, is less toxic, or slows dissolution rate would greatly benefit chemists and formulators. In some cases, such generalizations can be made. Miller and Heller (8) discussed some properties associated with specific classes of salt forms. They stated that, in general, salt combinations with monocarboxylic acids are insoluble in water and lend themselves to repository preparations, while those of dicarboxylic acids confer water solubility if one carboxylic group is left free. Pamoic acid, an aromatic dicarboxylic acid, is an exception since it is used as a means of obtaining prolonged action by forming slightly soluble salts with certain basic drugs. Saia et al. (9) reviewed the use of this salt form in preparing sustained-release preparations. More recently, latentiation of dihydrostreptomycin (10)

Table II—Non-FDA-Approved Commercially Marketed Salts

Anion	Percent ^a
Adipate	0.13
Alginate	0.13
Aminosalicylate	0.25
Anhydromethylnacitrate	0.13
Aracoline	0.13
Aspartate	0.25
Esulfate	0.25
Butyrbromide	0.13
Camphorate	0.13
Digluconate	0.13
Dihydrobromide	0.13
Disuccinate	0.13
Glycerophosphate	0.55
Hemisuifate	0.13
Hydrofluoride	0.13
Hydroxide	0.25
Methylenabis(salicylate)	0.13
Napadisylate ^c	0.13
Oxalate	0.25
Pectinate	0.13
Persulfate	0.13
Phenylethylbarbiturate	0.13
Picrate	0.13
Propionate	0.13
Thiocyanate	0.13
Tosylate	0.13
Undecanoate	0.15
Cation	Percent ^a
Organic:	
Benethamine ^b	0.33
Clamizole ^b	0.33
Diethylamine	0.33
Piperazine	0.55
Tromethamine ^b	0.33
Metallic:	
Barium	0.33
Bismuth	0.33

^a Percent is based on total number of anionic and cationic salts in use through 1974. ^b 1,5-Naphthalenedisulfonate. ^c N-Benzylphenethylamine. ^d 1-p-Chlorobenzyl-3-pyrrolidin-1'-ylmethylbenzimidazole. ^e Tris(hydroxymethyl)aminomethane.

using pamoic acid resulted in the formation of a delayed-action preparation. Numerous studies using pamoate salts are dispersed throughout the literature (11-15).

Alginic acid also has been used to prepare long-acting pharmaceuticals. Streptomycin alginate was prepared (16) and shown to be effective in sustained-release preparations. A striking example of a long-acting alginate salt is that of pilocarpine. When dispersed in sterile water and dried to a solid gel, this compound was found useful in the preparation of long-acting ophthalmic dosage forms (17). While liquid preparations of the alginate and hydrochloride salts possess similar miotic activity, studies showed that solid pilocarpine alginate flakes constricted pupil size more effectively and increased the duration of miosis significantly when compared with the liquid preparations. Solid dose pilocarpine may be more uniformly available, because it diffuses more slowly through the gel matrix which holds the drug in reserve. In contrast, drops of the commonly employed solution dosage form release the dose immediately to the conjunctival fluid.

Málek *et al.* (18) devised a unique way of prolonging action through salt formation; they showed that the distribution of several antibiotics could be markedly altered by merely preparing macromolecular salts. Since macromolecules and colloidal particles have an affinity for the lymphatic system, streptomycin, neomycin, viomycin, and

streptothricin were combined with high molecular weight compounds such as polyacrylic acids, sulfonic or phosphorylated polysaccharides, and polyuronic derivatives. Parenteral administration of these compounds produced low blood levels of the antibiotic for long periods, while lymph levels were high. (In comparison, streptomycin sulfate gave high blood levels but low lymph levels.) This alteration in distribution caused the streptomycin to prolong its passage through the body, since lymphatic circulation is quite slow.

The appropriate choice of a salt form has been found to reduce toxicity. It can be rationalized that any compound associated with the normal metabolism of food and drink must be essentially nontoxic. The approach of choosing organic radicals that are readily excreted or metabolized opened up a new class of substances from which to select a salt form. For example, certain salts of the strong base choline have proven to be considerably less toxic than their parent compound. The preparation and properties of choline salts of a series of theophylline derivatives were reported (19), and it was shown that choline theophyllinate possessed a greater LD₅₀ than theophylline or its other salts (20). It was postulated that this agent would be less irritating to the GI tract than aminophylline, because "its basic constituent, choline, is an almost completely nontoxic substance of actual importance to the physiologic economy." This evidence led to the preparation of choline salicylate (21) as an attempt to reduce the GI disturbances associated with salicylate administration. Clinical studies indicated that choline salicylate elicited a lower incidence of GI distress, was tolerated in higher doses, and was of greater benefit to the patient than was acetylsalicylic acid (aspirin).

Amino acids and acid vitamins also have been used as salt-forming agents. Based on the evidence that coadministration of amino acids with aminoglycoside antibiotics reduced their toxicity, a series of amino acid salts of dihydrostreptomycin was prepared (22). In all but one case, the acute toxicities of these salts were lower than the toxicity of the sulfate. The ascorbate and pantothenate also were synthesized and shown to be less toxic than the sulfate. Of the salts prepared, the ascorbate had the highest LD₅₀.

The vitamins most commonly used for forming salts exhibiting reduced toxicity are ascorbic and pantothenic acids. Keller *et al.* (23) were the first to use pantothenic acid as a means of "detoxifying" the basic streptomycin antibiotics. Parenteral administration of the pantothenates of streptomycin and dihydrostreptomycin had a significantly reduced incidence of acute neurotoxicity in cats as compared with the sulfates. Subsequent studies (24-28) supported this finding and showed that the pantothenates of neomycin and viomycin also are less toxic. The ascorbate of oleandomycin was synthesized and its pharmacological properties were reported (29). Upon intramuscular injection in rats, it produced less irritation than the phosphate.

p-Acetamidobenzoic acid, an innocuous metabolite of folic acid present in normal blood and urine, has been used in preparing salts. In particular, it yields stable salts with amines that otherwise tend to form hygroscopic products with conventional acid components (30).

Often the salt form is chosen by determining a salt

component that will pharmacologically antagonize an unfavorable property or properties exhibited by the basic agent. Salts of *N*-cyclohexylsulfamic acid are an example of the practical application of this approach. *N*-Cyclohexylsulfamic acid salts, better known as cyclamates, have a characteristic sweet, pleasing taste. Although presently under investigation by the FDA for potentially carcinogenic properties, salts incorporating this compound can render unpleasant or bitter-tasting drugs acceptable. For example, the cyclamates of dextromethorphan and chlorpheniramine exhibit greatly improved bitterness thresholds compared to commonly occurring salts (31). Furthermore, their stability in aqueous solution was described as good when maintained at a pH not greater than 4.

N-Cyclohexylsulfamic acid salts of thiamine hydrochloride and lincomycin also have been synthesized. Thiamine *N*-cyclohexylsulfamate hydrochloride was reported to have a more pleasant taste than other thiamine salts while having an equal or greater stability (32). Lincomycin cyclamate, shown to possess an enhanced thermal stability over its hydrochloride, was prepared (33) to test the hypothesis that reduced lincomycin absorption in the presence of small quantities of cyclamates was due to a simple metathetic reaction. However, this assumption was found not to be true. An extensive study of the preparation and characterization of cyclamic acid salts of several widely used classes of drugs including antihistamines, antibiotics, antitussives, myospasmolytics, and local anesthetics was reported (34, 35).

Various salts of penicillin and basic amine compounds have been formulated in an effort to produce a long-acting, nonallergenic form of penicillin. Since antihistamines appear to mitigate the symptomatology of penicillin reactions in some patients, coadministration of the two has been advocated. The preparation of the benzhydralamine salt of penicillin was an attempt to produce a repository form of penicillin with antiallergic properties (36). Blood levels achieved with this salt were comparable to those of penicillin G potassium; however, its antiallergic properties were not evaluated. In fact, the investigators noted that antihistamines can actually cause sensitization at times and stated that "despite their occasionally favorable influence on the symptoms of penicillin sensitivity, they contribute directly to the potential of drug sensitivity when co-administered with penicillin."

Silver salts of sulfanilamide, penicillin, and other antibiotics have been prepared and represent cases where the species (ions) are complementary. When aqueous solutions of the salts were applied topically to burned tissue, they yielded the combined benefits of the oligodynamic action of silver and the advantages of the antibacterial agents (37).

The use of 8-substituted xanthines, particularly the 8-substituted theophyllines, as salt-forming agents was first reported in the preparation of a series of antihistamine salts (38-41). Synthesis of these xanthine salts was an attempt to find a drug to counteract the drowsiness caused by the antihistamines with the stimulant properties of the xanthines. When an electronegative group is introduced into the xanthine molecule at the 8-position, the electron-drawing capacity of the substituent results in the creation of an acidic hydrogen at position 7. Thus, these

moderately strong acidic compounds can undergo salt formation with various organic bases.

The 8-halotheophyllines were the first group of xanthines studied as potential salt-forming agents. Since the report on the preparation of the 8-chlorotheophylline salt of diphenhydramine (42), synthesis of the 8-halotheophyllinates of a number of organic bases has been attempted. The 8-chlorotheophylline salts of quinine, ephedrine, and strychnine were prepared and characterized (43). These salts were less water soluble than the corresponding free alkaloidal bases. In a similar report, the 8-chlorotheophyllinates of three synthetic narcotics, meperidine, levorphanol, and metopon, were prepared (44).

Pharmacological and clinical studies involving the 8-bromotheophylline pyrilamine salt revealed the unusual diuretic properties associated with the 8-halotheophylline portion of the compound (45, 46). This finding initiated an investigation into the preparation of a soluble 8-bromotheophylline salt of high diuretic activity. With readily available amines, over 30 salts were synthesized and screened for diuretic activity (47). When tested against theophylline salts of the same amines, the 8-bromotheophyllinates showed greater activity in every case.

With the successful formation of 8-halotheophyllinates of organic bases, Morozowich and Bope (48) proposed that, if the halogen moiety was replaced with a more electronegative substituent such as a nitro group, a more acidic compound would be formed. Presumably, more stable salts would result and precipitation of the free xanthine derivative in the stomach would be less likely to occur. On this premise, they successfully prepared pharmacologically effective 8-nitrotheophyllinates of several pharmaceutically useful bases.

Duesel *et al.* (19), in their study of choline theophyllinate, prepared the 8-chloro-, 8-bromo-, and 8-nitrotheophylline salts of choline. Oral toxicity studies in mice showed that the LD₅₀ of the 8-nitrotheophyllinate was much greater than that of either 8-halotheophylline. In fact, it remained nonlethal at doses as high as 5 g.

Polygalacturonic acid, a derivative of pectin, has been used to prepare quinidine salts exhibiting reduced toxicity (49, 50). The compound possesses special demulcent properties and inhibits mucosal irritation. The rationale for use of this agent is to reduce the ionic shock to the GI mucosa resulting from the flood of irritating ions liberated by rapid dissociation of the conventional inorganic quinidine salts. Studies have shown that it is four times less toxic orally than the sulfate. This difference was attributed to the slower release of quinidine from the polygalacturonate.

Other compounds reported to be potentially useful as pharmaceutical salt forms are listed in Table III.

PHYSICOCHEMICAL STUDIES

Biological activity of a drug molecule is influenced by two factors: its chemical structure and effect at a specific site and its ability to reach—and then be removed from—the site of action. Thus, a knowledge of the physicochemical properties of a compound that influence its absorption, distribution, metabolism, and excretion is essential for a complete understanding of the onset and duration of ac-

Table III—Potentially Useful Salt Forms of Pharmaceutical Agents

Salt-Forming Agent	Compound Modified	Modification	Reference
Acetylglutamic acid	Doxycycline	Solubility	51
N-Acetyl-L-asparagine	Erythromycin	Solubility, activity, stability	52
N-Acetylcysteine	Doxycycline	Combined effect useful in pneumonia	53
Adipic acid	Alkylbiguanides	Prolonged action	54
N-Alkylsulfamates	Piperazine	Stability, toxicity, organoleptic properties	55
	Ampicillin	Absorption (oral)	56
	Lincomycin	Solubility	57
	Cephalexin	Stability, absorption	58
Anthraquinone-1,5-disulfonic acid	Various alkaloids	Prolonged action	59, 60
Arabinogalactan sulfate (arabinol)	Cephalosporins	Toxicity	61
Arginine	α -Sulfobenzylpenicillin	Stability, hygroscopicity, toxicity	62
	Erythromycin	Solubility	63
Aspartate	Tetracycline	Gastric absorption	64
Betaine	7-(Ammonioalkyl)oxaphyllines	Activity, prolonged prophylactic effect	65
Bis(2-carboxychromon-5-yl-oxo)alkanes	Metformin	Toxicity	66
Carnitine	Propoxyphene	Organoleptic properties	67
4-Chloro-m-toluenesulfonic acid	Heptaminol	Prolonged action	68
Decanoate	Thiamine	Stability, hygroscopicity	69
Diacetyl sulfate	Ampicillin	Prolonged action	70, 71
Dibenzylethylenediamine	Cephalosporins	Reduced pain on injection	72
Diethylamine	Tetracycline	Activity	73
Diguanicyl phosphate	Vincamine	Organoleptic properties	74
Dioctyl sulfosuccinate	Kanamycin	Toxicity	75
Embonic (pamoic) acid	2-Phenyl-3-methylmorpholine	Toxicity	76
	Tetracycline	Solubility	77
Fructose 1,6-diphosphoric acid	Erythromycin	Solubility	77
	Tetracycline	Solubility	77
Glucose 1-phosphoric acid, glucose	Erythromycin	Solubility	77
6-phosphoric acid	Erythromycin	Solubility, activity, stability	82
L-Glutamine	Erythromycin	Toxicity	78
Hydroxynaphthoate	Bophenium	Toxicity	79
2-(4-Imidazolyl)ethylamine	Prostaglandin	Prolonged action	80
Isobutanolamine	Theophylline	Stability	81
Lauryl sulfate	Vincamine	Organoleptic properties	82
Lysine	α -Sulfobenzylpenicillin	Toxicity, stability, hygroscopicity	81
	Cephalosporins	Solubility	82
Methanesulfonic acid	Pralidoxime (2-PAM)	Toxicity, stability, hygroscopicity	82
N-Methylglucamine	α -Sulfobenzylpenicillin	Reduced pain on injection	72
	Cephalosporins	Toxicity, faster onset of action	82
N-Methylpiperazine	Phenylbutazone	Reduced pain on injection	72
Morpholine	Cephalosporins	Organoleptic properties	84
2-Naphthalenesulfonic acid	Propoxyphene	Prolonged action	68
Octanoate	Heptaminol	Organoleptic properties	85
Probenecid	Pivampicillin	Prolonged action	86, 87
Tannic acid	Various amines	Activity	88
Theobromine acetic acid	Propoxyphene	Organoleptic properties	89
3,4,5-Trimethoxybenzoate	Tetracycline	Prolonged action	88
	Heptaminol	Absorption (oral)	90
Tromethamine	Aspirin	Physical state	91
	Dinoprost (prostaglandin F ₂)		

tion, the relative toxicity, and the possible routes of administration (2).

In a review in 1960, Miller and Holland (92) stated that "different salts of the same drug rarely differ pharmacologically; the differences are usually based on the physical properties." In a subsequent review (93), Wagner expanded upon this statement, asserting that, although the nature of the biological responses elicited by a series of salts of the same parent compound may not differ appreciably, the intensities of response may differ markedly.

The salt form is known to influence a number of physicochemical properties of the parent compound including dissolution rate, solubility, stability, and hygroscopicity. These properties, in turn, affect the availability and formulation characteristics of the drug. Consequently, the pharmaceutical industry has systematically engaged in extensive preformulation studies of the physicochemical properties of each new drug entity to determine the most suitable form for drug formulation. Published information concerning such studies, however, is sparse. Preformulation studies have been outlined, and the influence of the salt form on the volatility and hygroscopicity of an agent

In one such study, methylpyridinium-2-aldoxime (pralidoxime) salts were investigated (95). This study set out to prepare a salt with water solubility adequate to allow intramuscular injection of a low volume (2-3 ml) therapeutic dose. The original compound, the methiodide, had the disadvantages of limited aqueous solubility and high potential toxicity, since its high iodide content could result in iodism. On the basis of physiological compatibility, better water solubility, favorable stability, and relatively high percentage of oxime, the chloride salt of pralidoxime was selected for therapeutic administration; it was claimed that "the anion used to form the salt can confer physical properties of importance and significance for the formulation and administration of the compound" (95).

Some physicochemical properties of a series of mineral acid salts of lidocaine also were determined (96). While the hydrochloride and hydrobromide were more hygroscopic, they were more soluble in a number of solvents than the nitrate, perchlorate, phosphate, or sulfate salts.

Dissolution Rate—The dissolution rate of a pharmaceutical agent is of major importance to the formulator. In many cases, particularly with poorly soluble drugs, this characteristic best reflects the bioavailability of the com-

pound. As a rule, a pharmaceutical salt exhibits a higher dissolution rate than the corresponding conjugate acid or base at an equal pH, even though they may have the same equilibrium solubility. The explanation for this result lies in the processes that control dissolution.

Dissolution can be described by a diffusion layer model¹¹ in terms of an equation developed by Nernst and Brunner (197):

$$\frac{dW}{dt} = \frac{DS}{h} (C_s - C) \quad (\text{Eq. 1})$$

where W is the mass of the solute dissolved at time t , dW/dt is the rate of mass transfer per unit time, D is the solute molecule diffusion coefficient, S is the surface area of the dissolving solid, h is the diffusion layer thickness, C is the concentration of the drug in the bulk solution at time t , and C_s is the saturation solubility of the solute in the diffusion layer.

The driving force for dissolution in Eq. 1 is the difference between the saturation solubility of the drug and the concentration of the drug in the bulk fluid. If the drug is not rapidly absorbed after it dissolves, then C , the concentration in the bulk solution, approaches C_s and the dissolution rate is retarded. When this occurs, absorption is "absorption rate" limited (or "membrane transport" limited). If the absorption rate is rapid (or if the absorption mass transfer coefficient is much larger than DS/h of Eq. 1), however, C becomes negligible compared to C_s and dissolution occurs under "sink" conditions. Absorption is then said to be dissolution rate limited, which is what occurs with most poorly soluble drugs. In either case, an increase in C_s , as in salt formation, increases dissolution.

Salts often speed dissolution by effectively acting as their own buffers to alter the pH of the diffusion layer, thus increasing the solubility of the parent compound, C_s , in that layer over its inherent solubility at the pH of the dissolution medium. Hence, dissolution is controlled by solubility in the diffusion layer which, in turn, is determined by the pH of that layer. The influence of K_{sp} on the solubility term, C_s , and dissolution rate, should an accumulation of ions be allowed to occur, will be treated later.

Nelson (98), in a study of theophylline salts, was the first to show the correlation between diffusion layer pH and dissolution rate. The major impact that this study had on the pharmaceutical sciences was its conclusion that, if other factors remained constant, the dissolution rate of a compound determined the rate of buildup of blood levels with time and the maximum levels obtained. Those salts of the acidic theophylline with high diffusion layer pH's had greater *in vitro* dissolution rates than those exhibiting a lower diffusion layer pH. And, indeed, the rank order of dissolution rates correlated well with clinically determined blood levels. Presumably, the higher pH in the diffusion layer retards hydrolysis of the salt, thereby maintaining the anionic charge of the theophyllinate ion. This report led to many additional studies which illustrate the influence of the salt form on dissolution and the beneficial effects of changing nonionized drugs into salts.

Juncher and Raaschou (99) demonstrated that the rank order of peak blood levels of penicillin V, obtained upon

administration of three different salts and the free acid, was the same as the rank order of their rates of dissolution *in vitro*. While the investigators ascribed these differences to the solubility properties of the salts, their experiments actually compared dissolution rates, not solubilities. The relative order of dissolution rates and mean maximal blood levels was: potassium salt > calcium salt > free acid > benzathine salt.

Nelson (100) determined dissolution rates for several weak acids and their sodium salts in media whose pH's represented GI fluids. In all cases, the sodium salt dissolved more rapidly than the free acid. This finding resolved the misconception that absorption of drugs is related only to solubility in the appropriate medium; rather, solubility affects absorption only to the extent that it affects dissolution rate. Absorption of drugs is a dynamic process, and the ultimate solubility of a drug in fluid at absorption sites is of limited consequence since absorption prevents the attainment of saturated solutions. Therefore, dissolution rate, more than solubility, influences absorption since it is a preceding process.

In two subsequent studies, Nelson and coworkers further illustrated the effects of changing nonionized drugs into salts. A report concerning tolbutamide (101), a weak acid, showed that the initial dissolution rate of tolbutamide sodium was approximately 5000 times more rapid than the free acid in acidic media and 300 times more rapid in neutral media. This difference, measured *in vitro*, reflected the differences observed between the free acid and the salt when administered to human subjects. Oral administration of tolbutamide sodium produced an immediate drop in blood sugar comparable to that produced by intravenous injection of the salt, while the slowly dissolving tolbutamide produced a smooth, sustained fall in blood sugar (102).

Correlation of urinary excretion rates and dissolution rates of tetracycline and some of its acid salts also was demonstrated by Nelson (103). The salts that exhibited greater *in vitro* dissolution rates showed greater urinary excretion rates, indicating more rapid absorption.

Benet (104), in a discussion of the biopharmaceutical basis for drug design, referred to the influence of the salt form on dissolution. He compared the dissolution rates of tetracycline and tolbutamide and their salts, as reported in the studies previously cited, and explained why the rates differ at the pH's exhibited by physiological fluids.

Although salt formation usually increases the dissolution rate of a drug, studies with aluminum acetylsalicylate (105, 106), warfarin sodium (107), and benzphetamine pamoate (108) showed that administration of the salt slowed dissolution of the drug and subsequent absorption compared to the nonionized form. This decrease appeared to result from precipitation of an insoluble particle or film on the surface of the tablet. Such a phenomenon decreases the effective surface area and prevents deaggregation of the particles. Theoretical considerations of the processes controlling dissolution of an acid salt of a base (108) and the sodium salt of a weak acid (109, 110) in reactive media have been discussed.

Tablet processing and various formulation factors can decrease the dissolution rate of a salt in human gastric juice over its nonionized form (111). Granulation and tableting slowed the dissolution rate of phenobarbital sodium to

¹¹The authors recognize the existence of other models; this one was chosen simply

decrease but had the opposite effect on phenobarbital. Therefore, as a tablet dosage form, the dissolution rate of the sodium salt was slower than that of the free acid. These results were attributed to differences in the disintegrating properties of the tablets; in some instances, rapid dissolution may in fact be a problem for very soluble drugs.

Others have illustrated a phenomenon that decreases the dissolution rate of a salt below that of its nonionized form. Lin *et al.* (112) studied the relationship between salts and biological activity by dissolving three salts and the free base of an experimental antihypertensive in water, 0.1 N HCl, and pH 7.2 phosphate buffer. The dissolution rate of the monohydrochloride salt was lower than that of the free base in 0.1 N HCl and higher than the free base in both water and phosphate buffer. These authors ascribed this variation to the common ion effect and substantiated it experimentally. Although the biological activity of the monohydrochloride was greater than that of the free base, the implications of altered absorption characteristics on the activity of any other hydrochloride salt in GI fluids must be considered. Similar results also were reported for hydrochloride salts of some tetracyclines (113).

Some consideration must be given to the influence of salt formation on oral toxicity, which often reflects the relationship between the *in vivo* dissolution rate and the appearance of drug in the circulation (114, 115). Morozowich *et al.* (114) showed that the relative toxicities of a series of salts of a drug reflect the rate of absorption, providing the salt-forming agents themselves are relatively nontoxic. They stated that "when absorption is rate-limited by dissolution of the salt in the gastrointestinal tract, as will be the case with slowly soluble salts, the toxicity of a slowly dissolving salt will most probably be lower than that of a more rapidly dissolving salt." The implications of salt formation on toxicology will be discussed under *Toxicological Considerations*.

Several reviews dealt with the influence of the dissolution rate on drug availability and, in particular, salt effects (116, 117). Other reports illustrating the influence of salts and salt form on dissolution rate are listed in Table IV.

Solubility—Knowledge of the solubility characteristics of a pharmaceutical agent is essential, because solubility is usually an important factor in the pharmacokinetic profile, the chemical stability, and, ultimately, the formulation of the drug. As discussed previously, it is certainly a primary factor in controlling dissolution rates. The solubility of a compound depends basically upon the physical and chemical properties of the solute; e.g., a lower melting point for a compound within a series reflects a decreased lattice energy, which would suggest a higher solubility. Solubility depends as well upon such elements as temperature, pressure, solvent properties (such as resulting pH), and, to a lesser extent, the state of subdivision of the solute.

An important solvent property which is often overlooked involves the common ion effect; in particular, hydrochloride salts of drugs often exhibit less than desirable solubility in gastric juice because of the abundance of chloride ions. The equilibrium involved is shown in Scheme I.

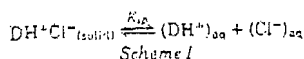


Table IV—Additional References on Salt Form and Dissolution Rate

Topic	Reference
Dissolution rate of mixtures of weak acids and tribasic sodium phosphate	118
Physiological availability and <i>in vitro</i> dissolution characteristics of some solid dosage formulations of antineoplastic acid and its salts	119
Biopharmaceutics: rate of dissolution; chronological bibliography	120
Biopharmaceutics: rate of dissolution <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i>	121
Dissolution tests and interpretation of anomalies observed in the dissolution process of sulfaquinolone based on salt formation	122
Influence of the dissolution rate of lithium tablets on side effects	123
Dissolution kinetics of drugs in human gastric juice	124
Comparison of dissolution and absorption rates of different commercial aspirin tablets	125
<i>In vitro</i> dissolution rates of aminorex dosage forms and their correlation with <i>in vitro</i> availability	126

considered as a means of increasing a compound's water solubility. As with dissolution rates, however, salt formation does not always confer greater solubility. Liberally dispersed throughout the pharmaceutical literature are studies that compare the solubilities of different salt forms of the same compound with those of its free acid or base (Table IV). Selection of the salt form exhibiting the desired solubility properties is critical, since these properties often dictate the formulation characteristics of the drug.

Phase solubility techniques were used to study the formation of complex salts of triamterene (127). The results indicated that the organic acid salts of basic drugs, such as amines, were more soluble in water than the corresponding inorganic (halide) salts. This consideration is important in the synthesis and selection of a salt form that will exhibit enhanced bioavailability and desirable formulation characteristics.

The hydrogen-ion concentration can significantly affect the solubility of a salt. Anderson (128) discussed the influence of pH on the solubility of pharmaceuticals. Mathematical relationships between pH and solubility of therapeutically useful weak acids and bases and their salts were given along with some considerations in the formulation of solutions of these particular agents.

An extensive study on the solubility interrelationships of the hydrochloride and free base of two pharmaceutically useful amines was reported (129). Mathematical equations describing the total solubility at an arbitrary pH in terms of the independent solubilities of the hydrochloride and free base species and the dissociation constant of the salt were derived and fitted to experimental data with good results. This report elucidated the point that, while the solubility of the amine hydrochloride generally sets the maximum obtainable concentration for a given amine, the solubility of the free base and the pKa determine the maximum pH at which formulation as a solution is possible (assuming that the desired concentration exceeds the free base solubility). Shifting the pH-solubility profile to higher pH values for formulation purposes may require increasing the solubility of the free base. This increase might be accomplished by using an appropriate cosolvent. Since the dissociation characteristics of carboxylic acids and other acidic organic species are similar to those of organic hydrochlorides, it is expected that the pH-solubility profiles

of these organic acids, although reversed, can be characterized theoretically using the same treatment.

Several reports showed that the structure of an organic salt-forming radical influences the solubility of the resulting salt. The water solubilities of 16 salts (carboxylates, sulfates, sulfamates, and phosphates) of the weak base erythromycin were dependent on the size of the alkyl group of the acid (130). In a study with *N*-alkylsulfamates of lincomycin (86), a similar phenomenon was observed: solubility of these salts decreased as the size of the alkyl group attached to the acidic function increased.

Senior (131), in a study on the formulation and properties of the antibacterial chlorhexidine, determined the water solubilities of 35 salts and the free base. He found that inorganic salts had remarkably low solubilities while those of the lower aliphatic acids proved to be somewhat more soluble. Hydroxylation of the acid increased solubility, since salt formation with polyhydroxy acids, particularly the sugar acids, conferred extensive water solubility to the molecule.

Several investigators reported the influence of the solubility of a drug on its formulation and subsequent availability from the dosage form. In a discussion of the preparation and formulation of epinephrine salts in an aerosol system using liquefied gas propellants, Sciarra *et al.* (132) pointed out that the solubility characteristics of the agent are important in two respects. First, the solubility of the therapeutically active ingredient in the various propellants is an important consideration if the product is to be used for either local action in the lungs or systemic therapy. Second, the solubility of the drug in extracellular fluids plays an important role in selection of the compound. The bitartrate, malate, maleate, and fumarate salts of epinephrine were prepared and subjected to solubility and stability studies. While all salts had similar partition coefficients, the solubility of the maleate in several propellants and its stability in formulated aerosols made it the drug form of choice.

Ephedrine hydrochloride was more rapidly released than the free base from theobroma oil suppositories containing different surfactants (133). This enhanced rate of release (dialysis) was ascribed primarily to the greater aqueous solubility of the hydrochloride, which solubilized faster from the oil-in-water emulsion, whereas the ephedrine alkaloid base tended to remain behind in the oil phase.

The solubility of the active ingredient in ointment bases can dramatically influence its diffusion properties. A study of salicylic acid and its sodium salt showed that the diffusion of both was very low from hydrophobic bases, whereas the solubility of the drug significantly affected the diffusion from hydrophilic bases. The more soluble sodium salicylate diffused much faster from these latter bases than did salicylic acid (134).

Additional references on the relationship of salt form and solubility are listed in Table V.

Organoleptic Properties.—Modern medicine requires that a pharmaceutical formulation be efficacious, safe, stable, and acceptable to the patient. Of primary importance in the development of oral dosage forms is taste acceptability. This factor presents no major problems when the drug is to be administered as a tablet or a capsule and swallowed as a unit but is clearly a prominent factor in

Table V—Additional References on Salt Form and Solubility

Topic	Reference
Influence of solubility on the rate of GI absorption of aspirin	135
Effect of dosage form upon the GI absorption rate of salicylates	136
Physical-chemical properties of polyene macrolide esters and their water-soluble salts	137
Isolation and reaction products of orotic acid and amines and their solubility in water	138
Solubility and stability of erythromycin salts	139
Studies on pharmaceutical preparations of orotic acid: water-soluble properties of orotic acid salts	140
Solubility of antibiotics in 24 solvents	141, 142
Solubility of antibiotics in 26 solvents	143

patient acceptability when it is to be administered as a liquid, chewable tablet, or lozenge.

Since taste is a chemical sense, a substance must be dissolved if it is to elicit a taste sensation—either by taking it as a solution or by its dissolving in the saliva. Therefore, one method used to minimize undesirable organoleptic properties of pharmaceuticals involves the preparation of a poorly soluble salt form of the drug such that the saturation concentration is less than the taste threshold.

Erythromycin estolate (lauryl sulfate) has approximately one-twelfth the solubility of the free base, is tasteless, and is useful in the formulation of oral suspensions (144). A study on erythromycin salts showed that the bitterness level was dependent on two properties: (a) the water solubility of the salt, which is dependent on the size of the alkyl group attached to the acid function; and (b) the strength of the acid used to form the salt, i.e., the stability of the salt (130). The stearyl sulfamate salt possessed the most desirable organoleptic properties.

Many problems concerned with formulation and stability of topical and oral pharmaceuticals containing bacitracin have been overcome by incorporating bacitracin into the formulation as its zinc salt. One distinct advantage over the parent compound is its lack of taste, caused by its relative insolubility. Thus, it is the preferred drug form for preparations where taste is a factor (145). Taste panel evaluations of the comparative bitterness of bacitracin zinc and bacitracin indicate that the taste of the zinc salt is more easily masked and that the presence of a bitterness-masking adjuvant, such as sucrose, increases the bitterness threshold ratio differences between the two compounds even further (146).

Propoxyphene napsylate, nearly water insoluble, is only slightly bitter to the taste as compared to the highly water-soluble hydrochloride (147) and can be readily formulated into a flavored aqueous suspension. The taste of these suspensions can be improved significantly by the addition of a common ion (sodium or calcium napsylate) to depress solubility further.

A newer approach to the improvement of drug palatability has been to form insoluble salts with ion-exchange resins. Several investigators described and tested the practical application of this method (148–150). Spross *et al.* (149) outlined the conditions necessary for improving the palatability of a drug by adsorbing it onto an ion-exchange resin without appreciably modifying its pharmacological effects. They found that: (a) the degree of drug release from the ion-exchange adsorbate depends on the

equivalent quotient between the electrolytes in the surrounding fluid and the ionic drugs, (b) the amount of ions is far less in the saliva than in the gastric juice (the temporary electrolyte contents can be estimated at 0.05 mEq in the saliva and at 10 mEq in the gastric juice), and (c) the exchange rates should allow the equilibria to be attained within a fairly short period. Insoluble drug resins formed between dextran gel² cation exchangers and several basic drugs were in many cases much more pleasant tasting than their parent compounds. Furthermore, release of the drug from the ion-exchange adsorbate was quite rapid and complete under conditions prevailing in the GI tract.

Similar findings were reported using a polymethacrylic acid ion-exchange resin (150). In addition, coating the adsorbate particles with a 4:1 ethylcellulose-hydroxypropyl methylcellulose mixture further reduced bitterness. While *in vitro* release from the uncoated resinate was rapid and complete, release from coated adsorbates varied with the extent of coating.

Another approach to improving the taste properties of pharmaceutical agents is to prepare a pleasant-tasting soluble salt of a poor-tasting parent drug. This approach often can be very difficult, however, since solubilization of the parent compound usually imparts its unpleasant taste to the preparation. Nevertheless, some success has been reported using the artificial sweeteners cyclamate sodium and saccharin.

As described earlier, formation of *N*-cyclohexylsulfamate salts of several drug substances has produced better tasting derivatives with enhanced solubility properties (31, 32). The physicochemical and toxicological properties of benzalkonium saccharinate and a series of saccharinates of other quaternary ammonium compounds were reported (151). While conventional quaternary ammonium compounds have a very bitter taste, their saccharin analogs are sweet.

Potassium salts frequently possess an unpleasant taste and a metallic aftertaste. The palatability of some potassium salts in flavored vehicles was reported (152); while the salts had similar taste thresholds at effective therapeutic levels, all potassium salts exhibited inferior palatability.

Table III includes several samples of other salts that exhibit an improved taste relative to their free acid or base forms.

Stability.—The chemical and physical stability of a pharmaceutical must be known, because it can influence the choice of dosage form, the manufacturing and packaging, and the therapeutic efficacy of the final preparation. Systematic determination of the thermal stability, solution stability (at various pH's), and light sensitivity of a drug and its derivatives, both alone and in the presence of common additives, provides essential input toward selecting the most suitable derivative and dosage form.

Depending on the route of degradation, different salt forms impart different stability characteristics to the parent drug by various mechanisms. Most commonly used are sparingly soluble salts which, when used in the formulation of suspensions, reduce the amount of drug in solution and, hence, its degradation. Differences in hygroscopicity of several salts influence the stability of the

drug in the dry state. In some cases, the salt-forming radical itself enhances the stability of the parent agent.

The stability of penicillin G and its salts has been widely studied due to the drug's therapeutic importance and its characteristic instability. Schwartz and Buckwalter (153) described some of the stability characteristics of this antibiotic, stating that, with present techniques, a solution of penicillin cannot be made stable for more than 2 weeks, even at refrigerator temperatures. They also discussed the use of suspensions of sparingly soluble amine salts in aqueous vehicles as a means of "allowing marketing of a 'ready-made' penicillin product." Procaine, benzathine, and hydrabamine salts are marketed, and their acceptable stability as aqueous suspensions is based mainly on their insolubility and the minimization of degradation in solution.

A theoretical treatment of the solubility of these salts was presented in which equations were derived for calculating the solubility as a function of pH and the pH of minimum solubility (154, 155). These equations are based on the mass action law and its relationship to the ionization constants of the amine and the penicillin and the solubility of the salt in water. Since the salt in solution is partially dissociated, further suppression of the solubility may be achieved by the common ion effect. Swintosky *et al.* (156) demonstrated this effect with penicillin G procaine by adding procaine hydrochloride to the preparation and further enhancing its stability. The 8-chlorotheophylline salt (or complex) of penicillin G was reported to be water soluble, yet stable in solution (157). Since 8-chlorotheophylline is acidic, it has been postulated that a buffer effect could account for the stabilization of this "salt."

While penicillin G procaine is more stable in aqueous vehicles, it is less thermally stable than the sodium or potassium salts, decomposing if heated much above 60°. The sodium and potassium salts are known to withstand heating up to 100° for 4 days with little loss in potency (158). This behavior might well be due to differences in melting points—*viz.*, 106° for penicillin G procaine and ~215° dec. for the potassium salt.

Since hydrolysis of penicillin is dependent on moisture content, preparations in which moisture is rigorously excluded are quite stable in the dry state. A study on the effect of moisture on penicillin salts found the calcium salt to be less hygroscopic than the sodium salt and, hence, more stable in moist atmospheres (159). Similarly, penicillin G potassium is also much less hygroscopic than penicillin G sodium and has become the preferred form for marketing in the dry state (160).

Several studies reported the relative stabilities of thiamine salts, particularly the hydrochloride and the mononitrate (161–163). The mononitrate is observed to be less hygroscopic and is accordingly much less water soluble than the hydrochloride. Investigations of various preparations including compressed tablets, multivitamin capsules, and dry-filled vitamin B complex capsules at various temperatures showed that the mononitrate was more stable than the hydrochloride (164, 165). The stabilities of numerous thiamine salts were studied in aqueous solution and in dry powder preparations with various excipients (166, 167). In aqueous solution, the resulting pH was the chief factor controlling hydrolysis and oxidative decomposition of thiamine salts; their stability as powder

² Sephadex.

preparations was related to their aqueous solubility, with the sparingly soluble salts being more stable (and presumably less hygroscopic).

An orally administered drug must be stable in acidic solution because it generally must pass intact through the acidic environment of the stomach if it is to exhibit therapeutic blood levels. The advantage of erythromycin estolate over the free base lies in its low solubility in gastric juice, which enables it to be administered with food without any decrease in attained blood levels. The salt is more stable in the stomach because it remains undissolved. Therefore, it retains its potency even when exposed to acidic environments for extended periods (144).

In a study on the preparation and characterization of lincomycin cyclamate (33), it was noted that the cyclamate salt had an enhanced thermal stability over the hydrochloride. In a subsequent report (163), differential thermal analysis and thermogravimetric analysis showed that while the hydrochloride easily undergoes thermal degradation, the cyclamate anion confers a considerably greater thermal stability on the lincomycin moiety.

Mullins and Macek (169) showed that the physical and chemical stability of the calcium salt of novobiocin makes it the form of choice for the formulation of a liquid preparation of the antibiotic. The amorphous calcium novobiocin salt proved to be tasteless, yet fully biologically active and perfectly stable in aqueous suspension. Neither the sodium salt nor the free acid is suitable; the sodium salt cannot be formulated in a liquid due to its chemical instability, while the crystalline free acid is not absorbed from the GI tract. Amorphous novobiocin is absorbed but is metastable in solution and slowly converts to the unabsorbed crystalline form.

Other reports of alterations in stability characteristics due to salt formation are listed in Table VI.

Miscellaneous Properties. The salt form has been reported to influence other physicochemical properties of a drug substance. Studies illustrating the effect of the salt-forming radical on surface tension, deaggregation behavior, and ion-pair extraction have appeared.

The influence of the anion on the absorption processes of two charged species, dextromethorphan and tetracycline, was studied in the rat stomach (186, 187). A linear relationship existed between the rate of absorption from buffer solutions of the anions under investigation and their surface tensions. Thus, the absorption process was related to the surface activity of the various salts and not to their lipid solubilities. This change of surface activity with the buffer (or salt) species is similar to the results reported in a study of the surface activity of various phenothiazine salts (188).

The antibacterial chlorhexidine possesses surface activity. A study of the colloidal properties of some chlorhexidine salts showed that the counterion can affect the critical micelle concentration of a surface-active agent, and this effect was usually associated with a change in micellar size (189).

The deaggregation behavior of a relatively insoluble acid and its sodium salt was studied, and deaggregation was postulated to be a possible rate-limiting step in the absorption of a drug from a dosage form (190). While no direct comparisons of the two forms were made, inspection of the data shows that the deaggregation rate of the salt

Table VI—Additional References on Salt Form and Stability

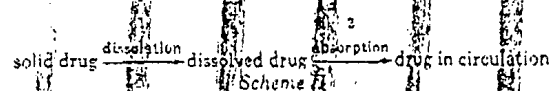
Topic	Reference
Stability of chlorhexidine solutions	170
Stability of chlorhexidine when autoclaved	171
Anhydrotetracycline and 4-epianhydrotetracycline in marketed tetracycline and aged tetracycline products	172
Solid-state stability of some crystalline vitamin A compounds	173
Physicochemical studies on the stability of penicillin salts	174
Light sensitivity of tetracyclines	175
Hygroscopic properties, thermostability, and solubility of oleandomycin salts	176
Stability of organic acid and its amine salts in aqueous solution	177
Some factors influencing the stability of tablets (aspirin)	178
Stability of aqueous solutions of sodium aminosalicylate	179
Hygroscopic properties of various preparations of erythromycin	180
Physicochemical studies on the decomposition of aminosalicylic acid and its salts	181
Stabilities of aqueous solutions of 2-diethylaminoethyl-3-methyl-2-phenylvalerate hydrochloride and its methobromide	182
Investigation of some properties of penicillin G salts	183
Stability of ferrous iron tablets on storage	184
Stability of aspirin aluminum compounded with antacids	185

was considerably more rapid than that of the free acid in equivalent dosage forms. Therefore, if absorption is dependent on the dissolution rate, which in turn is dependent on the deaggregation rate, the salt should produce the highest and earliest blood levels. On the other hand, it is possible that hygroscopic (and deliquescent) salts can absorb atmospheric moisture, cause a sticky surface, and inhibit deaggregation.

Higuchi and coworkers presented an extensive study on the physicochemical basis of the ion-pair extraction of pharmaceutical amines. Distribution ratios of dextromethorphan (191) and chlorpheniramine (192) between an organic layer and water were highly dependent on the concentration and nature of the anion present. Less hydrophilic anions yielded more readily extractable ion-pairs. A study of the thermodynamic properties, enthalpy, free energy, and entropy, involved in the extraction equilibria of dextromethorphan ion-pairs indicated that the entropy change associated with transfer of the different anions between phases is the main controlling factor in the extraction process (193).

BIOAVAILABILITY

Most drugs prescribed in the United States are administered in solid and polyphasic dosage forms. Consequently, dissolution of the drug must precede the absorption process. The simplest model that adequately describes this process is shown in Scheme II.



Since the dissolution rate is generally slow for drugs with poor solubility, Step 1 is frequently rate limiting in the overall absorption process. As a result, the onset, intensity, duration of pharmacological activity, and, hence, bioavailability are affected by changes in dissolution rate. As discussed previously, administering a salt of the parent drug often proves to be an effective means of altering dissolution rate and absorption.

Table VII—Additional References on Bioavailability and Formulation Effects

Topic	Reference
Effects of various substances on the absorption of tetracycline in rats	137
Effects of dosage form upon the GI absorption rate of salicylates	138
Determination of <i>in vivo</i> and <i>in vitro</i> release of theophylline aminoisobutanol in a prolonged-action system	193
Ion-exchange resin salts for oral therapy: carbinoxamine	199
Retention of dihydrostreptomycin by pantoate formation	10
Solid-state ophthalmic dosage systems in effecting prolonged release of pilocarpine in the cul-de-sac	17
Absorption of erythromycin: various pharmaceutical forms	200
Comparative study of the absorption of drugs from old and new rectal preparations	201

Formulation Effects.—Choice of the salt form of a drug may have a pronounced effect on the formulation of the parent compound. For example, Fenton and Warren (194) found there was no release of medicament from proflavine cream BPC, a water-in-oil emulsion containing 0.1% proflavine as the hemisulfate salt. They also investigated the release of various salts of proflavine with aliphatic carboxylic acids from water-in-oil cream emulsions. Salts formed with the water-soluble, oil-insoluble "lower" acids, such as formic and acetic acids, showed very poor release from a water-in-oil cream. The "higher" acid salts (e.g., *n*-valeric, caproic, cyclohexanecarboxylic, and caprylic) all showed increased diffusion from similar emulsions since these salts are soluble in both water and oil. Their release was even greater from oil-in-water emulsions, however, in agreement with their preferential oil solubility. The *n*-valerate salt provided the most effective water-in-oil cream. The primary factor responsible for diffusion of proflavine from a water-in-oil cream is the low hydrophilic-lipophilic balance conveyed to the salt by the acid. This finding illustrates the desirability of carefully selecting the salt anion of a cationic drug in lieu of the nature of the dosage form.

Studies of the effect of formulation on the bioavailability of warfarin sodium relative to warfarin yielded interesting results (107, 195). Absorption of warfarin upon administration of the sodium salt as a lactose-base tablet was no better than that from a similar formulation of the free acid. In fact, absorption was further depressed when the salt was formulated with starch instead of lactose. Later results indicated that the *in vitro* water dissolution rate of a warfarin sodium tablet was 350 times that of a slowly dissolving warfarin tablet formulation, yet the latter exhibited rapid and complete absorption *in vivo*. The virtual in-

calcium carbaspirin from several suppository bases was studied in dogs (196). The absorption of aspirin aluminum from either cocoa butter or a polyethylene glycol base was poor. While the maximum salicylate levels produced by aspirin and calcium carbaspirin from the cocoa butter base occurred at a later time than from the other bases studied, minimal plasma levels were exhibited by a polysorbate 61 base formulation. The highest peak and largest area under the blood level curve were seen with calcium carbaspirin in a vegetable fatty acid glyceride base. The poor absorption of aspirin aluminum from suppositories was not unexpected since it is poorly soluble. Furthermore, as pointed out for aspirin aluminum tablets (105, 106), an insoluble aluminum compound may form on the surface of the dissolving drug, further impeding its dissolution rate and bioavailability.

Additional references on bioavailability and formulation effects are given in Table VII.

Absorption Alteration.—Several years ago, clinicians claimed that certain salts of theophylline were therapeutically preferable to other salts or to the free acid (202–204). For example, Schlager *et al.* (204) found higher blood theophylline levels after administering uncoated tablets of theophylline ethylenediamine than were observed with enteric-coated tablets of choline theophyllinate. These results were at variance with the *in vivo* work of Gagliani *et al.* (202), who found that the oral ingestion of choline theophyllinate produced significantly higher blood levels than the ethylenediamine salt. This apparent discrepancy could be explained by the formulation effects of tablet coating, etc., which was not discussed in the work of Gagliani *et al.* In another study, a slightly more rapid rise in blood concentration and a greater area under the curve were observed with theophylline isopropanolamine than with theophylline ethylenediamine (203). It was suggested that the difference was a result of the greater water solubility of the isopropanolamine salt.

The *in vitro* dissolution rates of the choline and isopropanolamine salts of theophylline have been observed to be three to five times greater than the ethylenediamine salt, depending on the dissolution medium (98). It has been suggested that these differences in dissolution rate are consistent with, and offer an explanation for, the clinical results.

In a comparative study of the absorption of ampicillin trihydrate and ampicillin potassium following oral administration (205), the potassium salt yielded 37% higher peak levels and a larger area under the curve. Only 36% of the administered ampicillin trihydrate was absorbed while 53% of the potassium salt was absorbed. Determining the percentage of each drug eliminated in the urine showed that 29% was eliminated following administration of the

multiple dosing (207). This finding is explained by the fact that this salt is acid stable and alkaline dissociable, permitting its passage through the acid of the stomach both in fasting and nonfasting subjects (209). Accordingly, the antibacterial activity remained essentially the same when this form of erythromycin was given, regardless of the state of fasting of the subject (209).

On first inspection, the higher serum levels attained with erythromycin estolate suggest that the salt form is more readily absorbed. Also critical to efficacy, however, is the volume of distribution of the drug, since extensive binding to plasma proteins can render a drug unavailable for activity at the biophase. Therefore, the significance of blood level data greatly depends on the measure of the free or unbound fraction of total antibiotics in the blood, which more directly indicates probable therapeutic benefit.

Wiegand and Chun (210) showed that, despite the higher blood levels attained with erythromycin estolate (after correction for half-life differences), the stearate salt produced seven times more free drug in serum than did the estolate salt. This finding explained the higher total tissue levels observed on administration of the stearate. They attributed the difference to a greater serum protein binding of the intact erythromycin estolate, proving that its higher serum levels did not necessarily reflect more efficient absorption.

Marked differences have been observed following oral administration of various salts of penicillin. Penicillin G potassium has been compared with penicillin G benzathine (benzathicil) (211, 212), penicillin G hydrabamine (213), penicillin V (214), penicillin G procaine (212), and penicillin G ammonium (215). As anticipated, penicillin G potassium produced higher and earlier blood levels than penicillin G benzathine (211, 212). Furthermore, tablets of penicillin G potassium buffered with sodium citrate yielded higher peak levels than unbuffered penicillin G potassium. While the absorption of buffered tablets was apparently not significantly affected by food intake, the unbuffered tablets yielded lower average levels and irregular absorption under similar conditions.

When penicillin G potassium was compared with penicillin G hydrabamine (213), a less soluble salt, blood levels similar to those produced by penicillin G benzathine were observed. When equivalent doses were administered, the penicillemia that occurred with penicillin G hydrabamine was only one-third or one-fourth as great and was of shorter duration than that produced by penicillin G potassium.

Budolfson *et al.* (212) found that peak concentrations of penicillin G potassium were three to four times those obtained with penicillin G procaine and five to six times those of penicillin G benzathine, indicating a more rapid rate of absorption. The therapeutic action was related to the maximum concentration attained, but it also depended on the persistence of penicillemia, which was greater with penicillin G potassium than with the other two compounds. The authors suggested that the lower blood levels attained with the relatively insoluble penicillin G benzathine were caused by its destruction in the GI tract prior to absorption. This suggestion seems unlikely, however, since the drug should not degrade very rapidly as an undissolved suspension.

V produces higher blood penicillin levels than corresponding doses of penicillin G. As a result, extensive investigations have been conducted with various salts of penicillin V (99, 214-220). For instance, tablets, capsules, and oral suspensions of penicillin V acid produced significantly higher blood concentrations than comparable penicillin G preparations (214). In the same study, the average serum levels produced by the benzathine salt of penicillin V were significantly higher than comparable doses of penicillin G benzathine for the first 4 hr but lower thereafter, again illustrating the value of using an insoluble salt to prolong blood levels of an acid-unstable compound. In another study (215), penicillin V acid was shown to produce higher and more prolonged plasma concentrations than either penicillin G potassium or ammonium, whose properties were comparable.

Plasma levels were correlated with dissolution rates of various forms of penicillin V (99). As solid dosage forms, the readily soluble potassium and calcium salts produced earlier and higher blood levels in fasting subjects than either the free acid or its benzathine salt. On the other hand, when the potassium and benzathine salts were administered orally as solutions, absorption was the same, implying that the poor solubility of the benzathine salt was responsible for the inferior blood levels obtained from its solid dosage forms. Other studies found that, while the potassium salt is 40% better absorbed than the free acid in fasting subjects, both forms produce therapeutic levels when administered with food (216).

Experiments with fistulated dogs indicated that penicillin V is absorbed primarily from the stomach. Therefore, it is not surprising that the potassium salt should show higher blood levels on oral administration since it is the most soluble salt in gastric pH (216). In accordance with this observation, it was also reported that the benzathine salt exhibited higher serum levels in patients with gastric achlorhydria (pernicious anemia) than in patients with normal gastric function (219). Differences in gastric emptying time may also explain this result.

Several studies compared the absorption of tetracycline and its salts (103, 221, 222). For example, serum concentrations in dogs and humans showed that a phosphate complex salt of tetracycline was absorbed more rapidly and gave higher blood levels during the first 6-8 hr than did tetracycline hydrochloride (221). The total amount of drug absorbed was about twice as great with the former compound.

Another study (222) suggested that tetracycline base produced higher blood levels than tetracycline hydrochloride. However, a subsequent investigation (223) showed that, in the absence of adjuvants or fillers, tetracycline hydrochloride and tetracycline base were absorbed equally well. Results obtained in this same study indicated that tetracycline hydrochloride encapsulated with citric acid produced higher serum concentrations than tetracycline hydrochloride mixed with hexametaphosphate or the phosphate complex salt of tetracycline.

In a study comparing urinary excretion rates and *in vitro* dissolution, the absorption of tetracycline and tetracycline phenolsulfonaphthaleinate was rate limited by their dissolution rates, whereas tetracycline hydrochloride absorption was rate limited by the absorption process itself (103).

Several lincomycin salts were studied for their comparative availability (224). In particular, the blood levels obtained with the relatively water-insoluble hexadecylsulfamate salt were compared to those of the hydrochloride following oral administration. Higher and extended whole blood and serum concentrations were obtained in mice, rats, and dogs with the hexadecylsulfamate. However, subcutaneously administered lincomycin did not produce significantly different fractions absorbed, regardless of which salt was administered. It is not known whether the greater area under the curve with oral administration of lincomycin hexadecylsulfamate is due to greater absorption from the GI tract, slower renal clearance, or greater enterohepatic circulations.

Salts of streptomycin, neomycin, viomycin, and streptomycin have been formed with: (a) polyacrylic acids, (b) sulfonic or phosphorylated polysaccharides, and (c) natural polycarboxylic acids from a series of polyuronic substances and polysaccharide derivatives containing carboxyl groups (16). The report indicated that these salts were absorbed from the injection locus primarily by the lymph system. Blood levels from the salts were generally lower but were maintained for a longer time than the equivalent amount of antibiotic alone, and higher concentrations of longer duration may actually be produced in the lymphatic drainage.

The influence of salt formation on the onset and duration of pharmacological activity also was illustrated with tolbutamide and several of its salts (101). Following oral administration, the sodium salt produced a rapid decrease in blood sugar level followed by a rapid recovery. By contrast, the free acid of tolbutamide caused a slow and prolonged drop in blood sugar level, a preferred effect since the chance of hypoglycemic shock would be lessened. This finding also illustrates the often overriding influence of the actual disease state on the choice of drug form.

Additional references on the implications of salt formation on absorption are listed in Table VIII.

Pharmacokinetics.—Because of the various new properties that are usually imposed on a compound by salt formation, the pharmacokinetics of the drug necessarily change as a function of these properties.

For example, a pharmacokinetic evaluation comparing ampicillin sodium and potassium with ampicillin trihydrate was performed after oral administration to beagle dogs (243). The absorption rate constants of the sodium and potassium salts, which were similar, proved significantly greater than the rate constant of ampicillin trihydrate, resulting in earlier, higher peak concentrations with two to three times higher serum concentrations during the 1st hr. Yet, any differences between the fraction absorbed for the three products were not statistically significant. Apparently, although dissolution of the ampicillin trihydrate was the rate-limiting step in its absorption, the overall extent of bioavailability remained unaffected.

An interesting study of the biliary excretion of erythromycin base and erythromycin estolate was reported (244). The biliary excretion of erythromycin base was high, while that of erythromycin estolate was much lower; preferential secretion of erythromycin in the bile could partially account for the lower serum levels exhibited by the base. However, the proportion of the ingested dose secreted in the bile was small, and the total amounts in-

Table VIII—Additional References on Bioavailability and Absorption Alteration

Topic	Reference
Blood levels produced by three theophylline-containing elixirs	225
Naproxen oral absorption characteristics	226
Effect of food on absorption of a new form of erythromycin propionate	227
Effect of the anion on the absorption of tetracycline from the rat stomach	156
Blood levels following oral administration of different preparations of norethiosterone	228
Absorption of iopanoic acid and its sodium salt	229
Oral absorption of secobarbital (quinabarbital) and its sodium salt	230
Absorption rate of barbiturates in humans	231
Morphine and atropine mucate	232
Excretion of buprenorphine salts in urine of human volunteers	233
Polymethylene bis(isethionium) salts: antituberculosis activity	234
Prolonged antitussive action of a resin-bound nescapine preparation	235
Pharmacology of sulfapyridine and sulfathiazole	236
Evaluation of plasma concentrations of propoxyphene utilizing a hybrid principal component analysis of variance technique: equimolar doses	237
Antrycide, a new trypanocidal drug	238
Pralidoxime methanesulfonate: plasma levels and pharmacokinetics after oral administration to humans	239
Intestinal absorption of pralidoxime and other aldioximes	240
Blood plasma levels and elimination of salts of pralidoxime (2-PAM) in humans after oral administration	241
Enhancement of GI absorption of a quaternary ammonium compound by trichloroacetate	242

involved were not sufficient to account entirely for the differences in serum concentrations attained. Undoubtedly, the protein binding studies of Wiegand and Chun (210) (discussed under *Absorption Alteration*) more satisfactorily explain the difference in serum concentrations.

Often, salt formation can be used to modify drug absorption and dose tolerance favorably. For example, aminosalicilic acid exhibits a short half-life and, therefore, requires large and frequent doses which may cause gastric irritation. Consequently, different chemical forms such as salts have been prepared (119, 245–247) to reduce the incidence of gastric irritation, increase absorption, and prolong blood levels.

Aminosalicilic acid is an interesting example in other ways; considerable confusion about this drug exists because many fail to recognize its nonlinear pharmacokinetics. Several definitive studies were reported regarding the absorption of the acid and its sodium, potassium, and calcium salts from solution, suspension, and tablet formulations (245, 246). Comparison of the relative bioavailabilities of aminosalicilic acid suspended in water and its salts dissolved in water showed that, while differences in rate of absorption were found to exist, absorption of both the acid and its salts was essentially complete. Absorption of the free acid from tablets reached only 77% of the dose, whereas that of the tableted salts was rapid and complete.

Regardless of formulation, the area under the plasma concentration–time curve of unmetabolized drug from free acid administration was less than that for the salts. This result was attributed to concentration-dependent metabolism during absorption: when the rate of absorption is high, the metabolic processes become saturated and more unmetabolized drug remains in the blood; conversely,

Table IX—Additional References on Bioavailability and Pharmacokinetics

Topic	Reference
Pharmacodynamics of fosfomycin (phosphonomycin) after intravenous administration to humans	243
Pharmacodynamics of fosfomycin after oral administration to humans	249
Comparative studies of distribution, excretion, and metabolism of ³ H-hydroxyrine and its ¹⁴ C-methiodide in rats	259
Pharmacokinetics of ampicillin trihydrate, ampicillin sodium, and dicloxacillin sodium following intramuscular injection	261
Physiological disposition of fenoprofen in humans: pharmacokinetic comparison of calcium and sodium salts administered orally	262

when the absorption rate is low, as for the free acid, a higher percentage of drug is metabolized.

Additional references regarding bioavailability and pharmacokinetics are presented in Table IX.

GENERAL PHARMACY

Pharmacological Effect—Chlorpromazine hydrochloride and quaternary chlorpromazine chloride were investigated with respect to their effects on the central nervous system (CNS) (253). The quaternized compound was less potent and more toxic in rodents than the parent tertiary compound.

Naloxone, an effective opiate antagonist, is generally used as the hydrochloride salt; however, the drug has a very short duration of action. The mucate salt was prepared to extend its duration of action, since mucic acid is only slightly soluble in water (254). In a test on the blocking of morphine activity in mice, however, the mucate salt did not differ in duration from the hydrochloride. These investigators assumed the same receptor site for naloxone as for morphine and, since Heron's (252) work suggested that the receptor had a greater affinity for morphine mucate than for the free base, it also should have a greater affinity for naloxone mucate. The results disproved this hypothesis. Furthermore, this theory implies that intact salt reaches the receptor, which is highly unlikely, regardless of whether the drug is administered as a solution or as a suspension.

A series of salts of 9-aminoacridine and its derivatives was prepared and screened for antifungal and antibacterial activity (255–257). By using salts of fatty acids, the antifungal action was found to parallel the length of the carbon chain of the anion, with maximal activity occurring with acridine caproate, undecylate, and undecylenate (where undecylenic acid also exhibits some intrinsic antifungal activity) (255). This result appears reasonable, because these salts would be more lipid soluble and could be expected to pass through the cell wall of the infecting organism more readily, probably as an ion-pair.

The efficacy of bases or salts as topical anesthetics for relieving cutaneous itch, burning, and pain in unbroken skin has also been examined (258). In these experiments, itching and pricking were induced by an alternating current of low amperage and voltage applied to the skin or by exposure of the skin to UV light. Interestingly, aqueous solutions of salts of the local anesthetics did not alleviate itching or burning in any of the subjects, although satu-

Table X—Additional References on General Pharmacy and Pharmacological Effect

Topic	Reference
Differential excretion of bromide and chloride ions and its role in bromide retention	259
Pharmacological study of calcium methionate	260
Synthesis and <i>in vitro</i> fungistatic evaluation of some <i>N</i> -substituted amides and amine salts of sorbic acid	261
Antiemetic studies on clomoxquin [5-chloro-7-[(3-diethylamino)propyl]amino]-8-quinolinol] <i>in vitro</i> and in experimentally infected animals	262
Adjunctive value of oral prophylaxis with the oximes pralidoxime (2-PAM) lactate and pralidoxime methanesulfonate to therapeutic administration of atropine in dogs poisoned by inhaled sarin vapor	263
Pralidoxime (2-hydroxyiminoethyl-N-methylpyridinium) methanesulfonate and atropine in the treatment of severe organophosphate poisoning	264
Efficacy and limitations of oxime-atropine treatment of organophosphorus anticholinesterase poisoning	265
Antitussive activity of enoxolone (glycyrrhetic acid) and its derivatives	266
Pharmacological properties of glycyrrhetic acid hydrogen succinate (disodium salt)	267
Ganglionic blocking activity of diastereomeric dimethylaminobornyl acetates and their methiodides	268
A new potent nonnarcotic antitussive, 1-methyl-3-[(bis(2-thienyl)methylene)piperidine] pharmacology and clinical efficacy	269

alcohol, and 10% glycerol were claimed to be effective. Such transport phenomena across the stratum corneum are often dependent on the polarity of the drug and vehicle and on the binding of the drug to keratin.

Additional references on pharmacological effects can be found in Table X.

Dialysis—Dialysis through a cellophane membrane of the hydrochloride or sodium salts has been studied with several drugs (270). In many cases, it appeared that the ionic form of the drug was bound to the membrane whereas the nonionized form was not. Ephedrine hydrochloride presented an interesting example, however, since it dialyzed considerably faster than its corresponding base. It was theorized that the chloride ion dialyzed rapidly, enhancing the rate of dialysis of the ephedrine ion. Accordingly, when chloride ion was present on both sides of the membrane, the observed rate of dialysis for the ephedrine ion was comparable to the ephedrine base.

The diffusion of sodium chloride through a lipoprotein interface was very slow, especially if calcium chloride was present on both sides of the interface (271). In the presence of low concentrations of choline chloride or carbamylcholine chloride, the diffusion of sodium chloride is more rapid. Apparently, choline salts are able to increase the permeability of the lipoprotein to salts, which may relate to the physiological action of choline salts.

Miscellaneous—Release rates were determined for aminophylline, ephedrine alkaloid, and ephedrine hydrochloride from theobroma oil suppositories containing nonionic surfactants (133). While surfactants with hydrophilic-lipophilic balance (HLB) values less than 11 only minimally affected release rate, rates increased with surfactants of HLB values greater than 11. Under optimal conditions, aminophylline was faster than ephedrine hydrochloride which, in turn, was superior to the ephedrine base.

Willis and Banker (272) reported on the formation of polymer-drug salts as an approach to the physicochemical design of dosage forms. Poly(methyl vinyl ether/maleic

anhydride) salts of methapyrilene were prepared and tested with the free base for *in vitro* dissolution and dialysis. Their dissolution and dialysis rates were not appreciably different from the free drug or its hydrochloride salt. Various poly(methyl vinyl ether/maleic anhydride) hemi-ester salts of methapyrilene exhibited substantially slower release than the polymer ether salts, hydrochloride salt, or free base forms. Polymer-drug salts thus appear to have promise.

A series of metallic salts of edetic (ethylenediamine-tetraacetic) acid were tested *in vitro* to determine their effect on blood coagulation (273). The results showed that only the dipotassium and disodium salts had any effect on coagulation. It was theorized that the lack of anticoagulant activity resulted from an almost complete suppression of ionization of the heavy metal salts.

Interesting research regarding the angina-preventive effect of some chromone-2-carboxylate salts showed a direct correlation between biological activity and pKa of the salt-forming amines (274).

Lin *et al.* (112) investigated the relationship between salt form and biological activity of a given antihypertensive. While the intrinsic dissolution rates of the dihydrochloride and disulfate salts were many fold greater than the monohydrochloride, the hypotensive potencies of the salts did not differ significantly from one another in an anesthetized dog study. Yet, when administered to renal hypertensive dogs, the dihydrochloride and disulfate salts produced greater hypotensive effects than did the monohydrochloride.

TOXICOLOGICAL CONSIDERATIONS

Toxicity of Salt Ion—Any discussion regarding the toxicity of salts of a drug must consider the pharmacological properties of the cation or anion used to form the salt as well as those of the free drug, since any of these may produce toxic effects. The toxicology of several ions that are commonly used to form salts and that are relevant to this review were discussed in depth (275).

Toxicity from ingestion of calcium salts of drugs is rare. If hypercalcemia occurs, however, calcium deposits in the kidney can bring on a reduction of renal function. The principal toxic effects of lithium also involve the kidneys. When small amounts of lithium are taken, no apparent damage occurs; yet large amounts of the metal can lead to irreversible damage. An apparent correlation was observed between lithium dosage and sodium intake (276). When lithium dosage was low or sodium intake was high, rats were able to excrete all lithium given and sustained a reversible polyuria. Conversely, if large amounts of lithium were administered to the rats or if their sodium intake was lowered, they incurred irreversible kidney damage. Ammonium ion, although it serves a major role in maintenance of the acid-base balance of the body, can be toxic in high concentrations and initiate CNS derangements.

Sulfate ions given orally tend to be minimally absorbed and may act as a laxative. The nitrate ion is irritating to the GI tract, causing nausea and gastric distress. Also, intestinal bacteria may convert the nitrate ion to nitrite which oxidizes hemoglobin to methemoglobin. The citrate ion, an intermediary in carbohydrate metabolism, can form a soluble complex with calcium which is poorly dissociable

and rarely causes any toxic reactions. While tartrate ions are usually absorbed minimally from the GI tract, high concentrations reaching the circulation can cause renal damage.

Acetate and lactate ions are normal metabolites and appear to be well tolerated in relatively large amounts. Iodide and bromide ions can produce conditions known as iodism and bromidism, respectively. Bromide intoxication occurs quite frequently, since bromides are used as ingredients in some nonprescription preparations (277-280). Bromide is slowly excreted by the kidney (its half-life is 12 days) and tends to accumulate when taken for prolonged periods or when used by patients with decreased renal function (277).

Toxicity of Salt Form—Provided the salt-forming agents are nontoxic, the relative toxicities of a series of salts of a compound are often observed to reflect directly their absorption rates. For example, the toxicities of dibromide, dichloride, diiodide, and dimethylsulfate salts of quina-pyramine², a trypanocidal drug, were determined (288). The sparingly soluble halogen salts were much less toxic subcutaneously or intramuscularly than the freely soluble dimethylsulfate, yet all salts showed about equal toxicity upon intravenous administration. The difference in toxicities obviously resulted from rapid absorption of the methylsulfate compared to the slowly absorbed, poorly soluble halogen salts. Similar reasoning has been used to explain the acute oral toxicity of propoxyphene hydrochloride in rodents, which is twice that of equimolar doses of the napsylate salt (281).

Several salts of benzphetamine and etryptamine were prepared as potential sustained-release formulations (114). The water solubility, *in vitro* dissolution rates at pH 1.0 and 7.2, and the median lethal times (LT₅₀) were determined for each salt. Both the LT₅₀ and LD₅₀ (determined on only a few salts) increased as the *in vitro* dissolution rate at pH 7.2 decreased. While dissolution at pH 1.0 did not correlate well with toxicity, the LT₅₀'s were inversely related to the square root of the dissolution rates at pH 7.2.

Toxicity studies comparing iopanoic acid, a cholecystographic contrast medium, with its sodium salt (115) showed that the salt form has 10-fold greater toxicity. The LD₅₀'s of the free acid and the salt were 22 and 2.32 g/kg, respectively. It was postulated that the free acid precipitated from the sodium salt upon its reaction with gastric hydrochloric acid. The fine, amorphous particles of precipitated acid had a greatly increased surface area and, therefore, dissolved more rapidly than even fine crystals of the free acid. The faster and more complete drug absorption then resulted in increased toxicity.

Salts exhibiting greater water solubility than their parent compounds or less soluble salts are not always more toxic. For example, various inorganic and organic ions were used to prepare salts of methyl pyridinium-2-aldoxime that would have greater water solubility and would eliminate undesirable side effects due to the iodide ion (95). Even though the aqueous solubility of the majority of these salts was many times greater than the iodide, their toxicity on a molar basis was not significantly different, with the exception of the dihydrogen phosphate salt which was 15%

² Arlitrylide.

Table XI—Additional References on Toxicological Considerations

Topic	Reference
Toxicity and absorption of 2-sulfanilimidepyridine and its soluble sodium salt	235
Sorbic acid as a fungistatic agent for foods: harmlessness of sorbic acid as a dietary component	236
Toxicity and distribution of erythromycin	267
Further toxicological studies with erythromycin	283
Pharmacology and toxicology of erythromycin estolate	289
Erythromycin propionate (propionylerythromycin): a review of 20,525 case reports for side-effect data	290
New class of antibiotic salts of reduced toxicity	22
GI intolerance to oral iron preparations	291
Comparative toxicology of iron compounds	292
Influence of the dissolution rate of lithium tablets on side effect	123
Toxicity and tissue distribution studies on the hydrochloride, bismuth iodide complex, and a resinate of cimetidine	293
Bacitracin zinc in pharmaceutical preparations	145
New approach to quaternary ammonium compounds	151
Pharmacology of choline theophyllinate	294

more toxic. Further research with oximes revealed that other salts are also toxic (282).

GI bleeding is a common toxic effect of aspirin for a large percentage of the population. Consequently, a search was initiated for an aspirin derivative that would not induce GI blood loss (283). All compounds prepared, however, including the sodium and calcium salts, caused GI hemorrhage with a severity similar to aspirin.

Polyene antibiotics are potent antifungal agents but bear considerable toxicity. Even though the methyl ester hydrochlorides of these compounds are more soluble, they retain almost all of their antifungal activity and, more significantly, show a uniform decrease in toxicity compared to their parent compounds (284).

Additional references on toxicological considerations of salt formation are given in Table XI.

CONCLUSIONS

Salt formation is a means of altering the physical, chemical, and biological characteristics of a drug without modifying its chemical structure. Clearly, the salt form can have a dramatic influence on the overall properties of the parent compound. At present, selecting a salt form that exhibits the desired combination of properties is a difficult semiempirical choice. Pharmaceutical scientists now recognize these facts and are beginning to study the effects of different salt forms on the physicochemical properties, bioavailability, and toxicity of drug substances.

Although now only a few generalizations are available to predict the effect of particular salt forms on the characteristics of a drug, perhaps in time it will be possible to evolve increasingly more powerful generalizations regarding the effect of a salt on the properties of its parent compound. In addition, we predict that polymer-drug salts will have a revolutionary effect on future trends in drug therapy, particularly in the areas of reducing drug toxicity and in controlling the release profile of novel drug delivery systems.

REFERENCES

- (1) D. Walkling and J. Appino, *Drug Cosmet. Ind.*, 112 (3), 39 (1974).
- (2) N. J. Harper, *Progr. Drug Res.*, 4, 221 (1963).
- (3) K. Muntzel, *ibid.*, 10, 255 (1965).
- (4) V. J. Stella, *Anal. J. Pharm. Sci.*, NS2 (2), 57 (1973).
- (5) A. A. Sinkula and S. H. Valkowsky, *J. Pharm. Sci.*, 64, 181 (1975).
- (6) "Martindale The Extra Pharmacopoeia," 26th ed., Pharmaceutical Press, London, England, 1973.
- (7) L. C. Miller and W. H. Heller, in "1974-75 Drugs of Choice," W. C. Modell, Ed., Mosby, St. Louis, Mo., p. 26.
- (8) E. Sulas, A. Jendet, and J. Philipe, *Ann. Pharm. Fr.*, 27, 557 (1969); through *Chem. Abstr.*, 72, 125013a (1970).
- (9) H. C. Caldwell, A. E. Rednick, G. C. Scott, G. J. Yakatan, and D. Ziv, *J. Pharm. Sci.*, 59, 1689 (1970).
- (10) G. R. Coatney, P. G. Contacos, and J. S. Luzz, *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 13, 353 (1964).
- (11) P. E. Thompson, B. J. Oberewski, E. F. Elsager, and D. F. Worth, *ibid.*, 12, 481 (1963).
- (12) W. C. Miller, Jr., D. B. Marcotte, and L. McCurdy, *Curr. Ther. Res., Clin. Exp.*, 15, 700 (1973).
- (13) H. L. Goldberg and L. Nathan, *Psychosomatics*, 13, 131 (1972).
- (14) E. F. Elsager, *Ann. Rep. Med. Chem.*, 1965, 137.
- (15) H. A. M. El Shibini, M. Abdel Nasser, and M. M. Motawi, *Pharmazie*, 26, 630 (1971).
- (16) S. P. Loucas and H. M. Haddad, *J. Pharm. Sci.*, 61, 955 (1972).
- (17) P. Mälek, J. Kolc, M. Herald, and J. Hoffman, in "Antibiotics Annual, 1957-1958," Medical Encyclopedia, New York, N.Y., 1958, p. 546.
- (18) B. F. Duesel, H. Berman, and R. J. Schacter, *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, 43, 619 (1954).
- (19) B. F. Duesel and T. I. Fand, *Int. Rev. Med. Gen. Pract. Clin.*, 167, 245 (1954).
- (20) R. H. Brnh-Kahn, *ibid.*, 173, 217 (1960).
- (21) F. A. Alves, M. F. C. A. N. Graca, and H. L. Baptista, *Nature*, 181, 162 (1955).
- (22) H. Keller, W. Krüpe, H. Sous, and H. Mückter, *Arzneim.-Forsch.*, 5, 170 (1955).
- (23) *ibid.*, 6, 61 (1956).
- (24) H. Keller, W. Krüpe, H. Sous, and H. Mückter, in "Antibiotics Annual, 1955-1956," Medical Encyclopedia, New York, N.Y., 1956, p. 35.
- (25) A. C. Osterberg, J. J. Oleson, N. N. Yuda, C. E. Rauh, H. G. Parr, and L. W. Will, in "Antibiotics Annual, 1956-1957," Medical Encyclopedia, New York, N.Y., 1957, p. 564.
- (26) R. Ducrot, O. Leau, and C. Coser, *Antibiot. Chemother.*, 8, 404 (1956).
- (27) R. S. Brigham and J. K. Nielsen, *ibid.*, 8, 122 (1958).
- (28) M. Khristov, *Khim.-Farmatsert. Zh.*, 11, 19 (1972).
- (29) A. Lasslo, C. Pfeiffer, and P. D. Waller, *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, 48, 345 (1959).
- (30) J. A. Campbell and J. C. Slater, *J. Pharm. Sci.*, 51, 931 (1962).
- (31) J. A. Campbell, *ibid.*, 51, 270 (1962).
- (32) G. A. Neville and J. C. Ethier, *ibid.*, 60, 497 (1971).
- (33) T. Sciortino, *Boll. Chim. Farm.*, 105, 223 (1966); through *Chem. Abstr.*, 65, 622h (1966).
- (34) *ibid.*, 104, 292 (1965); through *Chem. Abstr.*, 63, 6783g (1965).
- (35) W. P. Boger, S. C. Strickland, and J. M. Gylfe, *Antibiot. Mod. Clin. Ther.*, 1, 372 (1955).
- (36) C. L. Fox, Jr., South African pat. 63 03, 461 (Oct. 31, 1968); through *Chem. Abstr.*, 71, 33401a (1969).
- (37) J. W. Cusic, U.S. pat. 2,499,056 (Feb. 26, 1950); through *Chem. Abstr.*, 44, 4926g (1950).
- (38) J. W. Cusic, U.S. pats. 2,534,235-2,534,247 (Dec. 19, 1950); through *Chem. Abstr.*, 46, 527b-i (1952).
- (39) J. W. Cusic, British pat. 677,795 (Aug. 20, 1952); through *Chem. Abstr.*, 48, 4010a (1954).
- (40) G. D. Searle Co., British pats. 683,645 (Dec. 3, 1952) and 683,236 (Nov. 26, 1952); through *Chem. Abstr.*, 48, 2769b (1954).
- (41) J. W. Cusic, *Science*, 109, 374 (1949).
- (42) M. L. Robinette and F. W. Bope, *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, 44, 32 (1955).
- (43) D. J. Lamb and F. W. Bope, *ibid.*, 45, 178 (1956).
- (44) W. Bickers and M. Woods, *Tex. Rep. Biol. Med.*, 9, 406 (1951).

- (46) W. Bickers and M. Woods, *N. Engl. J. Med.*, 245 453 (1951).
- (47) J. M. Helbert, I. W. Grote, and H. Smith, *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, 44, 353 (1955).
- (48) W. Morozovich and F. W. Bopp, *ibid.*, 47, 173 (1958).
- (49) A. Halpern, N. Shafel, and G. Schwartz, *Antibiot. Chemother.*, 9, 97 (1953).
- (50) A. Halpern, N. Shafel, and A. J. Monte Bovi, *Am. J. Pharm.*, 130, 190 (1955).
- (51) P. A. Fernandez, German Offen. 2,259,151 (June 7, 1973); through *Chem. Abstr.*, 79, 53102x (1973).
- (52) A. Reuter, German Offen. 2,330,350 (Jan. 31, 1974); through *Chem. Abstr.*, 60, 100206b (1974).
- (53) J. R. Blanco, F. J. U. Fernandez, and L. S. Vinals, German Offen. 2,144,679 (Dec. 21, 1972); through *Chem. Abstr.*, 75, 71751b (1973).
- (54) VEB Berlin-Chemie, German Offen. 2,316,721 (Dec. 20, 1973).
- (55) M. T. Davies, J. Forrest, F. Hartley, and V. Petrow, *J. Pharm. Pharmacol.*, 6, 707 (1954).
- (56) Laboratorios Hoshon S. A., French Demande 2,135,498 (Feb. 9, 1973); through *Chem. Abstr.*, 79, 33485s (1973).
- (57) E. J. Magerlein, *J. Pharm. Sci.*, 54, 1065 (1965).
- (58) E. H. Massey, German Offen. 2,138,049 (Feb. 3, 1972); through *Chem. Abstr.*, 76, 117307f (1972).
- (59) R. Tixier, German Offen. 1,938,723 (May 14, 1970); through *Chem. Abstr.*, 73, 25695b (1970).
- (60) P. Wirth, German Offen. 2,117,902 (Nov. 4, 1971); through *Chem. Abstr.*, 76, 46462z (1972).
- (61) Takeda Chem. Ind. Ltd., German Offen. 2,332,878 (Jan. 17, 1974); through *Chem. Abstr.*, 80, 96362v (1974).
- (62) Takeda Chem. Ind. Ltd., German Offen. 2,332,840 (Jan. 17, 1974); through *Chem. Abstr.*, 80, 87531x (1974).
- (63) G. Fabrizio, U.S. pat. 3,764,595 (Oct. 9, 1973); through *Chem. Abstr.*, 80, 6945k (1974) or *Chem. Abstr.*, 73, 133984e (1970).
- (64) Koninklijke Nederlandsche Gist en Spiritusfabriek, French pat. 2,125,443 (Oct. 6, 1972).
- (65) R. Arica, French pat. 2,190,410 (Mar. 8, 1974).
- (66) Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Japanese pat. 71 03,600 (Jun. 28, 1971); through *Chem. Abstr.*, 75, 40421t (1971).
- (67) V. C. Stephens, U.S. pat. 3,723,379 (Apr. 17, 1973).
- (68) Investigations Scientifiques Pharmaceutiques S. A., French Demande 2,097,064 (Apr. 7, 1972); through *Chem. Abstr.*, 77, 168654e (1972).
- (69) C. Jarowski, *Trans. N.Y. Acad. Sci., Ser. II*, 21, 290 (1959).
- (70) Andreu SA, West German pat. 2,237,267 (Feb. 1, 1973).
- (71) E. N. Lazarova, L. A. Kovaleva, V. K. Vasil'ev, and P. S. Braginskaya, *Antibiotiki (Moscow)*, 14, 313 (1969); through *Chem. Abstr.*, 71, 111183x (1969).
- (72) O. B. Ferno, T. O. E. Linderat, and B. Hanson, South African pat. 68 01,104 (July 12, 1963); through *Chem. Abstr.*, 70, 60322c (1963).
- (73) A. Allais and M. Paturet, French M. 5,309 (Sept. 25, 1967); through *Chem. Abstr.*, 71, 64078e (1969).
- (74) Cent. Ind. Pharmaceutique, French pat. 2,193,586 (Mar. 29, 1974).
- (75) G. Gusdagnini and F. Fabi, German Offen. 2,040,143 (Feb. 25, 1971); through *Chem. Abstr.*, 74, 126005b (1971).
- (76) Ciba-Geigy A.G., Canadian pat. 916,713 (Dec. 12, 1972).
- (77) R. Ferrari, S. Magnaghi, and G. Ghielmetti, British pat. 1,205,441 (Sept. 16, 1970); through *Chem. Abstr.*, 73, 133979e (1970).
- (78) L. C. Goodwin, L. G. Jayewardene, and O. D. Standen, *Br. Med. J.*, 2, 1572 (1956).
- (79) A. Zaffaroni, U.S. pat. 3,708,492 (Jan. 2, 1973).
- (80) F. K. Hansel, *Ann. Allergy*, 1, 199 (1943).
- (81) Cent. Ind. Pharmaceutique, French pat. 2,193,587 (Mar. 29, 1974).
- (82) N. H. Creasey and A. L. Green, *J. Pharm. Pharmacol.*, 11, 435 (1959).
- (83) J. M. De Muylder, German Offen. 2,310,447 (Sept. 13, 1973); through *Chem. Abstr.*, 80, 6932v (1974).
- (84) V. C. Stephens, U.S. pat. 3,063,261 (1962).
- (85) Merck & Co., Inc., West German pat. 2,256,538 (May 24, 1973).
- (86) C. J. Cavallito and R. Jewell, *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, 47, 165 (1958).
- (87) R. L. Kile, *Antibiot. Med. Clin. Ther.*, 5, 578 (1955).
- (88) Whitefin Holding S. A., Belgian pat. 793,548 (Apr. 16, 1973).
- (89) H. C. Wang and P. Y. Wang, *Yao Hsueh Hsueh Pao*, 13, 53 (1972).
- (90) J. Klees, West German pat. 2,134,672 (Jan. 25, 1973); through *Chem. Abstr.*, 78, 97334h (1973).
- (91) T. J. Roseman and S. H. Yalkovsky, *J. Pharm. Sci.*, 62, 1680 (1973).
- (92) L. C. Miller and A. H. Holland, *Mod. Med.*, 23, 312 (1960).
- (93) J. G. Wagner, *J. Pharm. Sci.*, 50, 339 (1961).
- (94) T. H. Simons, abstracted from a paper presented at the APHA Academy of Pharmaceutical Sciences, Las Vegas meeting, Apr. 1967.
- (95) A. A. Kondrutter, R. I. Ellin, and L. J. Edberg, *J. Pharm. Sci.*, 50, 109 (1961).
- (96) H. M. Koehler and J. J. Hefferren, *ibid.*, 53, 1136 (1964).
- (97) W. Nernst and E. Brunner, *Z. Phys. Chem.*, 47, 52, 56 (1904).
- (98) E. Nelson, *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, 46, 607 (1957).
- (99) H. Juncher and F. Raaschou, *Antibiot. Med. Clin. Ther.*, 4, 497 (1957).
- (100) E. Nelson, *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, 47, 297 (1958).
- (101) E. Nelson, E. L. Knoche, W. E. Hamlin, and J. G. Wagner, *J. Pharm. Sci.*, 51, 509 (1962).
- (102) J. G. Wagner, *ibid.*, 50, 375 (1961).
- (103) E. Nelson, *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, 43, 96 (1959).
- (104) L. Benet, in "Drug Design," vol. 4, E. Ariens, Ed., Academic, New York, N.Y., 1973, p. 1.
- (105) G. Levy and B. A. Sahli, *J. Pharm. Sci.*, 51, 58 (1962).
- (106) G. Levy and J. A. Procknal, *ibid.*, 51, 294 (1962).
- (107) R. A. O'Reilly, E. Nelson, and G. Levy, *ibid.*, 55, 435 (1966).
- (108) W. I. Higuchi and W. E. Hamlin, *ibid.*, 52, 575 (1963).
- (109) W. I. Higuchi, N. A. Mir, A. P. Parker, and W. E. Hamlin, *ibid.*, 54, 8 (1965).
- (110) W. I. Higuchi, E. Nelson, and J. G. Wagner, *ibid.*, 53, 333 (1964).
- (111) S. Solvang and P. Finholt, *ibid.*, 59, 49 (1970).
- (112) S.-L. Lin, L. Lachman, C. J. Swartz, and C. F. Huebner, *ibid.*, 61, 1413 (1972).
- (113) S. Miyazaki, M. Nakano, and T. Arita, *Chem. Pharm. Bull.*, 23, 1197 (1975).
- (114) W. Morozovich, T. Chulski, W. E. Hamlin, P. M. Jones, J. I. Northam, A. Purnalis, and J. G. Wagner, *J. Pharm. Sci.*, 51, 993 (1962).
- (115) R. Peterhoff, *Acta Radiol.*, 46, 719 (1956).
- (116) G. Levy, *J. Mond. Pharm.*, 3, 237 (1967).
- (117) S. S. Davis, *Br. Med. J.*, 1, 102 (1972).
- (118) E. Nelson, *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, 47, 300 (1958).
- (119) E. J. Middleton, H. S. Chang, and D. Cook, *Can. J. Pharm. Sci.*, 3, 97 (1963).
- (120) J. G. Wagner, *Drug Intell. Clin. Pharm.*, 4, 17 (1970).
- (121) *ibid.*, 4, 232 (1970).
- (122) T. Paal and P. Regos, *Gyogyszereszet*, 17, 59 (1973); through *Chem. Abstr.*, 78, 128377f (1973).
- (123) K. O. Borg, J. Jeppsson, and J. Sjogren, *Acta Pharm. Suec.*, 11, 133 (1974).
- (124) P. Finholt and S. Solvang, *J. Pharm. Sci.*, 57, 1322 (1968).
- (125) G. Levy, *ibid.*, 50, 388 (1961).
- (126) W. A. Cressman, C. A. Janicki, P. C. Johnson, J. T. Dolusio, and G. A. Braun, *ibid.*, 58, 1516 (1969).
- (127) L. W. Ditter, T. Higuchi, and D. R. Reese, *ibid.*, 53, 1325 (1964).
- (128) R. Anderson, *Aust. J. Pharm.*, 42, 919 (1961).
- (129) S. F. Kramer and G. L. Flynn, *J. Pharm. Sci.*, 61, 1896 (1972).
- (130) P. H. Jones, E. K. Rowley, A. L. Weiss, D. L. Bishop, and A. H. C. Chun, *ibid.*, 58, 337 (1969).
- (131) N. Senior, *J. Soc. Cosmet. Chem.*, 24, 259 (1973).
- (132) J. J. Sciarra, J. M. Patel, and A. L. Kapoor, *J. Pharm. Sci.*, 61, 219 (1972).
- (133) J. M. Plaxco, Jr., C. B. Free, Jr., and C. R. Rowland, *ibid.*, 56, 509 (1967).
- (134) J. Kucera and V. Veber, *Cesk. Dermatol.*, 41, 229 (1966); through *Chem. Abstr.*, 65, 18431e (1966).
- (135) J. R. Leonards, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 4, 478 (1963).
- (136) G. Levy, R. H. Gumtow, and J. M. Rutowski, *Can. Med. Assoc. J.*, 85, 414 (1961).
- (137) C. P. Schaffner and W. Mechlinski, *J. Antibiot. (Tokyo)*, 23, 259 (1972).
- (138) H. Nakotani, *Yakugaku Zasshi*, 83, 6 (1963); through *Chem. Abstr.*, 58, 11170e (1963).
- (139) H. C. Wang and P. Y. Wang, *Yao Hsueh Hsueh Pao*, 13, 53 (1972).

- (1966); through *Chem. Abstr.*, 65, 5307b (1966).
 (140) H. Nakatani, *Yakugaku Zasshi*, 84, 1057 (1964).
 (141) P. J. Weiss, M. L. Andrew, and W. W. Wright, *Antibiot. Chemother.*, 7, 574 (1957).
 (142) P. J. Weiss and M. L. Andrew, *ibid.*, 9, 277 (1959).
 (143) J. Marsh and P. J. Weiss, *J. Assoc. Offic. Anal. Chem.*, 50, 457 (1967).
 (144) V. C. Stephens, J. W. Corliss, and H. W. Murphy, *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, 48, 626 (1959).
 (145) H. M. Gross, *Drug Cosmet. Ind.*, 75, 612 (1954).
 (146) H. M. Gross, W. A. Johnson, and G. J. Lafferty, *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, 45, 447 (1956).
 (147) C. M. Gruber, Jr., V. C. Stephens, and P. M. Terrill, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 19, 423 (1971).
 (148) N. Brudney, *Can. J. Pharm.*, 92, 245 (1959).
 (149) B. Spross, M. Ryde, and B. Nyström, *Acta Pharm. Suec.*, 2, 1 (1965).
 (150) S. BoRodkin and D. P. Sundberg, *J. Pharm. Sci.*, 60, 1523 (1971).
 (151) W. J. Shibe, Jr., and D. H. Hanson, *Soap Chem. Spec.*, 40, 63 (1964).
 (152) G. E. Schumacher and W. J. Crowell, *Am. J. Hosp. Pharm.*, 21, 226 (1964).
 (153) M. A. Schwartz and F. H. Buckwalter, *J. Pharm. Sci.*, 51, 1119 (1962).
 (154) R. Brunner, *Monatsh. Chem.*, 86, 767 (1955).
 (155) R. Brunner and H. Margreiter, *ibid.*, 86, 958 (1955).
 (156) J. V. Swintosky, E. Rosen, M. J. Robinson, R. E. Chamberlain, and J. R. Guarini, *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, 45, 34 (1956).
 (157) W. Störbeck, German pat. 971,830 (Apr. 2, 1959); through *Chem. Abstr.*, 55, 4595d (1961).
 (158) F. H. Buckwalter, *J. Am. Pharm. Assoc., Pract. Ed.*, 15, 694 (1964).
 (159) W. A. Woodward, *Q. J. Pharm. Pharmacol.*, 20, 197 (1947).
 (160) C. A. Johnson, in "Advances in Pharmaceutical Sciences," vol. 2, H. S. Bean, A. H. Beckett, and J. E. Carless, Eds., Academic, New York, N.Y., 1967, p. 227.
 (161) A. Bojarski, D. Blitek, and B. Borkowski, *Diss. Pharm. Pharmacol.*, 19, 297 (1967); through *Chem. Abstr.*, 67, 102734t (1967).
 (162) A. Bojarski, D. Blitek, and B. Borkowski, *Diss. Pharm.*, 17, 345 (1965); through *Chem. Abstr.*, 64, 4874c (1966).
 (163) J. C. Bird and R. S. Shelton, *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, 39, 500 (1950).
 (164) T. J. Macek, B. A. Feller, and E. J. Hanus, *ibid.*, 39, 355 (1950).
 (165) A. Taub, I. Katz, and M. Katz, *ibid.*, 38, 119 (1949).
 (166) R. Yamamoto, I. Takahashi, and M. Harada, *J. Pharm. Soc. Jpn.*, 76, 553 (1956).
 (167) R. Yamamoto, I. Takahashi, and K. Inazu, *ibid.*, 77, 82 (1957).
 (168) G. A. Nevill, J. C. Ethier, N. F. H. Bright, and R. H. Lake, *J. Assoc. Offic. Anal. Chem.*, 54, 1200 (1971).
 (169) J. D. Mullins and T. J. Macek, *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, 49, 245 (1960).
 (170) R. R. Goodall, J. Goldman, and J. Woods, *Pharm. J.*, 200, 33 (1968).
 (171) J. Delby, B. Gunnarsson, L. Kronberg, and H. Wikner, *Pharm. Acta Helv.*, 47, 615 (1972).
 (172) V. C. Walton, M. R. Howlett, and G. B. Selzer, *J. Pharm. Sci.*, 59, 1160 (1970).
 (173) J. K. Guillory and T. Higuchi, *ibid.*, 51, 100 (1962).
 (174) N. Narasimhachari and G. R. Rao, *Hind. Antibiot. Bull.*, 4, 163 (1962); through *Chem. Abstr.*, 57, 16758b (1962).
 (175) D. Kodroja and K. Weber, *Sci. Pharm.*, 39, 34 (1971); through *Chem. Abstr.*, 75, 40339z (1971).
 (176) A. M. Nagle, E. I. Rodionovskaya, D. M. Trakhtenberg, and G. I. Kleiner, *Antibiotiki*, 12, 420 (1967); through *Chem. Abstr.*, 67, 76253p (1967).
 (177) H. Nakatani, *Yakugaku Zasshi*, 23, 75 (1963); through *Chem. Abstr.*, 59, 12596h (1963).
 (178) L. Kiss, B. Rozsondai, and T. Scholz, *Gyógyszerészet*, 8, 341 (1964); through *Chem. Abstr.*, 62, 4053d (1965).
 (179) D. Stefanescu, N. Tuchel, and V. Antonescu, *Farmacia (Bucarest)*, 12, 465 (1964); through *Chem. Abstr.*, 62, 1520b (1965).
 (180) M. G. Kostareva, *Antibiotiki (Moscow)*, 16, 312 (1972); through *Chem. Abstr.*, 75, 40334s (1971).
 (181) H. Nogami, K. Kirasawa, N. Iwari, H. Ohtani, and M. Takayama, *ibid.*, 90, 967 (1970).
 (182) I. I. Inozemtseva, D. M. Trakhtenberg, and E. S. Zinatullina, *Antibiotiki*, 19, 445 (1974); through *Chem. Abstr.*, 81, 158634s (1974).
 (183) H. Jalil and A. W. H. Daoud, *J. Fac. Med., Baghdad*, 9, 175 (1967); through *Chem. Abstr.*, 69, 54272h (1968).
 (184) F. Kubo, K. Imaoka, and A. Kaneko, *Kyoritsu Yakka Daigaku Kenkyu Nempo*, 6/7, 5 (1961/2); through *Chem. Abstr.*, 60, 375d (1964).
 (185) G. Fiese and J. Perrin, *J. Pharm. Sci.*, 58, 599 (1969).
 (186) J. Perrin and J. Vallner, *J. Pharm. Pharmacol.*, 22, 759 (1970).
 (187) G. Zograf and I. Zarenda, *Biochem. Pharmacol.*, 15, 391 (1966).
 (188) D. D. Heard and R. W. Ashworth, *J. Pharm. Pharmacol.*, 20, 505 (1968).
 (189) A. J. Aguilar, J. E. Zelmer, and A. W. Kinkel, *J. Pharm. Sci.*, 56, 1243 (1967).
 (190) T. Higuchi, A. Michselis, T. Tan, and A. Hurwitz, *Anal. Chem.*, 39, 979 (1967).
 (191) T. Higuchi and K. Kato, *J. Pharm. Sci.*, 55, 1080 (1966).
 (192) A. F. Michaelis and T. Higuchi, *ibid.*, 55, 201 (1966).
 (193) A. H. Fenton and M. Warren, *Pharm. J.*, 188, 5 (1962).
 (194) R. A. O'Reilly, P. M. Aggeler, and L. S. Leong, *Thromb. Diath. Haemorrhag.*, 11, 1 (1964).
 (195) W. Lowenthal, J. F. Borzelleca, and C. D. Corder, Jr., *J. Pharm. Sci.*, 59, 1353 (1970).
 (196) E. H. Dearborn, J. T. Litchfield, Jr., H. J. Eisner, J. J. Corbett, and C. W. Dunnert, *Antibiot. Med. Clin. Ther.*, 4, 627 (1957).
 (197) L. L. Kaplan, *J. Pharm. Sci.*, 64, 457 (1965).
 (198) D. A. Schlichting, *ibid.*, 51, 134 (1962).
 (199) L. E. Joseph, C. Endicott, and J. C. Sylvester, in "Antibiotics Annual, 1954-1955," Medical Encyclopedia, New York, N.Y., 1955, pp. 279-282.
 (200) F. Neuwald and P. Ackad, *Am. J. Hosp. Pharm.*, 23, 347 (1966).
 (201) J. Gagliani, A. C. DeGraff, and H. S. Kupperman, *Int. Rev. Med. Gen. Pract. Clin.*, 167, 251 (1954).
 (202) A. E. Vivino, *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, 43, 234 (1954).
 (203) J. Schlager, J. T. McGinn, and D. J. Hennessy, *Am. J. Med. Sci.*, 233, 296 (1957).
 (204) G. Hitzberger and I. Jaschek, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, 9, 114 (1974).
 (205) R. S. Griffith and H. R. Black, *Antibiot. Chemother.*, 12, 398 (1962).
 (206) R. S. Griffith and H. R. Black, *Am. J. Med. Sci.*, 247, 69 (1964).
 (207) S. M. Bell, *Med. J. Aust.*, 2, 1230 (1971).
 (208) R. S. Griffith, *Antibiot. Med. Clin. Ther.*, 7, 320 (1960).
 (209) R. G. Wiegand and A. H. C. Chun, *J. Pharm. Sci.*, 61, 425 (1972).
 (210) S. S. Wright, E. M. Purcell, E. H. Cass, and M. Finland, *J. Lab. Clin. Med.*, 42, 417 (1953).
 (211) S. E. Budolfson, S. E. J. Hansen, and E. Rud, *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 11, 49 (1955).
 (212) S. C. Strickland, J. M. Gylfe, and W. P. Boger, *Antibiot. Med. Clin. Ther.*, 1, 385 (1955).
 (213) L. E. Putnam, W. W. Wright, A. DeNunzio, and H. Welch, in "Antibiotics Annual, 1955-1956," Medical Encyclopedia, New York, N.Y., 1956, p. 483.
 (214) W. P. Boger and S. C. Strickland, *Antibiot. Med. Clin. Ther.*, 4, 452 (1957).
 (215) C. C. Lee, R. O. Froman, R. C. Anderson, and K. K. Chen, *Antibiot. Chemother.*, 8, 354 (1958).
 (216) W. J. Kaipainen and P. Hürkonen, *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 8, 18 (1956).
 (217) F. B. Peck, Jr., and R. S. Griffith, in "Antibiotics Annual, 1957-1958," Medical Encyclopedia, New York, N.Y., 1958, pp. 1004-1011.
 (218) J. Colquhoun, E. C. Scorer, G. Sandler, and G. M. Wilson, *Br. Med. J.*, 1, 1451 (1957).
 (219) W. W. Wright and H. Welch, *Antibiot. Med. Clin. Ther.*, 5, 13 (1955).
 (220) M. A. Kaplan, H. L. Dickison, K. A. Hubel, and F. H. Buckwalter, *ibid.*, 4, 99 (1957).
 (221) H. Welch, W. W. Wright, and A. Kirschbaum, *ibid.*, 4, 2 (1957).

- (223) W. M. Sweeney, S. M. Hardy, A. C. Dornbush, and J. M. Ruegger, *ibid.*, 4, 642 (1957).
- (224) C. Lewis, K. F. Stern, and J. E. Grady, *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 1964, 13.
- (225) J. T. McGinn, *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.*, 7, 110 (1965).
- (226) R. A. Runkel, K. S. Kraft, G. Boost, H. Sevelius, E. Forchielli, R. Hill, R. Magoun, J. B. Szakacs, and E. Segre, *Chem. Pharm. Bull.*, 20, 1437 (1972).
- (227) H. A. Hirsch, C. V. Pryles, and M. Finland, *Am. J. Med. Sci.*, 239, 195 (1960).
- (228) S. Fürst, *Antibiot. Chemother.*, 5, 445 (1955).
- (229) K. H. Holmdahl and H. Ledin, *Acta Radiol.*, 51, 247 (1958).
- (230) K. W. Anderson, *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 147, 171 (1964).
- (231) J. Sjögren, L. Sälve, and I. Karlsson, *Acta Med. Scand.*, 173, 553 (1965).
- (232) J. S. Heron, *Can. Med. Assoc. J.*, 72, 302 (1955).
- (233) R. A. Rogers, *Br. Med. J.*, 2, 1576 (1956).
- (234) A. C. Glusser and R. M. Doughty, *J. Pharm. Sci.*, 54, 1055 (1965).
- (235) O. Wulff, *ibid.*, 54, 1056 (1965).
- (236) O. W. Barlow and D. R. Klimenko, *J. Am. Med. Assoc.*, 116, 282 (1941).
- (237) B. E. Rodda, N. E. Scholz, C. M. Gruber, Jr., and R. L. Wolen, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 19, 554 (1971).
- (238) F. H. S. Curd and D. G. Davey, *Br. J. Pharmacol.*, 3, 25 (1950).
- (239) F. R. Sidell, W. A. Greff, and A. Kaminski, *J. Pharm. Sci.*, 61, 1136 (1972).
- (240) R. R. Levine and G. M. Steinberg, *Nature*, 209, 269 (1966).
- (241) A. A. Kondrater, P. Zvirblis, A. Goodman, and S. H. Pappas, *J. Pharm. Sci.*, 57, 1142 (1968).
- (242) G. M. Irwin, H. E. Koestenbauder, L. W. Dittert, R. Staples, A. Maier, and J. V. Swintosky, *ibid.*, 58, 313 (1969).
- (243) B. E. Cabana, L. E. Willhite, and M. E. Bierwagen, *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 1969, 35.
- (244) J. B. Hammond and R. S. Griffith, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2, 308 (1961).
- (245) S. H. Wan, P. J. Pentikainen, and D. L. Azarnoff, *J. Pharm. Sci.*, 63, 708 (1974).
- (246) S. H. Wan, P. Pentikainen, and D. L. Azarnoff, *J. Pharmacohine. Biopharm.*, 2, 1 (1974).
- (247) R. V. Cohen, L. Molthan, and C. J. D. Zarafonitis, *Dis. Chest*, 30, 413 (1956).
- (248) E. L. Foltz and H. Wallick, *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 1969, 316.
- (249) E. L. Foltz, H. Wallick, and C. Rosenbium, *ibid.*, 1969, 322.
- (250) S. F. Pong and C. L. Huang, *J. Pharm. Sci.*, 63, 1527 (1974).
- (251) J. T. Doluisio, J. C. LaPisna, and L. W. Dittert, *ibid.*, 60, 715 (1971).
- (252) A. Rubin, B. E. Rodda, P. Warrick, A. Ridolfo, and C. M. Gruber, *ibid.*, 60, 1797 (1971).
- (253) N. Watzman, A. A. Manian, H. Barry, III, and J. P. Buckley, *ibid.*, 57, 2029 (1968).
- (254) M. Jain, E. Bakutis, and J. C. Krantz, Jr., *Am. J. Pharm.*, 145, 174 (1973).
- (255) S. M. Viscia and D. C. Brodie, *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, 43, 52 (1954).
- (256) G. R. Goetchius and C. A. Lawrence, *J. Lab. Clin. Med.*, 29, 134 (1944).
- (257) *ibid.*, 30, 145 (1945).
- (258) H. Dalili and J. Adriani, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 12, 913 (1971).
- (259) O. Bodansky and W. Modell, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 73, 51 (1941).
- (260) G. V. Rosai, T. S. Miya, and L. D. Edwards, *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, 45, 47 (1956).
- (261) L. W. Morgan, D. H. Cronk, and R. P. Knott, *J. Pharm. Sci.*, 58, 942 (1969).
- (262) P. E. Thompson, A. Bayles, P. McClay, and J. E. Meisenhelder, *J. Parasitol.*, 51, 517 (1965).
- (263) J. W. Crook, A. I. Goodman, J. L. Colbourn, P. Zvirblis, F. W. Oberst, and J. H. Wills, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 136, 397 (1962).
- (264) D. R. Davies, A. L. Green, and G. L. Willey, *Br. J. Pharmacol.*, 14, 5 (1959).
- (265) J. F. O'Leary, A. M. Kunkel, and A. H. Jones, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 132, 50 (1961).
- (266) D. M. Anderson and W. G. Smith, *J. Pharm. Pharmacol.*, 13, 396 (1961).
- (267) R. S. H. Finney and A. L. Tárnoky, *ibid.*, 12, 49 (1960).
- (268) G. H. Copper, D. M. Green, R. L. Rickard, and P. B. Thompson, *ibid.*, 23, 662 (1971).
- (269) Y. Kasé, T. Yuzono, T. Yamasaki, T. Yamada, S. Ito, M. Tamiya, and I. Kondo, *Chem. Pharm. Bull.*, 7, 372 (1959).
- (270) A. Agren, *Acta Pharm. Suec.*, 5, 37 (1968).
- (271) L. Saunders, *J. Pharm. Pharmacol.*, 15, 348 (1963).
- (272) C. R. Willis, Jr., and G. S. Barker, *J. Pharm. Sci.*, 57, 1595 (1968).
- (273) R. Brendel, V. Swayne, R. Preston, J. M. Beiler, and G. J. Martin, *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, 42, 123 (1953).
- (274) J. Couquelet, P. Bastide, J. B. Le Polles, and A. Paturat, *C. R. Soc. Biol.*, 164, 329 (1970); through *Chem. Abstr.*, 74, 21745t (1971).
- (275) "The Pharmacological Basis of Therapeutics," 3rd ed., L. S. Goodman and A. Gilman, Eds., Macmillan, New York, N.Y., 1965, p. 741 and chaps. 37 and 38.
- (276) M. Schou, *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 15, 70 (1958).
- (277) G. Torosian, K. F. Finger, and R. B. Stewart, *Am. J. Hosp. Pharm.*, 30, 716 (1973).
- (278) M. W. P. Carney, *Lancet*, 2, 523 (1971).
- (279) J. A. Ewing and W. J. Grant, *South. Med. J.*, 58, 148 (1965).
- (280) R. B. Stewart, *Am. J. Hosp. Pharm.*, 30, 85 (1973).
- (281) J. L. Emerson, W. R. Gibson, and R. C. Anderson, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 19, 445 (1971).
- (282) R. I. Elin and J. H. Wills, *J. Pharm. Sci.*, 53, 1143 (1964).
- (283) P. H. N. Wood, E. A. Harvey-Smith, and A. St. J. Dixon, *Br. Med. J.*, 1, 669 (1962).
- (284) D. P. Bonner, W. Mechlinski, and C. P. Schaffner, *J. Antibiot. (Tokyo)*, 25, 261 (1972).
- (285) E. K. Marshall, Jr., A. C. Bratton, and J. T. Litchfield, Jr., *Science*, 88, 597 (1935).
- (286) H. J. Deuel, Jr., R. Alfin-Slater, C. S. Weil, and H. F. Smyth, Jr., *Food Res.*, 19, 1 (1954).
- (287) R. C. Anderson, P. N. Harris, and K. K. Chen, *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, 41, 555 (1952).
- (288) *ibid.*, 44, 199 (1955).
- (289) R. C. Anderson, C. C. Lee, H. M. Worth, and P. N. Harris, *ibid.*, 48, 623 (1959).
- (290) H. V. Kuder, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1, 604 (1960).
- (291) D. N. S. Kerr and S. Davidson, *Lancet*, 2, 489 (1958).
- (292) L. C. Weaver, R. W. Gardier, V. B. Robinson, and C. A. Bunde, *Am. J. Med. Sci.*, 241, 296 (1961).
- (293) K. J. Child, B. Davis, M. G. Dodds, and E. G. Tomich, *J. Pharm. Pharmacol.*, 16, 65 (1964).
- (294) R. J. Schachter, E. T. Kimura, G. M. Nowarra, and J. Mestern, *Int. Rev. Med. Gen. Pract. Clin.*, 167, 248 (1954).

ACKNOWLEDGMENTS AND ADDRESSES

Received from Central Research, Pfizer Inc., Groton, CT 06340.
The authors thank Ms. L. Van Campen for assistance with the manuscript.
* College of Pharmacy, University of Iowa, Iowa City, IA 52242.
† 1974 Pfizer summer student in physical pharmacy.
* To whom inquiries should be directed.

a multidisciplinary approach be applied to the characterization solids; no single analytical method can provide all the information necessary to understand the nature and properties of solid pharmaceutical compounds.

III. SALT SELECTION

A. Factors Guiding Salt Selection

Salt selection is a critical part of the drug development process because selection of an appropriate salt can significantly reduce time to market. Changing salts in the middle of a development program may require repeating most of the biological, toxicological, formulation, and stability studies performed initially. However, continuing the development of a nonoptimal salt may lead to increased developmental and production costs, even product failure. Selection of the correct salt early in the development process will avoid these problems and facilitate downstream development activities. In addition, salts that exhibit advantageous properties are usually patentable as new chemical entities.

Salts are used to alter the physical, chemical, biological, and economic properties of a drug substance. The change in crystal structure accomplished by forming a salt can lead to greatly improved properties. The advantages of using salt forms in pharmaceutical formulations have been extensively reviewed (9). A variety of factors can guide the salt selection process and a partial list of considerations is given in Table 2.

A change in the solubility of a drug substance is often a major reason for choosing a salt. In many cases, substances containing free acid or base groups have poor aqueous solubility which saltification of these groups can improve, leading ultimately to greater bioavailability. Increasing the solubility of a weak acid–base drug substance by forming a variety of salts has been reported for

Table 2 Factors Guiding the Salt Selection Process

Bioavailability	pH of salt solutions
Chemical stability	Physical stability
Crystallinity	Processing properties
Dissolution rate	Purity
Cost	Solubility
Handling properties	Taste
Hygroscopicity	Toxicity
Melting point	Wettability
Intended formulation	Yield

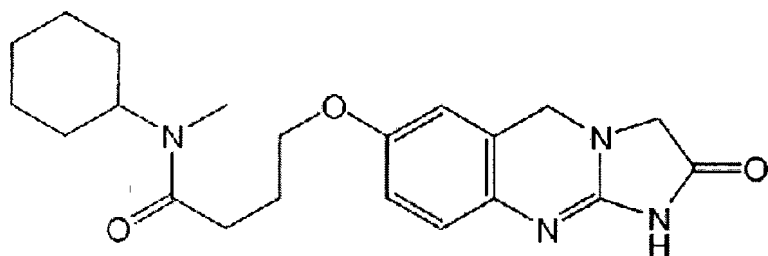


Fig. 7 The structure of RS-82856.

RS-82856 (Fig. 7) (10). Five salts (chloride, hydrogen sulfate, phosphate, sodium, and potassium) exhibited significantly higher solubility and dissolution rates than the parent drug. Based on a variety of physical parameters (solubility, dissolution rate, melting point, hygroscopicity, and chemical stability), the hydrogen sulfate form was recommended for development. A bioavailability study in dogs comparing the parent drug and the hydrogen sulfate salt resulted in the salt being absorbed approximately two to three times more efficiently than the parent drug. The solubility and dissolution data were good indicators of the bioavailability of this material.

For some drugs, preparation of stable salts may not be feasible, or free acid or free base forms may be preferred. A reported example compares the free base and hydrochloride salt of the poorly water-soluble drug, α -pentyl-3-(2-quinolinylmethoxy)benzenemethanol, known as REV 5901 (Fig. 8) (11). For this drug substance, lower solubility of the chloride salt, along with equivalent dissolution rates, resulted in the free base being chosen for development.

It should be noted that a salt usually exhibits a higher melting point than the free acid or base, which can result in greater stability and easier processing. However, there is often a relationship between melting point and aqueous solubility. Gould, in his study of the salts of basic drugs, concluded that "ideal solubility of a drug in all solvents decreases by an order of magnitude with an increase of 100°C in its melting point" (12). An example of this phenomenon is the antimalarial drug α -(2-piperidyl)-3,6-bis(trifluoromethyl)-9-phenanthrenemethanol hy-

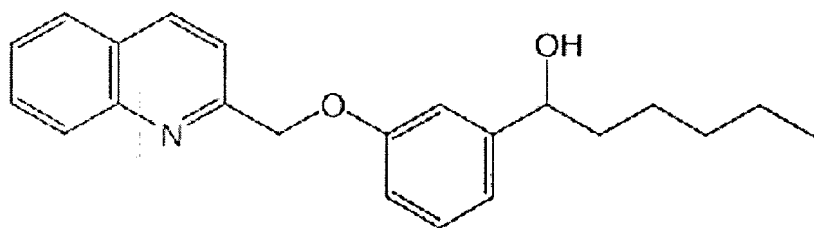


Fig. 8 The structure of REV 5901.

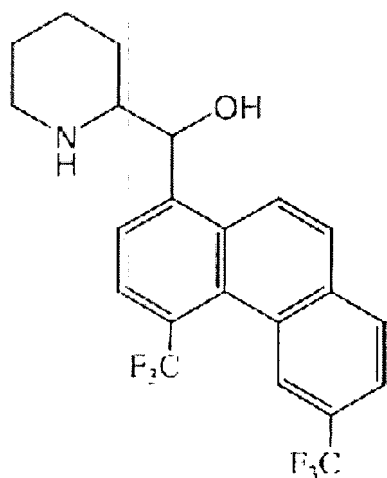


Fig. 9 The structure of α -(2-piperidyl)-3,6-bis(trifluoromethyl)-9-phenanthrenemethanol.

drochloride (Fig. 9). The melting point and solubility data are shown in Table 3 (13). Overall, a substantial decrease in solubility was observed with the increase in melting point of the salts. It should also be noted that the solubility of salts can be affected not only by changing the lattice energy (melting point), but also by enhancing water–drug interactions. The study of chlorhexidine (Fig. 10) showed that the solubility of this drug was significantly enhanced by increasing the number of hydroxyl groups on the conjugate acid (14).

The melting point of a drug substance salt can be greatly influenced by the counterion. For UK47880 (Fig. 11), a relationship was observed between the melting points of the salts and the corresponding conjugate acid (12). Salts pre-

Table 3 Melting-Point and Solubility Data for α -(2-piperidyl)-3,6-bis(trifluoromethyl)-9-phenanthrenemethanol hydrochloride (13)

Salt form	Melting point of salt (°C)	Aqueous solubility (mg/mL)
Free base	215	7.5
DL-Lactate	172	1850
L-Lactate	192	925
2-Hydroxyethane sulfonate	251	620
Sulfate	270	20
Mesylate	290	300
Hydrochloride	331	13

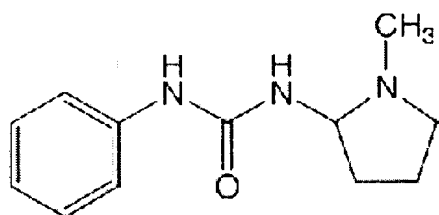


Fig. 13 The structure of xilobam.

showed that the 1-napsylate salt released xilobam at a faster rate than the free base. This work demonstrated that a strong acid with an aryl group protected the easily hydrolyzed base from the effects of high temperature and humidity.

A choice of salts can also expand the formulation options for a material. The antimalarial agent α -(2-piperidyl)-3,6-bis(trifluoromethyl)-9-phenanthrene-methanol hydrochloride (Fig. 9) exhibited poor solubility, was delivered as an oral formulation, and required a single dosing of 750 mg (13). Seven salts and the free base were evaluated. The lactate salt was found to be 200 times as soluble as the hydrochloride salt (Table 3). This enhanced solubility would make it possible to reduce the oral dose to achieve the same therapeutic response as well as develop a parenteral formulation for the treatment of malaria. However, the case of lidocaine hydrochloride (Fig. 14) demonstrates that a compound limited to parenteral and topical formulations can be expanded to oral administration by changing to a salt form with acceptable physical properties (16). The hydrochloride salt was hygroscopic, difficult to prepare, and hard to handle. Six salts were evaluated for salt formation, solubility, and hygroscopicity. Other salts, such as phosphate, exhibited properties acceptable for dry pharmaceutical dosage forms.

Many other examples can be found in the literature that demonstrate the applicability of examining a number of salts to obtain the necessary properties needed for development and marketing of the drug substance. Excellent reviews on salts (9,12) discuss many of the issues involved in targeting salt forms of drug substances.

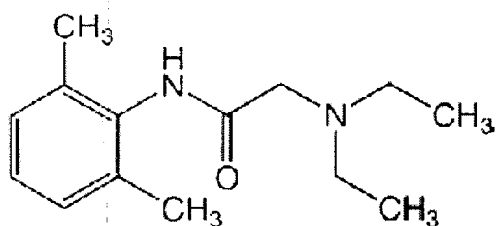


Fig. 14 The structure of lidocaine.

B. Counterions

Salt formation involves proton transfer from an acid to a base. In theory, any compound that exhibits acidic or basic characteristics can form salts. The major consideration is the relative acidity and/or basicity of the chemical species involved. To form a salt, the pK_a of the acidic partner must be less than the pK_a of the conjugate acid of the basic partner. These pK_a values need to be about two units apart for total proton transfer to occur, otherwise an equilibrium mixture of all components (acid, base, and salt) is likely to result. Even so, equilibrium mixtures of this type can often be used to prepare salts if a driving force is present, such as the crystallization of the salt from solution.

Another consideration is the toxicity of the counterion. A large number of anions and cations are available for pharmaceutical compounds, and tabulations of those approved by the FDA have appeared in the literature (9,12). An expanded but not comprehensive list of acceptable ions is presented in Table 4. In general, ions related to normal metabolic chemicals or present in food or drink are usually regarded as suitable candidates for preparing salts.

Target salts are chosen by considering a number of factors. The structure and pK_a of the drug substance are important values to determine initially. Available literature on structurally related compounds can result in excellent leads for target salts. The chemical stability of the drug substance, especially as related to pH stability, will also play a role. The ease of large-scale preparation of the salt, as well as the cost of the counterion and processing, will need to be considered to determine if the salt is a feasible choice. The type of drug product and anticipated loading of the drug substance in the drug product can also influence the choice of salts. For high drug loadings, a large, bulky counterion, which adds substantial mass to the loading, may not be the best choice. Anions that irritate the gastrointestinal tract should be avoided for certain drugs, such as anti-inflammatories. The relative acid/base strength of the resulting salt and the tendency to disproportionate should be considered when using basic excipients in a formulation.

A common salt choice for basic drug substances is the hydrochloride, because of its availability. However, a number of issues also need to be considered when using this salt. Reports have shown that hydrochloride salts do not always increase the solubility of poorly soluble basic drugs (1,13,17,18), due to the common-ion effect. The presence of chloride ions in the gastric fluid can result in a lower solubility for the hydrochloride salt.

The hydrochloride salt is often a stronger acid than is needed for many drug substances, which can result in low pH values for the aqueous solutions. This can lead to limitations in parenteral formulations or processing. The highly polar nature of hydrochloride salts can also lead to excessive hygroscopicity of the resulting salt. Dihydrochlorides are also found to be hygroscopic and may lose

Table 4 Summary of Acceptable Salts for Pharmaceutical Drug Substances (adapted from Ref. 9)

Anions—organic	Anions—organic	Anions—organic
Acetate/diacetate	Fumarate	Napsylate
Adipate ^a	Gluceptate (glucoheptonate)	Oxalate ^a
Alginate ^a	Gluconate/digluconate	Palmitate
Aminosalicylate ^a	Glucuronate	Pamoate (embonate)
Anhydromethylenecitrate ^a	Glutamate	Pantothenate
Arecoline ^a	Glycerophosphate ^a	Pectinate ^a
Arginine	Glycolylarsanilate (<i>p</i> -glycollamidophenyl- arsonate)	Phenylethylbarbiturate ^a
Ascorbate ^a		
Aspartate	Hexylresorcinate	Picrate ^a
Benzenesulfonate (besylate)	Hydrabamine (<i>N,N'</i> -di(dehydroabietyl)eth- ylenediamine)	Polygalacturonate
Benzoate	Hydroxynaphthoate	Propionate
Bicarbonate	Isethionate (2-hydroxyethanesulfonate)	Saccharate
Bitartrate	Lactate	Salicylate
Butylbromide ^a	Lactobionate	Stearate
Butyrate	Lysine	Subacetate
Calcium edetate	Malate	Succinate/disuccinate
Camphorate	Maleate	Tannate
Camsylate (camphorsulfonate)	Mandelate	Tartrate
Carbonate	Mesylate	Terephthalate
Citrate	Methylbromide	Teoclate (8-chlorotheophyllinate)
Edetate	Methylenebis(salicylate) ^a	Thiocyanate ^a
Edisylate (1,2-ethanedisulfonate)	Methylnitrate	Tosylate (toluenesulfonate)
Estolate (lauryl sulfate)	Methylsulfate	Triethiodide
Esylate (ethanesulfonate)	Mucate	Undecanoate ^a
	Napadisylate (1,5-naphthalenedisulfonate) ^a	Xinafoate (1-hydroxy-2-naphthalenecarbox- ylate)

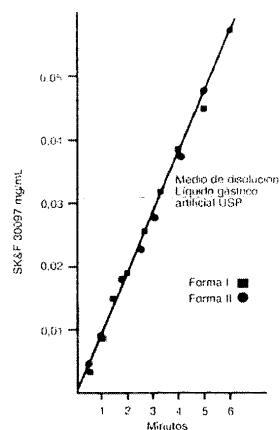


Fig. 83-11. Comportamiento de disolución de las Formas I y II de SK&F 30097 en el líquido gástrico artificial.

vía oral en una forma farmacéutica sólida. Pruebas ulteriores en animales de experimentación confirmaron esta conclusión. La ecuación de Nernst relaciona el aumento de la velocidad de concentración con la estabilidad de un sólido en disolución y se expresa de la siguiente manera:

$$\frac{dc}{dt} = \frac{AD}{Vh} (C_s - C_t) \quad (3)$$

en donde A es el área de la interfase de disolución del sólido, D es el coeficiente de difusión del soluto en el disolvente, V es el volumen del disolvente, h es el espesor de la capa de difusión y C_s y C_t representan la concentración del soluto en condiciones de saturación en el tiempo t , respectivamente. La ecuación se reduce a:

$$\frac{dc}{dt} = \frac{AD}{Vh} C_s \quad (4)$$

para las condiciones experimentales en donde $C_t > C_s$. Dado que D es una propiedad de la molécula de soluto y del disolvente, este parámetro es independiente de la forma en estado sólido. Las condiciones experimentales pueden ser seleccionadas de manera que A , V y h se mantengan constantes para medir las

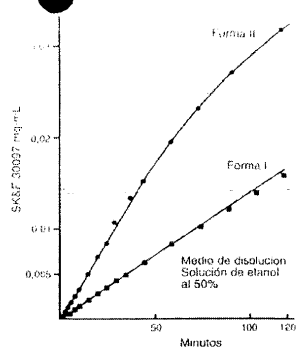


Fig. 83-12. Comportamiento de disolución de las Formas I y II de SK&F 30097 en una solución de etanol al 50%.

velocidades de disolución de las distintas formas polimórficas. Entonces, la velocidad de disolución es directamente proporcional a C_s , la solubilidad de saturación y las diferencias en la solubilidad puede relacionarse con sus energías libres.

Se determinó el comportamiento de solubilidad y disolución de varios polimorfos del palmitato de cloramfenicol. Las figuras 83-13 y 83-14 ilustran los datos obtenidos a diversas temperaturas. El comportamiento de disolución muestra que los máximos valores obtenidos representaron buenas aproximaciones de la solubilidad de las diversas formas. En consecuencia, la obtención de datos a diversas temperaturas permitiría calcular las cantidades termodinámicas implicadas en la transición de la forma metaestable a la forma estable. En la figura 83-15 se ilustra un gráfico en el que se relacionan los datos de solubilidad en función de la temperatura en un trazado típico de van't Hoff. La relación en línea recta permite calcular los valores de la solución para las diversas formas y además, por extrapolación, determinar un valor aproximado de la temperatura de transición para las distintas formas. Estos valores se encuentran en el cuadro 83-1.²

A temperatura y presión constantes, pueden calcularse las diferencias de energía libre entre los polimorfos mediante la siguiente fórmula:

$$\Delta G_f = RT \ln \frac{C_s \text{ Polimorfo A}}{C_s \text{ Polimorfo B}} \quad (5)$$

Esta ecuación relaciona la solubilidad, C_s , de las formas polimórficas a una temperatura dada, T , con

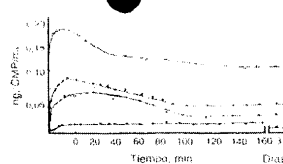


Fig. 83-13. Curvas de disolución del polimorfo C del palmitato de cloramfenicol en alcohol y butilico al 35% y en agua a 30°C, 20°C, 15°C y 10°C. Símbolos: 30°C, $\square$; 20°C, $\blacksquare$; 15°C, $\triangle$; 10°C, $\bullet$.

las diferencias de energía libre, ΔG . El cuadro 83-1 también incluye las diferencias de energía libre calculadas para los polimorfos. Los cambios de entalpía también pueden determinarse para las diversas transiciones mediante la sustracción del calor de solución derivado de la forma estable del de la forma metaestable. Además, en presencia de una temperatura dada T , la entropía para la transición de polimorfos puede evaluarse mediante la siguiente relación:

$$\Delta S_f = \frac{\Delta H_f - \Delta G_f}{T} \quad (6)$$

Los valores calculados para las transiciones también se encuentran en el cuadro 83-1. En presencia de la temperatura de transición, ΔG_f es igual a cero y es posible calcular la entropía ignorando el término energía libre en la ecuación 6.

Las relaciones termodinámicas comentadas parten de la premisa de que se cumple la ley de Henry. El conocimiento de estas relaciones termodinámicas permite al formulador seleccionar en forma más racional la forma polimórfica más energética de la droga investigada para estudios farmacológicos ulteriores y además contar con una evaluación preliminar de su probable estabilidad.

Cuando un grupo de preformulación investiga de manera inadecuada formas polimórficas de una droga pueden surgir problemas durante la etapa de desarrollo. El crecimiento de cristales en suspensiones

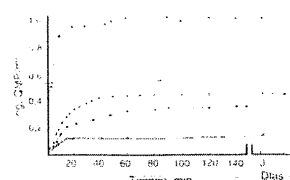


Fig. 83-14. Curvas de disolución de los polimorfos A y B del palmitato de cloramfenicol en alcohol y butilico al 35% y en agua a 30°C y 30°C. Símbolos: polimorfo A, 30°C, $\square$; polimorfo B, 30°C, $\blacksquare$; polimorfo A, 30°C, $\triangle$; polimorfo B, 30°C, $\bullet$.

asociadas con alteraciones en la uniformidad, el aspecto o la biodisponibilidad; las transformaciones producidas durante la molienda o la granulación que alteran las características físicas y biológicas; una respuesta farmacológica inadecuada; y la estabilidad química deficiente representan problemas típicos que pueden ponerse de manifiesto después.

Solubilidad

Cuando se manejan nuevas drogas es sumamente importante conocer algo acerca de sus características de solubilidad, especialmente en sistemas acuosos, dado que estos compuestos pueden tener alguna solubilidad acuosa insuficiente para inducir una respuesta terapéutica. Además, la información de la solubilidad es esencial para el desarrollo de un método de prueba discriminativo para la solución. Cuando una droga tiene una solubilidad acuosa menor de 1 mg/mL dentro del rango de pH fisiológico (1 a 7) puede existir un problema de biodisponibilidad y deben iniciarse estudios de preformulación para minimizar este inconveniente. La solubilidad de equilibrio de la droga debería determinarse en un disolvente o sistema de disolvente que no ejerza ningún efecto tóxico en el animal de experimentación. Para ello se coloca un exceso de droga en un frasco junto con el solvente. El frasco se agita a temperatura constante y la cantidad

Cuadro 83-1. Valores termodinámicos calculados para los polimorfos A, B y C del palmitato de cloramfenicol^a.

Polimorfo	Temperatura de transición (°C) a la forma A	Calor de la solución, kcal/mol	ΔG_f , cal/mol ^a	ΔS_{eq} , eu	ΔS_{trans} , eu ^a
A	—	21,8	—	—	—
B	88	15,4	-774	-18	-17
C	50	17,2	-465	-13	-14

^a Calculado para la conversión al polimorfo A.

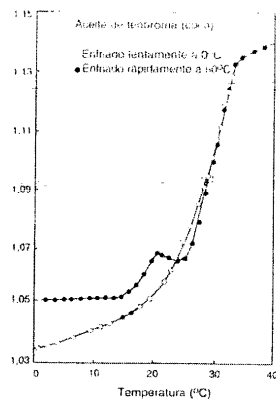


Fig. 83-7. Curvas dilatométricas, a partir de 100 mm (100°C) con enfriamiento lento y rápido.

Una vez demostrado que un compuesto existe en más de una forma cristalina se dispone de numerosas técnicas para identificar las distintas fases polimórficas presentes. Cada una de estas técnicas pueden ser adecuadas para identificar la fase, pero existe una combinación de métodos que permite aislar e identificar cada modificación cristalina. Para confirmar la presencia de más de una forma cristalina de un compuesto es recomendable identificar las modificaciones presentes mediante más de un método. El uso de un solo método para confirmar la presencia de polimorfos puede generar confusiones.

Microscopía. La cristalografía óptica se utiliza en la identificación de polimorfos. Los cristales existen en formas isotrópicas y anisotrópicas. Cuando se examinan los cristales isotrópicos, la velocidad de la luz es la misma en todas las direcciones, mientras que los cristales anisotrópicos se asocian con dos o tres velocidades luminosas o índices de refracción diferentes. Este método requiere el servicio de un cristalógrafo con experiencia. Los sistemas de registro con video posibilitaron grabar los eventos visualizados durante el calentamiento y el enfriamiento, lo que proporciona un registro permanente que puede ser examinado en forma repetida.

Métodos en platina caliente. El microscopio de polarización, equipado con una platina caliente o fría, es sumamente útil para la investigación de polimorfos. Un observa-

do experimentado puede detectar rápidamente si existen polimorfos; el grado de estabilidad de las formas metaestables, las temperaturas de transición y los puntos de fusión, los índices de refracción en disolución, entre otras cosas y más, y establecer si el polimorfismo es una vía hacia una forma de dosificación óptima.

Difracción de polvo con rayos X. Los materiales cristalinos en forma de polvo dan patrones de difracción con rayos X característicos que consisten en picos en ciertas posiciones y con intensidades variables. Cada patrón cristalino es característico para un polimorfo determinada. Este método posee la ventaja con respecto a otras técnicas de identificación en que la muestra se examina en la forma en la que es presentada. Se recomiendan precauciones para reducir y mantener el control del tamaño de las partículas. Se requiere una muestra muy pequeña y el método es no destructivo. Este método fue utilizado por varios investigadores para identificar polimorfos en sustancias farmacéuticas.

Espectroscopia infrarroja. Este procedimiento es útil para la identificación de los polimorfos. Deben utilizarse muestras sólidas, dado que los polimorfos de un compuesto presentan espectros idénticos en solución. La técnica puede utilizarse para la identificación cualitativa y cuantitativa.

Métodos térmicos. Se utilizaron las técnicas de calorimetría de rastreo diferencial y el análisis térmico diferencial para la identificación de polimorfos. En ambos métodos, la pérdida o la ganancia de calor resultante de transiciones físicas o químicas que se producen en una muestra se registran en función de la temperatura a medida que la sustancia es calentada con una velocidad uniforme. Las transiciones de las fases producen cambios entálpicos, endotérmicos y exotérmicos. Por ejemplo, la fusión, la sublimación, la transición sólido-sólido y la pérdida de agua generalmente provocan efectos endotérmicos, mientras que la cristalización produce efectos exotérmicos. El análisis térmico permite calcular los parámetros termodinámicos para los sistemas evaluados. Es posible obtener calores de fusión y determinar el índice de conversión de los polimorfos.

Dilatometría. La dilatometría mide el cambio de volumen causado por efectos térmicos o químicos. Ravin y Higuera⁸ utilizaron la dilatometría para seguir el comportamiento de fusión del aceite de sebo (*ceras*) a través de la determinación de su volumen específico rápidamente calentado y enfriado en función del aumento de la temperatura. La presencia de la forma metaestable se expresó por una contracción en el rango de la temperatura de 20 a 24°C. Este fenómeno se ilustra en la figura 83-7. La dilatometría es un método sumamente impreciso, muy engorroso e insuportable mucho tiempo. La dilatometría no se utiliza en forma generalizada.

El polimorfismo a veces se estudia mediante resonancia magnética con protones, resonancia magnética nuclear y microscopía electrónica.

Los polimorfos pueden clasificarse en uno de dos tipos: 1) *enantiotrópico*: una forma polimórfica puede convertirse reversible en otra a través de una modificación de la temperatura o la presión, por ejemplo, el azufre y 2) *monotrópico*: una forma polimórfica es inestable en cualquier condición de tempera-

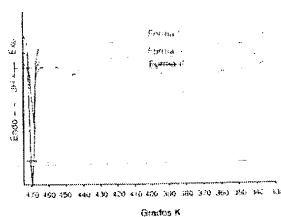


Fig. 83-8. Termogramas para las Formas I, I' y II de SK&F 3097.

tura y presión, por ejemplo, estearatos de glicerilo. En condiciones dadas de temperatura y presión solamente una forma polimórfica será termodinámicamente estable. Sin embargo, pueden existir otras formas metaestables en las mismas condiciones. Estas formas metaestables se convertirán en estructuras de cristales estables con el transcurso del tiempo. La primera indicación de la importancia de una transformación polimórfica en un sistema farmacéutico se observó con la novobioquina. Se notó que la forma amorfa de novobioquina se absorbía bien; sin embargo, cuando el compuesto era preparado en suspensión se observaba una reversión de la forma metaestable en una forma cristalina más estable que determinaba una absorción deficiente.

Una vez determinado que una droga existe en más de una forma cristalina es necesario establecer las condiciones en las cuales puede producirse cada una de esas formas. De este modo será posible mantener condiciones de cristalización adecuadas en los diferentes lotes para garantizar una materia prima uniforme y aceptable. El disolvente de recristalización, la velocidad de cristalización y otros factores pueden determinar que predomine una forma de cristal. Durante la investigación preliminar para establecer estas condiciones es necesario monitorear las formas preparadas. Por ejemplo, durante los trabajos preliminares con un derivado del indol se utilizaron métodos tales como colorimetría con rastreo diferencial, análisis con rayos X y análisis infrarrojo para establecer la presencia de polimorfos y determinar que la preparación de estos compuestos podía llevarse a cabo en forma satisfactoria. Las figuras 83-8, 83-9 y 83-10 ilustran los datos respectivos para arribar a esta conclusión. Cuando se muestra la presencia de polimorfos deben planificarse trabajos experimentales para determinar si las propiedades difieren o no en magnitud suficiente como para alterar el comportamiento farmacéutico o biológico.

Las pruebas de disolución pueden utilizarse en una fase inicial para revelar diferencias en las solubilidades de equilibrio aparentes siempre que se utilice

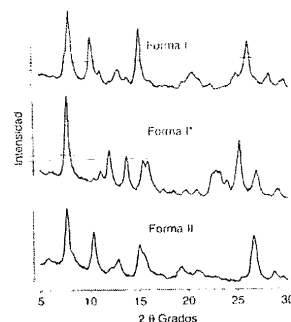


Fig. 83-9. Difractogramas de rayos X para las Formas I, I' y II de SK&F 3097.

un sistema de disolventes discriminativos. La figura 83-11 ilustra los datos de disolución para dos polimorfos de un derivado indólico que demostraron una disolución similar en el medio utilizado; sin embargo, cuando se utilizó un medio de disolución discriminativo se logró demostrar diferencias en sus características de disolución. Este fenómeno se ilustra en la figura 83-12. A partir de los datos presentados para el derivado indólico, se llegó a la conclusión de que no existirían diferencias apreciables en la disponibilidad de las dos formas si se administraran por

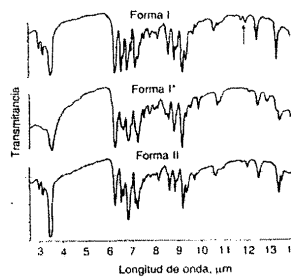
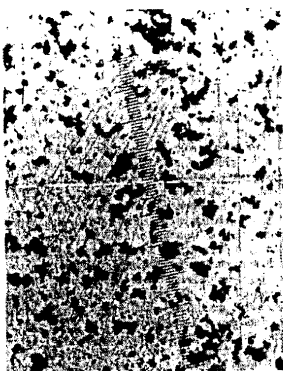
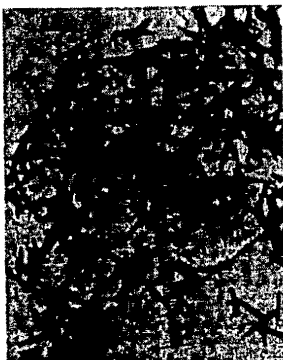


Fig. 83-10. Espectros infrarrojos de las Formas I, I' y II de SK&F 3097.

Forma I
Suspensión inicial

Forma I
Suspensión después de las 6 horas

Fig. 83-4. Microfotografías que ilustran el cambio de tamaño de los cristales para una suspensión de la Forma I de una droga experimental.

de aminoácidos y cantidad lipídica. Si se presume que el pH parietal oscila entre 1 y 3, y el del antro entre 4 y 5, el pH gástrico entre 5 y 6, en la mayoría de los casos las diópticas de tipo pH_1pK_1 (1) se absorberán con mayor rapidez y el estomago, mientras que las diópticas más básicas (pH_2pK_1) harán en el tracto intestinal. Sin embargo, existen excepciones. Algunos compuestos poseen las tres fracciones de partición y se encuentran altamente ionizadas dentro de la totalidad de espectro de pH fisiológico, pero de todos modos se asocian con un buen grado de biodesponibilidad.

Polimerizismo

Un polimorfo es una fase cristalina sólida de un compuesto dado resultante de la posibilidad de como mínimo dos ordenamientos distintos de las moléculas del compuesto en el estado sólido. La molécula propiamente dicha puede ser de distinta forma en ambos polimorfos, pero esta condición no es necesaria y, en realidad, ciertos cambios de forma conllevan a la formación de moléculas diferentes y por lo tanto no representan polimorfismos. Los isómeros geométricos o los taútomeros, aun cuando sean interconvertibles en forma reversible, no pueden ser considerados polimorfos, aunque pueden comportarse en forma muy similar y crear confusiones.

Un criterio seguro para la clasificación de un sistema como polimórfico es el siguiente: los polímeros mostraron diferencias en la estructura de los cristales pero serán idénticos en los estados líquidos o de evaporación. Al igual que los polímeros, los isómeros dinámicos funden a diferentes temperaturas pero arrojan productos fundidos de distinta composición. Con el curso del tiempo, cada uno de estos productos fundidos llega a una mezcla en equilibrio de los dos isómeros con composiciones dependientes de la temperatura. Algunos casos publicados de polimorfismo indudablemente representan isomerismo dinámico, dado que ambos sistemas se comportan en forma muy similar.

nius similar.

El polimorfismo es la capacidad de cualquier elemento o compuesto para cristalizar en la forma de una de las especies cristalinas, por ejemplo, el carbón en la forma de diamante cúbico o grafito hexagonal. Los distintos polimorfismos de un compuesto dado en general son diferentes en estructura y propiedades como los cristales de dos compuestos distintos. La solubilidad, el punto de fusión, la densidad, la dureza, la forma de los cristales, las propiedades ópticas y eléctricas, la presión de vapor, la estabilidad, etc., varían según la forma polimórfica. En general, el polimorfismo de un compuesto puede ser una ventaja o una desventaja, ya que, en la mayoría de los casos, se debería ser posible obtener distintas formas de una misma droga que muestre polimorfismo y de esa manera modificar las propiedades de ese compuesto. Para ello es necesario el conocimiento del comportamiento de los polimorfos. Existen numerosas revisiones relacionadas con el polimorfismo; además, en la bibliografía aparecen numerosas indicaciones de la importancia del polimorfismo en los productos farma-

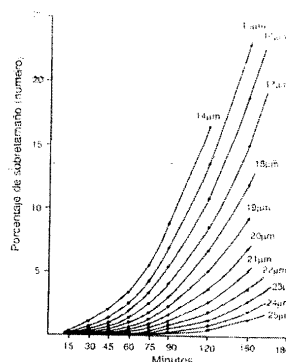


Fig. 83-5. Cambio en el recuento acumulativo en función del tiempo para una suspensión acuosa de la forma I de una droga experimental.

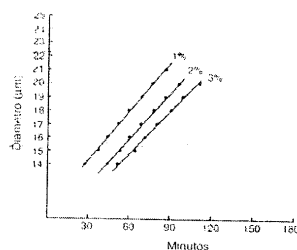


Fig. 83-6. Velocidad de crecimiento de la Forma I de una droga experimental en suspensión acuosa.

una muestra pequeña, manteniendo el ruido durante aproximadamente 30 segundos a aproximadamente 10°C por arriba del punto de fusión, separar en forma cuidadosa el compuesto evitando el shock físico antes de observarlo y entubarlo con rapidez.

2. Calentar una muestra del compuesto sobre una placa caliente y observar si durante el calentamiento se produce una transformación sólido-sólido.

3) Sublimar una pequeña cantidad del compuesto e investigar en qué condiciones se sublima.

mentar inducir la transformación entre el sublimado y la muestra original mezclando ambos compuestos en una gota de solución saturada de uno de ellos. Si ambos son polímeros, el más estable de los dos será insoluble y crecerá a expensas de la forma metaestable más soluble. Este proceso continuará hasta que la forma metaestable sea transformada completamente en la forma estable. Si las muestras no son polímeros, una de ellas puede disolverse pero la otra no aumentará. Si ambas formas son idénticas no se observará ninguna modificación.

4. Mantener el exceso de compuesto en una pequeña cantidad de solvente cerca de su punto de fusión. Aislar el sólido suspendido. Es importante adoptar precauciones a fin de mantener la temperatura durante este paso. Evaluar el material aislado con una muestra original utilizando el procedimiento descrito antes en el paso 3.

5. Recristalizar el compuesto de la solución mediante enfriamiento rápido y observar una fracción del material precipitado suspendido en una gota del licor madre. La gota ulteriormente puede ser sembrada con el compuesto original para evaluar la transformación de fase de la solución. Si el precipitado es un polimorfo diferente debe observarse una transformación de fase en la solución.

Una vez establecida la presencia de polimorfismo se cuenta con procedimientos que permiten al preformulador preparar las diversas formas en mayores cantidades para una evaluación ulterior y adaptación para la incorporación en formas farmacéuticas.

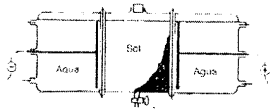


Fig. 20-2. Electrodo de mercurio en un tubo de vidrio.

figa de sodioácido sulfúrico que al descomponer el vanadio hace que precipite la celulosa regenerada en un estado altamente hidratado o en gel. Si la película de celulosa se deja secar después de la purificación y de lavado con agua, cristaliza y se contrae excesivamente, pierde así la mayor parte de su estructura de microporos y se hace algo quebradiza; por lo tanto, antes del secado la película se impregna con glicerina. La glicerina permanece en la película y no se evapora como el agua, reduce la contracción y bloquea la cristalización. Esta acción previene el colapso de la estructura de microporos del gel y le otorga plasticidad a la película, que por ello se mantiene flexible. Un típico tubo de diálisis hecho con piel de origen animal incrementa alrededor de dos veces su espesor en agua y sus poros tienen un diámetro medio de 3-4 μm . Mientras que la estructura porosa de las películas de celofán usadas en diálisis y ultrafiltración retienen las partículas coloidales pero permiten el paso de moléculas pequeñas de soluto, las membranas osmóticas son permeables solamente al agua y retienen tanto las moléculas pequeñas de soluto como las partículas coloidales.

Diálisis. La dispersión coloidal se coloca dentro de una membrana de celofán sumergida en agua. Las pequeñas moléculas de soluto se difunden en el agua, mientras que el material coloidal queda atrapado en su interior por su tamaño. La velocidad de diálisis se incrementa aumentando la superficie de la membrana, también por agitación y manteniendo un alto gradiente de concentración a través de la membrana. Para lograr esto último, el agua se renueva continuamente o por lo menos con frecuencia. Una configuración de membrana que proporciona una superficie de transferencia particularmente extensa es la fibra hueca. Una fibra típica mide 175 μm de diámetro interno y 225 μm de diámetro externo. La dispersión a dializar circula dentro de un haz de fibras paralelas mientras el agua circula por fuera de las fibras a través del haz. La diálisis de las especies difusibles se produce a través de la delgada pared de la fibra. Este procedimiento se usa en el laboratorio para purificar sales y estudiar la unión de drogas a las proteínas, así como en ciertos procesos de fabricación.

Electrodiálisis. Si las impurezas de bajo peso molecular que se eliminan son electrolitos, la diálisis puede acelerarse por aplicación de un potencial eléctrico al sol, lo que produce electrolisis. Un electrodo

gradiente (fig. 20-2) está dividido en tres compartimientos por dos membranas de diálisis sostenidas por pantallas. Los dos compartimientos externos, donde se colocan los dos electrodos, se llenan con agua mientras que el sol se coloca en el compartimiento central. Bajo la influencia del potencial aplicado, los aniones migran desde el sol hacia el compartimiento anódico (derecho), mientras que los cationes migran hacia el compartimiento catódico. Los solutos no electrolíticos de bajo peso molecular se difunden en cualquier compartimiento.

Por lo general, las partículas coloidales están cargadas y por lo tanto tienden a migrar hacia la membrana que sella el compartimiento con el electrodo de carga opuesta. La combinación de electrolisis (véase más adelante) y sedimentación gravitacional produce la acumulación de partículas de sol cargadas negativamente que se muestra en la figura 20-2. Por lo tanto, el líquido sobrenadante puede cambiarse por decantación. Este proceso, que puede usarse para acelerar la electrodialisis, se denomina *electrodialización*.^{1,2}

Ultrafiltración. Cuando un sol se coloca en un compartimiento cerrado por una membrana de diálisis y se aplica presión, el líquido y las moléculas pequeñas de soluto deben atravesar la membrana, mientras que se retienen las partículas coloidales. Este proceso, llamado ultrafiltración, se basa en un mecanismo de tamización en el cual todos los componentes de tamaño menor que el poro de la membrana filtrante pasan a través de ella. La diferencia de presión necesaria para cuajar el medio de dispersión a través del ultrafiltro se obtiene por aporte de la presión gaseosa aplicada del lado del sol o por succión del lado del filtrado. La membrana está apoyada generalmente en una pantalla de alambre fino.³⁻¹⁰

A medida que se renueva el ultrafiltrado, el sol se concentra debido a que una cantidad constante de partículas dispersas está limitada a un volumen decreciente de líquido. Algunas moléculas pequeñas o iones disueltos quedan en el sol, junto con el agua residual. Para evitar el aumento de concentración de las partículas coloidales, y eliminar completamente las impurezas disueltas, el ultrafiltrado extraído del sol se renueva continuamente o intermitentemente con un volumen igual de agua. Durante la ultrafiltración los sólidos tienden a acumularse sobre o cerca de la membrana. Para prevenir esta formación y mantener una composición uniforme en todo el sol, se lo agita.

Haces de fibras huecas se utilizan para ultrafiltración en el laboratorio y en gran escala. Para que resistan altas presiones, el espesor de la pared de estas fibras es por lo general mayor que el de las usadas exclusivamente para diálisis. Cuando las fibras huecas se contaminan por la acumulación excesiva de sólidos en la pared interna, se limpian haciendo pasar en sentido inverso un chorro de agua o ultrafiltrado.

Hemodiálisis. La sangre de pacientes urémicos se dializa periódicamente en dializadores tipo "riñón artificial" para eliminar urea, creatinina, ácido úrico,

fosfatos y otros metabolitos así como el exceso de cloruro de sodio y de potasio. El líquido dializante contiene iones de sodio, potasio, calcio, cloruro y acetato (los últimos son convertidos en el organismo a bicarbonato), dextrosa, y otros constituyentes en la misma concentración que en el plasma normal. Dado que no contiene urea, ácido úrico, creatinina, fosfatos ni ningún otro metabolito eliminado por los riñones, estos compuestos se difunden desde la sangre del paciente hacia el líquido dializante hasta que su concentración es la misma en ambos. El cloruro de sodio y el de potasio se difunden de la sangre al líquido, debido a su mayor concentración inicial en la sangre, y continúan difundiendo hasta que la concentración se iguala. El volumen de líquido dializante es mucho mayor que el de sangre. La gran disparidad de volumen y la renovación de dializado por líquido fresco asegura que los metabolitos y el exceso de electrolitos sean eliminados prácticamente por completo de la sangre. La hemodiálisis también se emplea en casos de envenenamiento agudo.

Las proteínas plasmáticas y las células sanguíneas no pueden atravesar la membrana de diálisis debido a su tamaño. El edema resultante de la retención de agua se puede mejorar por ultrafiltración a través de la aplicación de una leve presión en el lado sanguíneo o de un vacío parcial del lado del líquido.

Las tres geometrías utilizadas para hacer circular la sangre y el líquido dializante en forma de contracorriente son: un espiral de tubos de celulosa aplanada, enrollada concéntricamente con una pantalla de malla de alambre como respaldo alrededor de un centro, una pila de láminas de celulosa plana separadas por placas con rebordes o surcos, y fibras huecas. La celulosa regenerada que se utiliza en los dos primeros dispositivos se precipita a partir de una solución de cuproammonio. Las fibras huecas de acetato de celulosa tienen un diámetro externo de alrededor de 270 μm y un espesor de pared de 30 μm .¹¹ La ventaja de las fibras huecas es que son muy compactas. Un haz de 10,000 fibras de 18 cm de longitud tiene una superficie de 1.4 m².

Forma de partículas, propiedades ópticas y de transporte de las dispersiones lúmbas

Los materiales hidrófobos en dispersión acuosa que manejan los farmacéuticos varían desde los conductores metálicos a los precipitados inorgánicos, y sólidos y líquidos orgánicos que son aislantes eléctricos. A pesar de la gran diversidad de la fase dispersa (hidrófoba), sus hidrosoles comparten ciertas características.

Forma y distribución del tamaño de las partículas. Estas dos propiedades dependen de la naturaleza física y química de la fase dispersa y del método empleado para preparar la dispersión. Las partículas primarias existen en una gran variedad de formas. Su agregación produce una variedad aun más grande de formas y estructuras. La precipitación y la trituración

mecánica producen en general partículas de formas arbitrarias, a menos que los sólidos precipitados por sean pronunciados hábitos de cristalización o que los sólidos molidos posean planos de cleavage bien desarrollados. Los geles de hidróxido de aluminio precipitado y las partículas micronizadas de sulfonamidas y otros polvos orgánicos tienen típicas formas arbitrarias irregulares. Una excepción es el subnitrito de bismuto. Aun cuando sus partículas se precipitan en soluciones hidrolíticas de nitrato de bismuto con carbonato de sodio, sus partículas tienen forma de lástima. Las partículas de cloruro de plata precipitado tienen una constitución cúbica, que es visible con el microscopio electrónico. Los sólidos laminares, o en forma de placa, en los que la cohesión molecular entre capas es mucho más débil que dentro de ellas conservan frecuentemente su forma laminar durante la trituración mecánica, porque el molido y la micronización producen pilas de placas delgadas además de fragmentar placas en las dimensiones laterales. Los ejemplos son el grafito, la mica y el caolín (véase fig. 20-3). En forma similar, las fibras macroscópicas de asbesto y celulosa están constituidas por haces de fibrillas microscópicas y submicroscópicas. La trituración mecánica o la percusión divide estos haces en sus fibrillas componentes, de diámetros muy pequeños, además de acortarlos.

La *celulosa microcristalina* es un agente fibroso espesante y un aditivo para comprimidos obtenido por hidrólisis selectiva de celulosa. Su fabricación se describe en Remington 16^a y 18^a ediciones, que también contiene una microfotografía electrónica de sus agregados porosos, esponjosos y compresibles de haces de fibrillas, que se usa en la fabricación de comprimidos. El corte separa los haces agregados en los cristallitos individuales de celulosa, con forma de agujas o bastones, que se muestran en la figura 20-4. Tienen un promedio de 0.3 μm de largo y 0.02 μm de espesor, es decir, son de dimensiones coloidales. Estas partículas primarias actúan como agentes suspensores en agua, produciendo vehículos estructurados isotrópicos. A concentraciones mayores del 10%, por ejemplo 14 o 15%, los microcristales de celulosa gelifican agua hasta la consistencia de ungüento, al hincharse y producir una red continua de bastones que se extiende a través de todo el vehículo. La atracción entre las partículas elongadas se debe, presumiblemente, a la floculación en el mínimo secundario (véase más adelante). El tratamiento de la masa microcristalina con carboximetilcelulosa de sodio facilita su desintegración en las partículas primarias en forma de agujas e incrementa su acción espesante.

Mientras que en los casos especiales de ciertas arcillas y de celulosa la trituración produce partículas laminares y fibrilares, respectivamente, en general las partículas de formas regulares se producen por los métodos de condensación y no por los de desintegración. El *dióxido de silicio coloidal* se denomina sílice ahumado o pirogénico debido a que se fabrica a altas temperaturas por hidrólisis en fase gaseosa de tetrachloro-

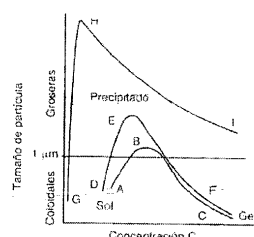


Fig. 20-1. Efecto de la concentración del material precipitante y del envejecimiento en el tamaño de las partículas.¹¹ Las curvas ABC, DEF y GHI corresponden al envejecimiento isocéntrico. Ambos ejes están en escala logarítmica.

longitud de la vía de difusión o el espesor de la capa líquida adherida a las partículas en crecimiento, y A_0 es su superficie específica. La presencia de impurezas disueltas puede afectar la velocidad de cristalización e incluso alterar el carácter de los cristales, siempre que esas impurezas sean tensioactivas y se adsorban a los núcleos o cristales en crecimiento.^{2,8} Por ejemplo, 0,005% de polisorbato 80 u octoxinol 9 retarda significativamente el crecimiento de cristales de metilprednisolona en medio acuoso. Gelatina o povidona, en concentraciones < 0,10%, retardan el crecimiento de cristales de sulfafazol en agua.

Von Weimann encontró que el tamaño de las partículas cristalinas depende fuertemente de la concentración de la sustancia precipitante. A concentraciones muy bajas y sobresaturaciones relativamente leves, la difusión es muy lenta, debido a que el gradiente de concentración es muy pequeño. Por lo general se forman los núcleos suficientes como para mejorar localmente la leve sobresaturación. El crecimiento de los cristales está limitado por la pequeña cantidad de material disuelto en exceso disponible para cada partícula. Por lo tanto, las partículas no pueden sobrepasar las dimensiones coloidales en su crecimiento. Esta situación está representada por los puntos A, D y G del gráfico esquemático de von Weimann (fig. 20-1). A concentraciones intermedias, la magnitud de la nucleación es un poco mayor, porque se dispone de mucho más material para el crecimiento de cristales. El resultado es que se forman cristales gruesos y no partículas coloidales (puntos B, E o H).

A altas concentraciones, los núcleos aparecen tan rápido y en cantidades tan elevadas que la sobresaturación se equilibra prácticamente de inmediato, antes de que se produzca difusión apreciable. La alta viscosidad del medio también limita la difusión del exceso de iones o moléculas disueltos, lo cual retarda el

crecimiento de los cristales sin afectar demasiado la velocidad de nucleación. El resultado es un gran número de partículas muy pequeñas, que debido a su proximidad tienden a unirse para producir un gel trasfido (puntos C y F). Por difusión posterior en agua estos geles dan por lo común dispersiones coloidales.

Así, los sistemas coloidales se producen casi siempre a sobresaturaciones muy bajas o muy altas. Los valores intermedios de sobresaturación tienden a producir cristales gruesos. La baja solubilidad es una condición necesaria para producir dispersiones coloidales. Si se aumenta la solubilidad del precipitado, por ejemplo, por calentamiento de la dispersión, se obtiene una nueva familia de curvas, de forma similar a ABC, DEF y GHI de la figura 20-1, pero desplazadas hacia arriba (tamaños de partícula mayores) y hacia la derecha (concentraciones mayores).^{12,9}

Los métodos de condensación producen casi siempre soles polidispersos, debido a que la nucleación continúa mientras los núcleos establecidos crecen. Las partículas de la dispersión resultante crecerán a partir de núcleos formados en momentos distintos y tuvieron diferentes períodos de crecimiento.

Una técnica útil para la preparación de soles monodispersos en el rango coloidal por precipitación consiste en formar todos los núcleos en un proceso único y breve: cuando en el curso del proceso de precipitación se hace apreciable la velocidad de formación homogénea de núcleos, un breve período de formación de núcleos equilibra en parte la sobresaturación hasta un punto en el que no se forman nuevos núcleos. Controlando el proceso de precipitación, se lo lentifica de tal forma que la sobresaturación se mantiene demasiado baja como para que haya más nucleación. Por lo tanto, los núcleos formados en el proceso inicial crecen uniformemente por difusión del material precipitante a medida que el proceso de precipitación transcurre lentamente. Durante todo el resto de la precipitación, la sobresaturación nunca alcanza valores lo suficientemente elevados como para formar nuevos núcleos. La sobresaturación es equilibrada por el crecimiento continuo de los núcleos existentes.^{12,10,14}

La hidrólisis controlada de sales de cationes divalentes y trivalentes en solución acuosa, a temperaturas elevadas, se ha usado para producir dispersiones coloidales de óxidos (hidratados) metálicos de tamaño y forma uniformes, en una variedad de formas bien definidas (p. ej., esféricas, en placas, cúbicos, discoidales, hexagonales). La complejación de los cationes, la concentración y la temperatura controlan la velocidad de la hidrólisis y, por lo tanto, la composición química, la cristalinidad, la forma y el tamaño de la fase dispersa.^{13,15}

Una característica de la figura 20-1 es que el envejecimiento aumenta el tamaño de las partículas. Las curvas ABC, DEF y GHI corresponden a tiempos mayores después de mezclar los reactivos. Los tiempos típicos son 10-30 minutos, varias horas y sema-

nas o años respectivamente. Este aumento gradual del tamaño de las partículas de los cristales en su li- col maduro es un proceso de recristalización denominado *maduración de Ostwald*. Las partículas muy pequeñas son más sensibles que las grandes de la misma sustancia debido a que su superficie específica y su energía libre superficial son mayores. En una solución saturada que contiene partículas precipitadas del soluto en un amplio rango de tamaño, las muy pequeñas se disuelven en forma espontánea y el material se deposita sobre las grandes. El crecimiento de los cristales grandes a expensas de los muy pequeños tiene lugar porque este proceso disminuye la energía libre de la dispersión. Como se mencionó antes, el sistema más estable es la suspensión de unos pocos cristales gruesos, mientras que la dispersión coloidal de muchas partículas finas de la misma sustancia es, intrínsecamente, menos estable.

La formación espontánea de las dispersiones coloidales por envejecimiento se acelera con una solubilidad relativamente elevada del precipitado y puede retardarse disminuyendo esta última o agregando trazas de compuestos tensioactivos que se adsorben a la superficie de las partículas. Por ejemplo, el sulfato de bario precipitado mezclando soluciones concentradas de sulfato de sodio y cloruro de bario está en gran parte en los límites coloidales y pasa a través del papel de filtro. Las partículas coloidales crecen gradualmente por maduración de Ostwald y forman grandes cristales que se pueden extraer cuantitativamente por filtración. El calentamiento de la dispersión acuosa acelera esta recristalización al aumentar la solubilidad del sulfato de bario en agua. El agregado de alcohol etílico disminuye la solubilidad, lo que retarda la maduración de Ostwald de tal manera que la dispersión permanece en estado coloidal durante años.

La relación entre tamaño de partículas y solubilidad está dada por la ecuación de Ostwald-Freundlich o de Kelvin, que para solutos no iónicos es:^{16,10}

$$\ln \frac{S}{S_0} = \frac{2\gamma M}{rRT}$$

donde S y S_0 son la solubilidad de las partículas coloidales con un radio r y de las partículas grandes, planas ($r = \infty$), respectivamente. Para el caso de los electrolitos, se incluye la actividad iónica media. La energía libre de interfase sólido/solvente, y se determina en forma indirecta (p. ej., por medio de esta ecuación). La relación del peso molecular del soluto con su densidad, M/d , es igual al volumen molar.

Suponiendo que $M = 500$ g/mol, $d = 1,00$ g/mL, $\gamma = 30$ erg/cm², y usando los valores de $8,314 \times 10^7$ erg/mol °K para la constante de los gases, R , y 298°K para la temperatura absoluta, T , se obtienen relaciones S/S_0 de 3,36, 1,13, 1,012, y 1,0012 para partículas con radios 1×10^{-6} cm (10 nm), 1×10^{-5} cm (0,1 µm), 1×10^{-4} cm (1 µm), y 1×10^{-3} cm (10 µm),

respectivamente. Así, mientras las partículas con tamaños que se encuentran en el extremo inferior del rango de partículas coloidales, son apreciablemente más solubles que las gruesas del mismo compuesto, la solubilidad de los polvos finamente molidos de drogas y excipientes (r en el rango de $1 - 10$ µm) se incrementa solamente en 51 por ciento.

Para incrementar la solubilidad de drogas muy poco solubles, y por lo tanto su velocidad de disolución in vivo, se utilizan dos técnicas. Muchos compuestos orgánicos se encuentran en varias modificaciones polimórficas. Por ejemplo, la corticosterona, la testosterona, la sulfaguanidina y el pentobarbital tienen cuatro formas polimórficas cada una, con diferentes puntos de fusión y estructura cristalina. Los tres polimorfos metaestables tienen mayores solubilidades que las formas estables. Los solvatos de drogas sólidas, p. ej., los hidratos, tienen estructuras cristalinas diferentes y solubilidades o más altas o más bajas que las formas anhidras. El monohidrato de teofilina es menos soluble que la forma anhidra, mientras que el succinilsulfafazol es menos soluble que su solvato con 1-pentanol. La molida y pulverización de cristales orgánicos puede producir proporciones importantes de material amorfo o cristalino tenso, más soluble que el material cristalino original.¹⁸

Purificación de hidrosoles por diálisis y ultrafiltración

Muchos hidrosoles contienen impurezas de bajo peso molecular solubles en agua. Las dispersiones inorgánicas con frecuencia contienen sales formadas por la reacción que ha producido la fase dispersa. Las sales son especialmente objetables en el caso de las dispersiones hidrofóbicas debido a que tienden a coagularlas. Las soluciones de proteínas contienen frecuentemente sales añadidas como parte del procedimiento de separación. La sangre de pacientes con insuficiencia renal contiene concentraciones excesivas de urea y otros metabolitos de bajo peso molecular, además de sales. Estas impurezas disueltas, de bajo peso molecular, son eliminadas de las dispersiones coloidales por medio de membranas con abertura de poro menores que las partículas coloidales.

Membranas. Los papeles de filtro convencionales son permeables a las partículas coloidales así como a las moléculas pequeñas. Entre las primeras membranas capaces de retener partículas coloidales pero que son permeables a pequeñas moléculas de solutos, se encontraban las de vejiga de cerdo y pergamino. La mayoría de las membranas que se usan en la actualidad son de celulosa, nitrato de celulosa preparado con colodión, acetato de celulosa o polímeros sintéticos, y se encuentran en una gran variedad de tamaños, formas, calibres y diámetros de poro. La membrana de celulosa es la más usada. Está constituida por láminas o tubos de celulosa fabricados por extrusión de soluciones de xantato de celulosa (viscosas) a través de ranuras o anillos en un baño de bisul-

ca. Para evitar la floculación, a veces se añaden azúcares durante, o inmediatamente después del proceso, de dispersión (véase más adelante). Por ejemplo, puede usarse lecitina para estabilizar las emulsiones de aceite de soja.

La *peptización* es el segundo método para preparar dispersiones coloidales. El término, creado por Graham, designa la división de agregados o partículas secundarias en agregados más pequeños o en partículas primarias del rango de tamaño coloidal. Las partículas que no están formadas por otras más pequeñas se denominan "primarias". La peptización, que es sinónimo de *dehiscencia*, puede llevarse a cabo por remoción de agentes floculantes, por lo general electrolitos, o por el añadido de agentes defloculantes o peptizantes, por lo común tensioactivos, polímeros solubles en agua o iones que se adsorben en la superficie de las partículas.¹⁸

Los mecanismos de los ejemplos que se citan a continuación se explican en las secciones siguientes. Cuando se añade catión activado a agua, bajo agitación, los granos agregados se dividen sólo en forma incompleta, y la suspensión resultante es gris y translúcida. El agregado de 0.1% o menos de lauril sulfato de sodio u octilfenol 9 desintegra los granos en partículas finamente dispersas, que forman una dispersión de color negro intenso y opaca. El hidróxido férrico o de aluminio recién precipitado con amoníaco puede ser peptizado con pequeñas cantidades de ácidos que reducen el pH por debajo de los puntos isoeléctricos de los hidróxidos (véase más adelante). Aun el lavado del precipitado gelatinoso de $Al(OH)_3$ con agua tiende a peptizarlo. Por lo tanto, en análisis cuantitativo, el precipitado se lava con soluciones diluidas de sales de amonio, que actúan como agentes floculantes, y no con agua.

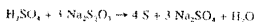
Métodos de condensación. La preparación de hidrosoles o agregación. El azufre es insoluble en agua, pero es algo soluble en alcohol. Cuando se mezcla una solución alcohólica de azufre con agua, se obtiene una dispersión coloidal blanco azulado. En ausencia de agentes estabilizadores añadidos, las partículas tienden a aglomerarse y precipitar. Esta técnica de disolver el material en un solvente miscible con agua, como alcohol o acetona, y producir un hidrosol por precipitación con agua, es aplicable a muchos compuestos orgánicos y ha sido usada para preparar hidrosoles de resinas naturales como la masilla, del ácido esteárico y de polímeros (los denominados pseudosoles).

Para el azufre, otro método físico menos común es introducir una corriente de vapor de azufre en el agua. La condensación produce partículas coloidales. Alternativamente, el polvo muy fino, producido por condensación de vapor de azufre sobre superficies sólidas frías (azufre sublimado o flores de azufre) puede dispersarse en agua por el agregado de un tensioactivo apropiado, para producir un hidrosol.

Los métodos químicos incluyen la reacción entre el sulfuro de hidrógeno y el dióxido de azufre, por ejemplo, haciendo burbujear H_2S en una solución acuosa de SO_2 .

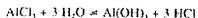


La misma reacción tiene lugar cuando soluciones acuosas que contienen sulfuro y sulfuro de sodio se acidifican con un exceso de ácido sulfúrico o clorhídrico. Otra reacción es la descomposición del tiocianato de sodio por el ácido sulfúrico, usando soluciones ya sea muy diluidas o muy concentradas, para obtener azufre en dispersión coloidal:



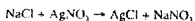
Ambas reacciones también producen ácido pentaténico, $H_2S_2O_5$, como subproducto. La adsorción preferencial del amoní pentaténico a la superficie de las partículas de azufre les confiere una carga eléctrica negativa, lo que estabiliza el sol (véase más adelante).^{18,19} Cuando el azufre en polvo se hierve en una suspensión de cal, se disuelve con formación de pentasulfuro y tiosulfato de calcio. La acidificación posterior produce la "leche de azufre" coloidal, que por lavado y secado da el *Azufre Precipitado USP* (véase cap. 39).

Soles de hidróxido férrico, de aluminio, crómico, estánico y de uranio o de sus óxidos hidratados se producen por hidrólisis de los correspondientes cloruros o nitratos.



La hidrólisis se favorece haciendo hervir la solución o añadiendo una base para neutralizar el ácido formado.¹⁹

Las descomposiciones dobles que producen sales insolubles pueden dar origen a dispersiones coloidales. Un ejemplo es el cloruro de plata:



Compare también la preparación de Agua Blanca, que contiene sulfuro de cinc y azufre precipitados (cap. 77). La reducción de sales de oro, plata, cobre, mercurio, platino, rodio y paladio con formaldehído, hidrazina, hidroxilamina, hidroquinona o cloruro estannoso produce hidrosoles de estos metales, los cuales son fuertemente coloreados, por ejemplo rojo o azul.^{12,25}

Coloides radiactivos. Las dispersiones coloidales que contienen isótopos radiactivos están encontrando aplicaciones de diagnóstico y terapéutica cada vez mayores en medicina nuclear. Los coloides radiactivos que se acumulan en los tumores y lesiones, o en los émbolos, indicando así su localización y tamaño, pueden emplearse como auxiliares de diagnóstico. Aquellos con un tamaño de partícula de alrede-

dor de 300 Å, inyectados por vía intravenosa, se localizan principalmente en el sistema reticuloendotelial del hígado, el bazo y otros órganos, y se utilizan en el diagnóstico por imágenes radiológicas. La radiación emitida por los coloides se visualiza por medio de dispositivos estáticos o de rastreo que muestran la localización, tamaño y forma del órgano investigado, así como cualquier tumor que pueda estar en su interior. Los radiocoloides son útiles en la radioterapia anticancerosa debido a su baja solubilidad, características de radiación y capacidad para acumularse y permanecer localizados en ciertos órganos blancos o tumores.¹²

El oro coloidal. En 198 se obtiene por reducción de una solución de cloruro de oro ($HAuCl_4$) ya sea por tratamiento con ácido ascórbico o por calentamiento con una solución alcalina de glucosa. Se añade gelatina como colorante protector (véase más adelante). El tamaño de las partículas varía entre 5 a 50 nm, con una media de 30 nm. El color del sol es rojo cereza a la luz transmitida. Los soles violetas o azules contienen partículas excesivamente grandes y deben ser descartados. El oro coloidal se utiliza como auxiliar de diagnóstico y terapéutica (véase cap. 51). La vida media del ^{198}Au es de 2.7 días.

El *colóide de sulfuro de tecnecio 99m* se prepara por reducción de pertecnato de sodio ^{99m}Tc con tiosulfato de sodio. El producto, una mezcla de sulfuro de tecnecio y azufre de partículas de tamaño coloidal, se estabiliza con gelatina. Se utiliza principalmente en exploración de hígado, bazo y huesos. Su vida media es de 6.0 horas.

Las *microesferas* de gelatina o de albúmina sérica humana se pueden preparar en un rango de tamaño de partículas bastante estrecho, desde 100-200 Å a 45-55 µm. Una variedad de radionúclidos emisores β y γ , como ^{125}I , ^{99m}Tc , ^{113m}In o ^{51}Cr pueden incorporarse para marcar las microesferas. Estos productos se han utilizado en exploración de corazón, cerebro, tracto urogenital y gastrointestinal, hígado y en estudios de perfusión e inhalación pulmonar.¹²

Para una discusión en profundidad de los radiósotopos, consultar los capítulos 25 y 51.

Los compuestos orgánicos que son bases débiles, como los alcaloides, son en general mucho más solubles a valores bajos de pH, donde se ionizan, que a valores mayores de pH donde se encuentran como bases libres. Aumentando el pH de sus soluciones acuosas por encima de su pKa puede producirse la precipitación de la base libre. Los compuestos orgánicos que son ácidos débiles, como los barbitúricos, son por lo común mucho más solubles a valores de pH más altos, donde se ionizan, que a valores menores de pH donde se encuentran en forma de ácidos no ionizados. Bajando el pH de sus soluciones bien por debajo de su pKa se puede provocar la precipitación del ácido no ionizado. Dependiendo de la sobresaturación de los ácidos o bases no ionizados y de la presencia de agentes estabilizantes, las dispersiones resultantes pueden encontrarse dentro del límite coloidal.

Química de la formación de partículas. Cuando la disolución de un compuesto en agua se sobrepasa, la solución se hace sobresaturada y el compuesto puede precipitar o cristalizar. La *velocidad* de precipitación, el tamaño de las partículas (coloidales o gruesas) y la uniformidad en el tamaño de las partículas o la distribución de éstas (distribución estrecha y partículas casi monodispersas u homodispersas, o una distribución amplia y partículas polidispersas o heterodispersas) dependen de dos procesos sucesivos y prácticamente independientes, la *nucleación* y el *crecimiento* de los núcleos.

Cuando una solución de una sal o de sacarosa se superenfía, o cuando una reacción química produce una sal en una concentración que excede a su producto de disolución, la separación del exceso de sólido de la solución sobresaturada dista mucho de ser instantánea. Los grupos de iones o moléculas denominados núcleos deben sobrepasar un tamaño crítico antes de que se hagan estables y capaces de crecer formando cristales de tamaño coloidal. Estas partículas embrionarias tienen una superficie mucho mayor para un peso dado de material que los cristales grandes y estables, lo que da como resultado energía libre de superficie y solubilidad mayores.

La formación de núcleos depende de la *sobresaturación relativa*. Si C es la concentración real del soluto antes de que se inicie la cristalización y C_s es su límite de disolución, $C - C_s$ es la sobresaturación y $(C - C_s)/C_s$ es la sobresaturación relativa. Von Weimann reconoció que la tasa o velocidad de nucleación (número de núcleos formados por litro por segundo) es proporcional a la sobresaturación relativa. La nucleación se observa raramente a sobresaturaciones relativas por debajo de 3. El principio anterior se refiere a la nucleación homogénea, en la cual los núcleos son grupos de la misma composición química que la fase cristalizante. Si la solución contiene impurezas sólidas, como partículas de polvo en suspensión, éstas pueden actuar como núcleos o centros de cristalización (nucleación heterogénea).

Una vez formados los núcleos, comienza el segundo proceso, la *cristalización*. Los núcleos crecen por el agregado de iones o moléculas de la solución que forman partículas coloidales o más gruesas hasta que se equilibra la sobresaturación, es decir hasta que $C = C_s$. La velocidad de cristalización o crecimiento de los núcleos es proporcional a la sobresaturación. La ecuación correspondiente,

$$\frac{dm}{dt} = \frac{A_p D}{\delta} (C - C_s)$$

es similar a la ecuación de Noyes-Whitney que rige la disolución de partículas (véase cap. 34), excepto porque $C < C_s$ para el último proceso, lo que hace que dm/dt sea negativa. En ambas ecuaciones, m es la masa que cristaliza en tiempo t , D es el coeficiente de difusión de las moléculas o iones del soluto, δ es la

hydrogen chloride gas upon heating or under reduced pressure (lyophilization). Although hydrochloride is commonly used for salt formation, other salts may be better alternatives in the long run.

C. Salt Preparation

Salts can be produced on a small scale using a variety of methods. Selected methods are described below.

1. Salt Formation from Free Acid/Base

In salt formation from free acid or base, the free acid/base of the drug substance is combined with the base/acid containing the desired counterion in specific molar ratios in a suitable solvent system. There must be adequate solubility of each reactant in the solvent system chosen. The product can be isolated in different ways, often simply by evaporation of the solvent.

2. Salt Formation by Salt Exchange

For salt formation by salt exchange, the salt of the drug substance is combined with a salt containing the desired counterion in specific molar ratios in a suitable solvent system. As described above, there must be adequate solubility of each reactant in the solvent system. If the desired salt of the drug substance is less soluble than the starting materials, it will precipitate out and can be isolated by filtration. If no precipitate is obtained, other isolation methods can be employed. A method that was described for iodide salts (19) involved precipitation of the unwanted counterion first. In this case silver salts were used for the counterions (silver sulfate, silver *ortho*-phosphate, silver lactate) and a silver iodide precipitate was isolated first by filtration. The desired salt of the drug substance was then precipitated from the filtrate by addition of an antisolvent.

3. Other Reported Methods

Variations of the traditional methods for salt preparation described above have been reported. To produce the hydrochloride and hydrobromide salts of the anes-

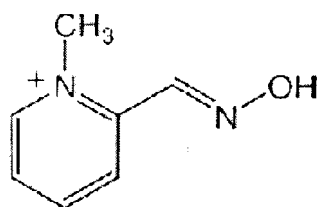


Fig. 15 The structure of *N*-methyl pyridinium-2-aldoxime.

Anions—inorganic	Cations—organic	Cations—inorganic
Bisulfate ^a		
Bromide	Benethamine (<i>N</i> -benzylphenethylamine) ^a	Aluminum
Chloride	Benzathine (<i>N,N'</i> -dibenzylethylenediamine)	Barium ^a
Hydrobromide/dihydrobromide	Chloroprocaine	Bismuth
Hydrochloride/dihydrochloride	Chloline	Calcium
Hydrofluoride ^a	Clemizole (1- <i>p</i> -chlorobenzyl-2-pyrrolidin-1'-ylmethylbenzimidazole) ^a	Lithium
Hydroiodide ^a	Diethanolamine	Magnesium
Iodide	Diethylamine ^a	Potassium
Nitrate/dinitrate	Ethylenediamine	Sodium
Persulfate ^a	Meglumine (N-methylglucamine)	Zinc
Phosphate/diphosphate	<i>N,N'</i> -dibenzylethylenediamine	
Sulfate/disulfate/hemisulfate	Piperazine ^a	
	Procaine	
	Tromethamine (tris(hydroxymethyl)amino-methane)	

^aDrugs containing these counterions approved in other countries.

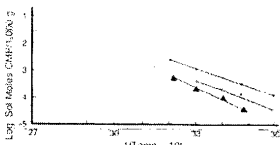


Fig. 83-15. Diagrama tipo van't Hoff para los polímeros A, B y C del palmitato de clorhidrato. Claves: polímeros A, B, C.

de droga se determina periódicamente mediante el análisis del líquido sobrenadante. El equilibrio no se logra hasta que se obtenga el mismo resultado en por lo menos dos muestras seguidas. La experiencia con las determinaciones de la solubilidad indicaría que el equilibrio generalmente se obtiene después de agitar el recipiente durante aproximadamente 24 horas. Las determinaciones de solubilidad pueden conducirse a diversas temperaturas, dado que los productos farmacéuticos resultantes en última instancia estarán sujetos a amplias variaciones de la temperatura.

Si la solubilidad de la droga es menor que la concentración necesaria para la dosis recomendada deben adoptarse medidas para aumentar su solubilidad. El enfoque adoptado generalmente dependerá de la naturaleza química de la droga y del tipo de producto deseado. Si la droga es ácida o básica su solubilidad puede ser afectada por el pH. Mediante la aplicación de la Ley de Acción de Masas es posible predecir la solubilidad de las drogas ácidas y básicas débiles en función del pH con un grado considerable de precisión utilizando las siguientes ecuaciones para las drogas ácidas y básicas débiles:

$$S_a = K_a \left(1 + \frac{K_a}{[H^+]} \right) \quad S_b = K_b \left(1 + \frac{[H^+]}{K_b} \right) \quad (7)$$

Ácido débil Base débil

Existen muchas drogas para las cuales el ajuste de pH no representa un medio apropiado para lograr la solución. Las drogas muy débilmente ácidas o básicas pueden requerir un pH que se encuentre por fuera del espectro fisiológico tolerable aceptado lo que suele provocar problemas de estabilidad con los componentes de la formulación. Por ejemplo, un indol experimental se asoció con una solubilidad de equilibrio a un pH 1.2 de aproximadamente 50 mg/mL. Sin embargo, cuando el pH de este sistema se aumentó a 2, la solubilidad disminuyó a menos de 0.1 mg/mL. En casos como éste, o con no electrolitos, es necesario recurrir a otros medios para lograr una mejor solubilidad.

Se utilizaron sistemas de codisolventes con eficiencia considerable para lograr solubilidad en el ca-

so de drogas poco solubles en estudio. En este aspecto se obtuvieron resultados ampliamente exitosos con propilenglicol, glicerina, sorbitol y polietilenglicoles. Estas sustancias resultaron muy útiles y por lo general aceptables para mejorar la solubilidad. En un artículo de revisión publicado por Spiegel y Noseworthy se citaron otros solventes, tales como el glicérol, el metil, el clorofuro, el carbonato de etilo, el lactato de etilo y la dimetilacetamida⁴ sin embargo, cabe señalar que, salvo la posible excepción de la dimetilacetamida, estos solventes no fueron utilizados en productos orales y su aceptabilidad es dudosa. La cantidad de excipientes disponibles para mejorar la solubilidad es limitada, pero la frecuencia de su uso es relativamente elevada. La solubilización de una nueva droga puede aumentar su disponibilidad. Por ejemplo, la administración de un triacetonolol en una solución al 0.02% se asoció con una respuesta de actividad antiviral equivalente a la de una suspensión al 2.5%. La información obtenida en una fase temprana de la etapa de preformulación puede conducir a una mejoría del régimen posológico y permitir una estimación más precisa de la dosis efectiva.

Los codisolventes generalmente cumplen un doble propósito en numerosos productos farmacéuticos líquidos. Estas sustancias no solamente favorecen la solubilidad de la droga sino que también aumentan la solubilidad de los componentes agregados al producto para mejorar el sabor. En condiciones ideales, cuando se determina la proporción adecuada de codisolventes para lograr la concentración deseada se recomienda efectivizar la solución en la concentración deseada y luego colocarla a una temperatura de 5°C hasta que alcance el equilibrio. Si en estas condiciones se produce la precipitación puede ser necesario alterar la proporción de codisolventes.

Se generalizó el uso de surfactantes de diversos tipos (no iónicos, catiónicos o aniónicos) como agentes solubilizantes para sustancias medicinales (véase el capítulo 19 para ejemplos de usos específicos). La figura 83-16 ilustra el efecto del Trítón WR-1339 en la solubilización de diversos esteroides.⁵ En la figura 83-17 se observan los efectos de un surfactante aniónico, un surfactante catiónico y un surfactante no iónico sobre la solubilidad de un compuesto antiangiósico evaluado para posibles ensayos clínicos. Estos datos pueden guiar a los investigadores en la selección de agentes solubilizantes para su uso en preparaciones a estudiar en seres humanos, pero debe subrayarse que la aceptabilidad de un agente solubilizante dado depende también de otros factores que determinan su idoneidad para el uso previsto. Por ejemplo, se sabe que los surfactantes interactúan con algunos conservadores y en consecuencia reducen la acción preservadora; por este motivo, el científico que hace la preformulación invariablemente debe recomendar algún tipo de prueba biológica para demostrar que la actividad de la droga en estudio no disminuye cuando se la solubiliza con un surfactante.

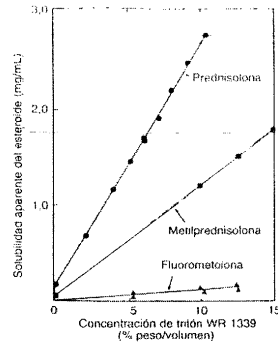


Fig. 83-16. Efecto de concentraciones variables de trítón WR-1339 en agua sobre la solubilidad de algunos esteroides antiinflamatorios.⁵

En ocasiones puede recurrirse a los fenómenos de complejación para mejorar las características de solubilidad. Sin embargo, el grado de asociación y la magnitud de aumento de la solubilidad generalmente no son adecuados para su uso en productos farmacéuticos. Además, varios agentes formadores de complejos ejercen actividad fisiológica. El ejemplo más notable de la utilidad de los complejos para incrementar la solubilidad es el complejo PVP-yodo. A veces puede recurrirse a la hidrotropía para incrementar la solubilidad. En repetidas ocasiones se utilizaron con éxito altas concentraciones de urea, salicilatos y xantinas. También en estos casos el aumento de la solubilidad normalmente observado no es adecuado para su uso en productos farmacéuticos.

Formación de sales

Los agentes formadores de sales a menudo son seleccionados en forma empírica por el químico farmacéutico, principalmente sobre la base del costo de las materias primas, la facilidad de recrystalización y el rendimiento porcentual. Lamentablemente, no se cuenta con un método confiable para predecir la influencia de una especie de sal particular sobre el comportamiento del compuesto original en las formas farmacéuticas. Además, aun cuando se hayan preparado muchas sales del compuesto básico, no se cuenta con técnicas de selección efectivas que faciliten la tarea del farmacéutico de selección de una sal. Las principales consideraciones que afectan la selec-

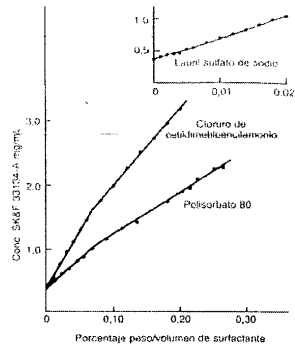


Fig. 83-17. Efecto de la concentración de surfactante sobre la solubilidad del SRX-33-134-A.

ción de una sal son la estabilidad física y química, la higroscopicidad, el grado de flujo y la solubilidad.

La cantidad de formas salinas disponibles para el químico es amplia. El cuadro 83-2 enumera los cationes y los aniones presentes en las sales de productos farmacéuticos aprobados por la FDA y disponibles en el mercado.¹⁰ Los clorhidratos monopróticos representaron la elección más frecuente entre los radicales formadores de sales aniónicas disponibles, mientras que el catión predominante fue el sodio. Durante la evaluación de preformulación es sumamente importante establecer que la forma de sal seleccionada posea propiedades que minimicen los problemas durante el desarrollo de las formas farmacéuticas. Dado que los estudios de toxicidad por lo general comienzan poco tiempo después de que un compuesto haya sido designado para nuevos estudios en el ser humano, es importante que la forma de sal elegida haya sido debidamente evaluada para establecer si sus propiedades son las adecuadas.

→ Dado que la estabilidad física y química son esenciales para cualquier producto farmacéutico, es imprescindible que el preformulador evalúe ambos parámetros. La determinación sistemática de la estabilidad térmica, de la estabilidad de la solución (en presencia de diversos valores de pH) y la sensibilidad a la luz de la droga proporcionan datos muy importantes para la selección del derivado más apropiado. Los estudios por lo general comienzan en una fase temprana para identificar problemas potenciales. Las muestras de las sales en cuestión por lo general se evalúan en condi-

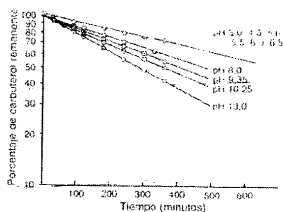


Fig. 83-18. Efecto de pH sobre la degradación de carbuterol a 85°C ($pH = 0.5$).

estabilidad de conservación de nuevos productos farmacológicos potenciales.

La velocidad de hidrólisis puede estar afectada por la temperatura y por la concentración de iones hidrógeno o hidroxilo cuando el proceso de hidrólisis depende del pH. La figura 83-18 muestra el comportamiento de pseudoprimer orden en función de pH para el carbuterol en solución acuosa a una concentración iónica constante a 85°C. El efecto de la temperatura se ilustra en la figura 83-19 para el carbuterol a pH 4 y 10, respectivamente.¹³ En el caso de los sólidos, la cantidad de humedad presente es mínima. Cuando se considera una droga que sufre una degradación hidrolítica se planifican estudios para establecer las condiciones de pH y la concentración de buffer asociadas con una mínima descomposición. A veces una droga puede tolerar un amplio rango de ajuste de pH mientras que otras veces el margen de tolerancia es estrecho. Por ejemplo, se observó que el CI-988, un dipeptido antagonista de los receptores de colecistoquinina B, demostró un máximo grado de estabilidad entre los valores de pH 6 y 6.5. En la figura 83-20 se ilustra el perfil de estabilidad de la droga según el pH, el cual demostró ser independiente de la forma salina.¹⁴ Este perfil se describe por dos vías de reacción: la degradación espontánea o catalizada por el agua de la forma no ionizada y la degradación específica catalizada por bases de la forma ionizada. La lactamización de la gabapentina se asoció con un perfil de la variación de pH de estabilidad similar, como lo ilustra la figura 83-21.¹⁵ En una solución acuosa, la gabapentina experimenta una amonólisis intramolecular que produce un producto láctámico ciclizado y estable dentro de un rango de pH que oscila entre 1.4 y 11.1, con un grado máximo de estabilidad a pH 6. El perfil de variación de pH independiente de los buffer se describió por dos vías de reacción: una lactamización específica de la especie sin carga catalizada por un ácido y una lactamización específica de la especie sin carga catalizada por una base. Otra droga, el carbuterol, hidrolizado mediante un proceso in-

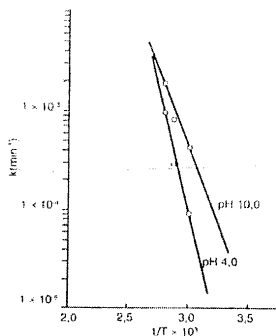


Fig. 83-19. Gráfico de tipo Arrhenius que representa la dependencia de la temperatura de la hidrólisis del carbuterol a pH 4 y 10.

tramolecular, demostró una máxima estabilidad dentro de un amplio rango de pH. Aun cuando estos compuestos se asociaron con un amplio rango de pH para una estabilidad óptima en solución acuosa, no fue posible formularlos y lograr productos con vidas útiles satisfactorias sin el uso de sistemas de codisolventes satisfactorios sin el uso de sistemas de almacenamiento especiales o ambos factores. La amortiguación de soluciones acuosas con la finalidad de obtener un pH para la estabilidad óptima puede generar problemas de estabilidad. La estabilidad a veces es afectada por la concentración del buffer; por ejemplo, se demostró que la estabilidad del carbuterol era afectada por la concentración de buffer fosfato.

Otra forma en la que el científico de preformulación puede contrarrestar una inestabilidad debido a la hidrólisis consiste en recomendar la preparación de una forma de sal insoluble o preparar una forma farmacéutica sólida. La clorotiazida insoluble es estable en suspensiones acuosas neutras, pero las soluciones de la sal de sodio a un pH relativamente elevado se descomponen rápidamente. A menudo, el reemplazo del agua con algún otro solvente, por ejemplo, alcohol o los solventes polihidroxílicos, reduce la velocidad de degradación hidrolítica en algunos sistemas. Las suspensiones de ácido acetilsalicílico con altas concentraciones de sorbitol mejoraron la estabilidad. La ampicilina también demostró ser más estable cuando se aumentó la concentración de alcohol. La formación de complejos moleculares con ésteres amfóteros reduce en gran medida la velocidad de degradación hidrolítica.

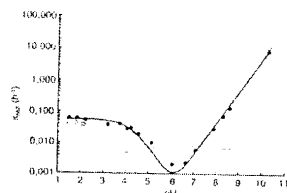


Fig. 83-20. Perfil de la variación de pH para la degradación de CI-988 meglumina ($pH = 0.5$) a 85°C y $pH = 0.5M$ (con NaCl). La línea representa el perfil teórico derivado de la regresión no lineal de cuadrados mínimos de los datos experimentales ($n = 10$).

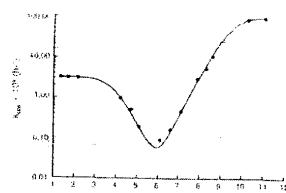


Fig. 83-21. Perfil de la variación de pH para la lactamización de la gabapentina a 80°C y $pH = 0.5M$ (con NaCl). La línea representa el perfil teórico derivado de la regresión no lineal de cuadrados mínimos de los datos experimentales ($n = 10$).

También se demostró que la estabilidad de algunos compuestos puede variar según existan en el estado micelar o no micelar. Por ejemplo, existe una diferencia entre la estabilidad química de la penicilina en el estado micelar y la observada en el estado monomérico.

Oxidación. La degeneración oxidativa es tan importante como la hidrólisis en la evaluación preliminar de la estabilidad de nuevas drogas. Deben iniciarse estudios para establecer la vía oxidativa a los efectos de luego adoptarse medidas para determinar cuáles son los aditivos capaces de minimizar la degradación. La degradación oxidativa es un proceso común a muchas drogas. El ácido ascórbico, la adrenalina, la vitamina A, la clorpromazina, el isoproterenol, la morfina, el resorcinol, y las grasas y los aceites insaturados están sujetos a la degradación oxidativa. La reacción oxidativa depende de varios factores, tales como la temperatura, la concentración de oxígeno en el líquido, las impurezas presentes y la concentración del compuesto oxidable. El efecto de la temperatura sobre las soluciones generalmente es mínimo, sin embargo, en el estado seco este efecto es más pronunciado, dado que otros factores, por ejemplo, la humedad, dictan su comportamiento de estabilidad.

Inicialmente es importante establecer que tenga lugar el proceso de oxidación. Las soluciones de la droga en estudio se exponen a diversas condiciones exageradas de iluminación y tensión de oxígeno en recipientes de vidrio color ámbar y transparente. Las muestras se analizan para determinar la degradación. Una vez establecido que la vía oxidativa es el mecanismo principal de degradación se utilizan los aditivos apropiados para determinar el efecto que puedan ejercer sobre la estabilidad. A veces el pH es un factor crítico, dado que una gran cantidad de procesos de oxidación-reducción dependen de la concentración de iones hidrógeno o hidroxilo. La luz generalmente acelera el proceso de degradación, por lo que la conservación de los productos en recipientes oscuros es una medida importante para preservar la estabilidad.

Las alteraciones fotoquímicas muchas veces se relacionan con la formación de otros compuestos o radicales libres que actúan para propagar la descomposición una vez instaurada. Puede producirse una autooxidación en ausencia de luz cuando materiales susceptibles, tales como las grasas y los aceites, se almacenan en presencia de aire. La autooxidación de los compuestos fenólicos reviste especial importancia, ya que ciertas sustancias, como la adrenalina y el isoproterenol, se degradan de esta manera. Los iones de metales pesados, por ejemplo, iones de cobre y hierro, aceleran la oxidación del ácido ascórbico y las fenotiazinas. Con frecuencia, una cantidad ínfima de estos iones, presentes en la forma de impurezas, puede ser suficiente para aumentar la velocidad de descomposición. Este problema puede revestir importancia, porque los llamados componentes inertes pueden estar contaminados con metales pesados.

La concentración de oxígeno en solución es un factor determinante en muchos casos y a menudo depende de la temperatura de almacenamiento o del solvente empleado. El oxígeno es más soluble en el agua a temperaturas bajas, de manera que las reacciones dependientes del oxígeno a veces pueden desarrollarse con mayor rapidez a bajas temperaturas. El ácido ascórbico es más estable en propilenglicol al 90% o en Jarabe USP que en el agua, presumiblemente debido a la menor concentración de oxígeno en estos vehículos. La degradación oxidativa es un proceso extremadamente complejo, dado que la velocidad global depende de varios factores. Las preparaciones sensibles a la oxidación a veces se estabilizan mediante el agregado de aditivos apropiados. Con ese objetivo se utilizó con éxito el lavado con nitrógeno. Se empleó una amplia variedad de agentes reductores y compuestos destinados al secuestro de metales e inhibir las reacciones en cadena para mejorar la estabilidad, pero sólo una cantidad relativamente escasa de éstos son aceptables para los productos parenterales. A menudo es necesario combinar componentes y corregir el pH para optimizar la velocidad. Se publica-

en estudios exactos de calidad y de estabilidad, son evaluativa de la producción.

El farmacéutico físico enfrenta una tarea difícil con la degradación oxidativa. Idealmente deben plantificarse las expectativas que abarcan muchas variables. La preparación de muestras en diversas concentraciones que contengan antioxi-dantes más agentes secuestradores a varios niveles de pH, y la colocación de ellas en recipientes de vidrio transparente u opaco con el agregado de nitrógeno o sin él, de esos datos limitados es esencial. Los estudios de sensibilidad a la acción de la luz con diversas formulaciones de prochlorperazina permitieron la selección de una fórmula estable. En un estudio con idoxuridina se demostró que colocar la solución acuosa en un recipiente opaco fue suficiente para proteger el producto de la degradación oxidativa.

Interacción entre la droga y el excipiente. Los estudios de interacción entre la droga y el excipiente se diseñan con el fin de determinar una lista de excipientes que pueden utilizarse de manera sistemática en las formas farmacéuticas finales. La lactosa, el sacarosa, el sulfato de calcio, el fosfato dicálcico, el estearato de aluminio y magnesio son algunos de las sustancias evaluadas rutinariamente en combinaciones. Algunas observaciones básicas con la droga o su forma salina a veces pueden determinar qué tipo de excipientes deben utilizarse. Por ejemplo, no puede pensarse en el uso de sucrosa o lactosa si la droga considerada es una amina primaria. Este sistema puede interactuar y dar lugar a la formación de un compuesto de color fácilmente detectable por un viraje de color.

Se utilizaron diversos medios para la detección de interacciones e incompatibilidades potenciales. Se recurrió a técnicas de reflectancia difusa para la detección de interacciones. Estos procedimientos se llevaron a cabo al comparar los espectros obtenidos inicialmente con aquellos obtenidos después de la conservación en condiciones exageradas. Una desviación de la absorción se interpretó como una interacción. También se recurrió a la cromatografía de capa delgada. Cuando se presentan los excipientes generalmente es recomendable colocar una mezcla de ellos en las mismas condiciones en las que fueron sometidas las muestras excipiente-droga. Este procedimiento permitirá una comparación de los cromatogramas de ambos sistemas. La presencia de nuevos productos de degradación permite determinar la fuente con mayor facilidad.

Las mezclas que contienen como mínimo dos niveles de concentración de la droga con excipientes se colocan en frascos herméticos que contengan agua al 5%. Estos recipientes se conservan en condiciones exageradas de luz y calor durante períodos temporales diversos. Las muestras resultantes se observan físicamente y se analizan mediante una técnica apropiada para obtener una determinación cualitativa. En esta etapa de evaluación de la estabilidad, consis-

te en un proceso de selección primario que puede ser conocido con exactitud la cantidad de sustancia degradada. Esta evaluación se basa en un efecto de todo o nada. El objetivo consiste en identificar los excipientes que no ejerzan ningún efecto sobre la estabilidad del componente activo.

Aun un componente del tipo de la celulosa microcristalina, a menudo considerada químicamente inerte, puede ejercer interacciones físicas con una droga capaz de afectar el comportamiento y la evolución analítica de una forma farmacéutica formulada. El CI-977, un agonista kappa-opiáceo de acción central, demostró adsorción sobre la celulosa microcristalina, la croscarmelosa y el glucolato de aluminio sódico.¹⁸ El grado de adsorción fue afectado por el pH, la fuerza iónica y la especie iónica. Los resultados mostraron que los cationes divalentes y, en menor grado, los cationes monovalentes, inhibían la adsorción a través de la reducción de la afinidad del adsorbente por el adsorbato y la capacidad adsorbtiva de aquél.

Cuando se investigan interacciones en la solución y no se observan incompatibilidades manifiestas conviene recomendar un experimento in vivo para evaluar la disponibilidad. En ocasiones pueden producirse interacciones en solución que no son detectables con los procedimientos habituales. Por ejemplo, la clindamicina demostró interactuar con los ciclamatos, los cuales interfieren con la adsorción de la droga.

Otros cambios. Las sustancias ópticamente activas pueden perder su actividad óptica, por ejemplo, a través de la racemización. Si los compuestos enantioméricos poseen distintos grados de acción fisiológica, estos cambios pueden traer como consecuencia una reducción de los efectos terapéuticos. La FDA adopta pautas generales cada vez más estrictas para el desarrollo de drogas estereoisoméricas.^{17,19} Aun cuando los pares estereoisoméricos esencialmente posean las mismas propiedades físicas (salvo por la rotación óptica) y químicas (salvo en un medio quiral), a menudo pueden diferenciarse fácilmente mediante sistemas biológicos. El desarrollo de mezclas racémicas genera preocupaciones ligadas al control de fabricación aceptable de la síntesis y las impurezas, la evaluación farmacológica y toxicológica adecuada, la caracterización apropiada del metabolismo y la distribución y la evaluación clínica adecuada. En consecuencia, la interconversión entre un isómero y otro pueden generar distintas propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación y excreción) y efectos farmacológicos o toxicológicos cuantitativamente o cualitativamente diferentes. La adrenalina demostró experimentar una racemización en diversas condiciones ácidas y básicas. Si bien es raro que estas transformaciones se pongan de manifiesto durante una evaluación de preformulación siempre debe tenerse presente esta posibilidad. La polimerización es también una posibilidad remota. El oscurecimiento de una solución de glucosa se atribuye a la polimerización de producto de degradación, el

5-hidroxiacetilglutámico. También existe la posibilidad de una isomerización, es decir, un proceso relacionado con el cambio de una estructura en otra con la misma fórmula empírica pero con diferentes propiedades en uno o varios aspectos, pero esta posibilidad también es remota. En ocasiones pueden producirse la desaminación y la desacetilación. Este tipo de modificaciones se detecta fácilmente, dado que los productos de degradación resultantes poseen propiedades completamente distintas.

Permeabilidad

La evaluación de preformulación debe incluir estudios para determinar el pasaje de moléculas de drogas a través de las membranas biológicas. Estas membranas actúan como barreras lipídicas frente a la mayoría de las drogas y permiten la absorción de sustancias liposolubles mediante la difusión pasiva. Las sustancias insolubles en lípidos atraviesan estas barreras con considerable dificultad. La teoría de la partición del pH explica la interrelación de la constante de disociación, la liposolubilidad, el pH en el sitio de absorción y las características de adsorción de las drogas a través de las membranas. Esta teoría evolucionó como resultado de una serie de investigaciones en animales de laboratorio y en seres humanos, y es la base de una gran parte de los conocimientos actuales acerca de la absorción de drogas.

Los datos derivados de los estudios fisicoquímicos básicos descritos antes pueden proporcionar al científico preformulador indicios acerca de las posibles dificultades relacionadas con la absorción. Se dispone de técnicas experimentales que pueden utilizarse para obtener una evaluación más precisa de los problemas relacionados con la absorción. Un sistema in vitro que se ha empleado con frecuencia consiste en un sistema acuoso/solvente orgánico/acuoso que posee la ventaja de su simplicidad y permite un control preciso del pH y la evaluación del espesor de la membrana y otras variables. Este sistema puede describirse matemáticamente en términos precisos. Sin embargo, la interpretación y la correlación de los datos son de valor limitado cuando se las aplica a sistemas biológicos.

Otro procedimiento in vitro, la técnica del saco invertido, es un método simple y reproducible para determinar las propiedades de absorción de las drogas. Este método se basa en la eversión de segmentos aislados de intestino delgado de rata, el llenado de estos segmentos con una solución de droga a evaluar y la determinación del pasaje de la droga a través de la membrana. Esta técnica se utilizó para medir la permeabilidad de una cantidad de drogas;¹⁹ también permite la evaluación del transporte pasivo y activo de las drogas. La desventaja del procedimiento consiste en el hecho de que la preparación es removida del animal y separada de su irrigación sanguínea normal.

La técnica in situ desarrollada por Dolan y cols.²⁰ para el estudio de la permeabilidad de la membrana contrarresta las desventajas de la técnica del saco invertido. Dado que en este método el intestino no es separado de su irrigación sanguínea, los resultados obtenidos deberían ser similares a los obtenidos en animales intactos. La desventaja de esta técnica consiste en que el procedimiento no tiene en cuenta las pérdidas de líquido de la solución por la absorción a nivel intestinal. Este problema puede resolverse agregando a la solución marcadores no absorbibles, como el rojo fenol.

Las técnicas descritas pueden proporcionar al científico preformulador indicios acerca de posibles problemas relacionados con la absorción o indicar que las dificultades para el pasaje de una droga determinada a través de las membranas biológicas será mínima o nula. Esta información, juntamente con posibles estudios en el hombre, sirve para establecer una posible correlación in vitro/in vivo para la disolución y la biodisponibilidad. Estos datos son importantes para determinar las especificaciones de control de calidad que garantizarán un comportamiento biológico reproducible en otros lotes de producto.

Proteínas y péptidos

Las proteínas y los péptidos producidos para la comercialización de la biotecnología enfrentan a los científicos preformuladores con nuevos desafíos. En general, las drogas proteicas y peptídicas se asocian con un mayor costo de producción, son más potentes y más difíciles de analizar que las drogas no proteicas y no peptídicas. Estas drogas a menudo se formulan como drogas parenterales en lugar de formas farmacéuticas orales debido a que no se absorben a nivel del tracto GI, son inestables en los líquidos GI o experimentan un metabolismo de primer paso rápido. La degradación de las proteínas y los péptidos no sólo tiene lugar mediante una reacción con uniones covalentes sino también por desnaturalización. En estos casos generalmente no es aplicable la predicción de la vida útil de almacenamiento mediante la ecuación de Arrhenius.

La degradación mediante una reacción con uniones covalentes puede asociarse con las siguientes reacciones principales: hidrólisis, transpeptidación, racemización, oxidación, formación de dicetopiperazina, intercambio disulfúrico y fotodescomposición. La hidrólisis puede tener lugar a nivel de la unión peptídica (R-NH-CO-R), pero es más estable que la unión ésterica (R-O-CO-R), salvo que el clivaje sea asistido por un grupo vecino. En consecuencia, péptidos tales como la oxitocina y el captopril son suficientemente estables para formulaciones parenterales líquidas. La transpeptidación se produce cuando los residuos aminocídicos se reciclan nuevamente sobre la cadena peptídica y el producto cíclico intermedio experimenta una hidrólisis. La racemización puede

tenes lugar en su modo de de oxidación y si la proteína la glicina se encuentran en la posición N-terminal se facilita la formación de disopiperazina. La cisteína, la metionina y el triptófano son susceptibles a la oxidación y dado que el intercambio disulfúrico depende de la concentración, con frecuencia se forman oligómeros como consecuencia de la creación de uniones disulfúricas entre las cadenas peptídicas. La fórmula de composición de los residuos de triptófano puede conducir a cambios de color y la formación de fotoproductos de mayor peso molecular.

La degradación por desnaturalización se produce cuando se altera la estructura conformacional de una proteína o un péptido. Los factores potenciales capaces de desnaturalizar una molécula consisten en la fuerza iónica, la tensión superficial o condiciones de procesamiento que sometan la molécula a fuerzas tensionales o a la adsorción. La identificación de la conformación preferida y los mecanismos que pueden alterarla es un factor esencial en la formulación de la molécula como una droga estable. Las uniones de hidrógeno actúan estabilizando la estructura conformacional y la presencia de agua promueve las uniones de hidrógeno. Por lo tanto, agentes capaces de interferir con la interacción agua-proteína, como las sales y las moléculas con cadenas laterales iónicas, pueden conducir a una inestabilidad configuracional.

El aumento de tamaño de la molécula de proteína, en comparación con el tamaño de las moléculas farmacológicas orgánicas sintéticas más tradicionales, complica los métodos analíticos convencionales y determina que cualquier método considerado sea inadecuado para la cuantificación y la caracterización completas de la proteína. Por este motivo es necesario recurrir a una variedad de métodos analíticos y los estudios de estabilidad se convierten en un ejercicio complejo y engorroso. Por lo general, la caracterización de la proteína requiere la evaluación de cada rasgo estructural o funcional de la molécula. Los ensayos de caracterización pueden incluir la determinación de la secuencia de aminoácidos, el punto isoeléctrico, el tamaño molecular y el patrón de glicosilación. La técnica más comúnmente utilizada para la determinación del peso molecular es un método electroforético, la electroforesis con gel y poliacrilamida con sulfato dodecil sódico (SDS-PAGE). También se utiliza la cromatografía de permeación con gel y la ultracentrifugación para determinar el peso molecular y la distribución de tamaño molecular. Para la cuantificación de proteínas se están utilizando con frecuencia creciente las técnicas de cromatografía por HPLC, tales como la cromatografía con fase invertida, intercambio iónico y exclusión del tamaño.

Es posible recurrir a diversos métodos para el estudio de la desnaturalización de las proteínas. Estos métodos consisten en el análisis térmico, la determinación de la concentración crítica de micelas, la determinación del punto de turbidez, la dispersión de la luz y la espectrometría fluorescente. El análisis térmico

consiste en un muestreo de calorimetría que se utiliza para medir las energías de desorción en solución y es un método adecuado para determinar el efecto de los excipientes estabilizadores sobre las proteínas en solución. También puede recurrirse a la determinación de la concentración crítica de micelas como una herramienta para estudiar la capacidad de un excipiente para estabilizar o obstaculizar las interacciones hidrofóbicas que promueven la formación de micelas. La determinación del punto de turbidez (la temperatura, durante el enfriamiento, a la que una solución deviene turbia) también se propuso como un instrumento para estudiar los efectos de los solventes o los excipientes sobre la desnaturalización. La espectrometría fluorescente puede utilizarse para medir la desnaturalización térmica mediante el uso de una sonda fluorescente cuya fluorescencia aumenta en presencia de una proteína desnaturalizada.

El último procedimiento analítico para las proteínas consiste en el bioensayo que evalúa la actividad biológica deseada. Aun cuando los bioensayos determinan la actividad biológica de la molécula, los resultados generalmente muestran grandes variaciones entre los distintos ensayos. Además, con frecuencia estos estudios no permiten establecer diferencias entre dos proteínas de actividad similar. A pesar de ello, los ensayos reguladores por lo común exigen un bioensayo como parte integral de cualquier protocolo de estabilidad.

Las proteínas y los péptidos pueden estabilizarse de diversas maneras, por lo general empleando procedimientos empíricos más que teóricos. En el caso de las formulaciones parenterales se agregan excipientes para incrementar la estabilidad. La albúmina sérica, una proteína relativamente estable, es comúnmente utilizada como agente estabilizador de péptidos y proteínas. Esta sustancia puede inhibir la adsorción superficial y actuar como un crioprotector durante la liofilización. Ciertos aminoácidos, como los ácidos glutámico o aspártico, pueden quelar metales, por ejemplo, el zinc, que puede causar agregación; sin embargo, algunos iones metálicos (p. ej., el calcio) son esenciales para la estabilidad de ciertas amilasas y proteasas. Los fosfolípidos y los ácidos grasos también son estabilizadores potenciales. Aun cuando los surfactantes ejercen un importante efecto desnaturante, estos agentes también pueden inhibir los efectos de otros factores desnaturantes.

A diferencia de lo que ocurre con las drogas no proteicas, un medio acuoso diluido puede no ser favorable para las proteínas. En consecuencia debe intentarse crear un medio ambiente similar al hábitat natural de la proteína específica. Este medio deberá contener una abundante cantidad de proteínas y carbohidratos, una baja cantidad de oxígeno y un alto grado de agua inmóvil. Sin embargo, a medida que se definen con mayor precisión las metodologías para el estudio de la desnaturalización y la degradación, será posible limitar en forma selectiva la cantidad de excipientes requeridos para estabilizar una preparación dada.

Componentes de la formulación

Aunque la evaluación preliminar de los excipientes comúnmente empleados con las nuevas drogas se convirtió en un procedimiento de rutina en los estudios de preformulación, en ocasiones surgen problemas debido a la interacción con aditivos diversos, como los conservadores, estabilizadores, colorantes y, posiblemente, agentes aromáticos. Se justifica una discusión de algunos inconvenientes observados para alertar a los formuladores de la importancia de posibles interacciones siempre que se agregue otro componente a una formulación.

Conservadores. Siempre que se prepare una forma farmacéutica líquida o semisólida es necesario incluir un conservador. Durante muchos años se utilizó el benzoato de sodio, el ácido sórbico y los ésteres metílicos y propílicos del ácido *p*-hidroxibenzoico (parabenos) como conservadores. Algunos investigadores observaron que los parabenos se inactivan en presencia de diversos agentes tensioactivos y gomas vegetales. Esta pérdida de la actividad podría deberse a la formación de complejos entre el conservador y el surfactante. Se utilizó una técnica de diálisis para demostrar una interacción entre el polisorbato 80 y los parabenos. Esta observación adquiere una importancia fundamental si el nivel de conservador agregado se aproxima al umbral de actividad del conservador. Es posible que el efecto conservador deseado no se logre a menos que se agregue un exceso de conservador que compense la parte que forma complejos. También se demostró la formación de complejos moleculares cuando los parabenos se mezclan con polietilenglicol, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina. El grado de fijación fue menor que el observado con el polisorbato 80. El ácido sórbico también interactúa con los polisorbitos, pero no interacciona con los polietilenglicoles. Los compuestos de amonio cuaternario también son fijados por el polisorbato 80 y así reduce su actividad conservadora. El alcohol bencilo también fue adsorbido por ciertos tipos de tapones de goma. Estudios ulteriores demostraron que la goma butílica no interacciona con el alcohol bencilo.

Antioxidantes. Durante la evaluación de la preformulación de compuestos sensibles a la oxidación, a menudo se prueban varios niveles de concentraciones de antioxidante agregados a sistemas acuosos a fin de establecer la eficacia relativa de los antioxidantes. El bisulfito de sodio y el ácido ascórbico son dos agentes antioxidantes utilizados con mucha frecuencia en los sistemas farmacéuticos. El bisulfito de sodio da lugar a la formación de una sal hidrosoluble e incolora cuando se oxida. Esta sal se une a las dobles ligaduras, reacciona con los aldehídos y ciertas cetonas, y contribuye a las reacciones de clivaje del bisulfito. Muchas de las reacciones observadas con el bisulfito son irreversibles, y los ácidos sulfónicos resultantes a menudo son biológicamente inactivos. La adrenalina demostró interactuar con el bisulfito para dar lugar a la formación de un producto de adición

bisulfito. Otras drogas simpatomiméticas, sobre todo los derivados del alcohol *orto* para, hidroxybenzofenona, también reaccionan en forma similar con el bisulfito. El alcohol *meta* hidroxil en cambio no reacciona con el bisulfito. A veces estas interacciones son reversibles, como ocurre con las moléculas de adrenergicoteroides.

El ácido ascórbico es menos reactivo. Sin embargo, cuando esta droga se combina con compuestos que poseen un nucleófilo primario se observa una tendencia a la interacción con formación de una base Schiff intensamente coloreada. Debe tenerse presente esta posibilidad en la selección del antioxidante apropiado.

Agentes suspensores. En ocasiones será necesario considerar el uso de un agente suspensor para formular algunas preparaciones de suspensión preliminares para la evaluación de la estabilidad antes de comenzar las pruebas de toxicidad. El farmacéutico físico deberá tener presente la posibilidad de que estos aditivos reaccionen con la droga en estudio. Los compuestos hidrosolubles aniónicos, como la carboximetilcelulosa sódica, el ácido alginico, la caragenina (musgo de Irlanda) y otros hidrocoloides, si bien por lo general se consideran sustancias inertes, a menudo interaccionan con las drogas en solución. La carboximetilcelulosa y la caragenina forman complejos, a tal vez sales, con numerosos agentes medicinales, como la procaina, la clorpromazina, el benadril, la quinina, la clorfeniramina, la neomicina y la kanamicina. En algunos casos la formación del complejo confirió una mejor estabilidad al sistema. Si se sospecha este problema es necesario realizar estudios adecuados para garantizar la ausencia de interacciones en el sistema evaluado.

Colorantes. Si bien las pruebas de preformulación generalmente se llevan a cabo mucho antes de considerar la coloración de las formas farmacéuticas, este aspecto del proceso no debe ser ignorado. Los colorantes son sustancias químicas y contienen sitios reactivos capaces de generar incompatibilidades. Diversos estudios demostraron que los colorantes certificados reaccionan con las drogas. Ciertos azúcares, como la dextrosa, la lactosa y la sucrosa, demostraron incrementar el índice de decoloración del FD&C Azul #2. También se formaron complejos insolubles cuando se combinaron compuestos de amonio cuaternario con el FD&C Azul #1.

Resumen

La evaluación de preformulación de nuevas drogas se convirtió en una parte integrante del proceso de desarrollo. El conocimiento acabado de las propiedades fisicoquímicas de la nueva droga en estudio proporciona al farmacéutico encargado del desarrollo, los datos esenciales para la creación de formas farmacéuticas estables y eficaces. Muchos de los problemas comentados y de las soluciones propuestas en