

CAVEI TER

ABOGA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

EDIFICIO
CARRERA 4
BOGOTÁ 8, C



No. 04-111108-00007-0000

Fecha: 2010-01-20 16:40:11 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 4

3611
3650
4814
3660

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

Señora Directora
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 379
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 04.111.108
Asunto : Solicitud de Patente para **NUEVA SAL DE
PERINDORPIL Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE
LA CONTIENEN.**
Solicitante : **LES LABORATOIRES SERVIER**
Fecha de solicitud: Noviembre 4 de 2004.

1. Yo, Luz Clemencia de PAÉZ, obrando como apoderada del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al Oficio No. 10568 notificado por fijación en lista del 11 de septiembre de 2009. Mediante memorial radicado el 7 de diciembre de 2009 solicité un plazo de treinta (30) días para dar respuesta a este oficio.

2. Mediante el Oficio No. 10568 se puso en conocimiento del solicitante el informe del examen de fondo que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la siguiente manera:

3. Nivel inventivo:

Su Despacho concluye que el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 4 de la presente solicitud de patente, se ve afectado por los documentos EP0391462 (D1), EP0468929 (D2) y US4914214 (D3).

Con respecto a lo señalado por su Despacho mi representada desea señalar lo siguiente:

Inicialmente, se pone de presente a su Despacho lo que indica el Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina con respecto a la evaluación del nivel inventivo:

"La pregunta a contestar es si teniendo en cuenta el estado de la técnica en su conjunto existe alguna indicación que lleve a la persona

132
132

versada en la materia a modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema técnico, de tal forma que llegue a un resultado que estuviera incluido en el tenor de la(s) reivindicación(es)". (Negrita fuera del texto).

De esta manera, es claro que para la evaluación de nivel inventivo los documentos citados deben revelar sugerencias y enseñanzas claras para el técnico en la materia que lo lleven a obtener la presente invención y que el examen de nivel inventivo está dirigido a determinar si la invención reivindicada había sido sugerida o enseñada en el estado del arte, de acuerdo con el conocimiento de un técnico medio en la materia. Para los anteriores efectos, el Examinador al realizar el examen de nivel inventivo debe verificar las enseñanzas del arte previo sin adoptar la posición de un inventor que se preguntaría cómo solucionar el problema técnico en cuestión.

Lo anterior, por cuanto si se adopta la posición del inventor y se tiene conocimiento tanto del arte previo como de la forma como efectivamente se solucionó el problema técnico, la invención en todos los casos le resultará obvia y evidente.

Teniendo en cuenta lo anterior, mi representada considera que D1 no afecta el nivel inventivo de la presente solicitud, por las siguientes razones:

En primer lugar, resulta fundamental determinar si de acuerdo con las enseñanzas que proporcionan los documentos D1-D3, los mismos pueden ser considerados como anterioridades válidas que afecten el nivel inventivo de la patente solicitada.

A este respecto, de acuerdo con el Señor Examinador debido a que el documento D1 divulga de forma general que los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina pueden formar sales de adición con ácidos o bases y con amino ácidos como arginina y lisina, D2 señala que la falta de estabilidad de las composiciones que contienen compuestos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina se puede mejorar empleando portadores de un ácido de Lewis y que D3 revela un proceso para sintetizar perindopril, la información divulgada por dichos documentos es relevante y afecta el nivel inventivo de la presente solicitud.

Sin embargo, respetuosamente ponemos de presente que no compartimos la opinión del Señor Examinador por cuanto los documentos D1-D3 no revelan específicamente sales de arginina y/o la mejora lograda (sustento técnico) en las mismas en términos de estabilidad y biodisponibilidad del compuesto (perindopril), tal como las reveladas en la presente solicitud. En efecto, es importante resaltar que a diferencia de la presente solicitud de patente, los documentos D1 y D2 no describen el compuesto perindopril y/o sales de este compuesto y

que el documento D3 se refiere a un proceso para obtener una sal de terbutilamina de perindopril en lugar de una sal de arginina. }

A este respecto, se debe tener en cuenta que el hecho que la presente solicitud se refiere en particular a una sal de perindopril con arginina es una característica fundamental de la presente invención como quiera que es lo que demuestra que la misma resuelve el problema técnico planteado, el cual es la necesidad de proveer una nueva sal de perindopril con mayor estabilidad y biodisponibilidad y que por consiguiente no presenten los inconvenientes conocidos del compuesto perindopril en relación al almacenamiento y/o degradación. 2

De modo que, teniendo en cuenta el carácter evidentemente general de las enseñanzas de este documento, respetuosamente nos permitimos poner de presente que otorgarle el carácter de anterioridad para invenciones relacionadas con esta área de la ciencia, impediría el desarrollo de la ciencia por cuanto a nadie le interesaría continuar investigando sobre dicha materia en la medida que no sería posible obtener el privilegio de patente para un nuevo desarrollo o avance técnico al respecto.

Lo anterior es aún más claro si tenemos en cuenta la razón por la cual este tipo de enseñanzas generales no pueden ser objeto de patente de invención y es porque las mismas son demasiado generales. De esta manera, el régimen de patentes evita no solo que se otorgue patente de invención a simples enunciados que pueden llegar a constituir ciencia ficción sino que se tenga en cuenta las mismas para impedir la patentabilidad de creaciones que tengan la entidad de una invención, en la medida que no anticipan científicamente todas las características técnicas de la invención, esto es, la solución al problema técnico.

Así entonces, se pone de presente a su Despacho que a pesar que dichos documentos mencionan que es posible formar una sal de arginina y/o que la administración de arginina con una molécula inhibidora de la enzima convertidora de angiotensina mejora los resultados respecto a la respuesta terapéutica (biodisponibilidad), los mismos no enseñan o sugieren que en el caso particular en que la molécula inhibidora de la enzima convertidora de angiotensina es perindopril, su biodisponibilidad y estabilidad se vería incrementada al formar específicamente una sal de arginina en lugar de otras sales.

De tal manera que, los documentos D1-D3 no se deben considerar como anterioridades válidas capaces de afectar el nivel inventivo de la presente invención, toda vez que no enseñan o sugieren obtener una sal de arginina de perindopril y/o que ésta sal podría presentar una estabilidad y biodisponibilidad mayor en comparación con otras sales de perindopril.

En efecto, de lo anterior es claro que debido a que en las anterioridades citadas no existe ninguna indicación que lleve a una

persona versada en la materia a solucionar el problema específico planteado en la presente solicitud al emplear específicamente una sal de arginina en lugar de cualquier otra sal, y en dichos documentos no se enseña como obtener la misma, la materia divulgada en la presente solicitud se debe tener como inventiva frente a las anterioridades D1-D3 citadas por su Despacho.

Con respecto a los resultados de estabilidad divulgados en la descripción de la presente solicitud, mi representada desea aclarar a su Despacho que los mismos se realizaron de acuerdo con estándares internacionales (ICH) y que a diferencia de la sal de arginina de perindopril cuya vida media de 3 años, la vida media de la sal de terbutilamina de perindopril (i.e. erbumine) es de 2 años en condiciones de altas temperaturas y humedades, tal como se divulga en el capítulo descriptivo de la presente solicitud (Ver página 3).

Finalmente, respetuosamente ponemos de presente que en el informe de búsqueda internacional de la presente solicitud de patente no se mencionó ninguno de los documentos citados por su Despacho como anterioridad en el presente oficio y que el examen de patentabilidad internacional de la presente invención fue favorable, tal y como se demuestra con el reporte del mismo que obra en el expediente.

3.1 Conclusión.

Así entonces, teniendo en cuenta que las enseñanzas de la anterioridades citadas por su Despacho no llevan a un técnico versado en la materia a obtener la presente invención ya que no revelan o enseñan las características técnicas esenciales de la misma, es claro que a partir de dichos documentos no era posible para un técnico medio obtener de manera obvia y/o evidente la presente invención. Lo anterior si se tiene en cuenta que para el estudio de nivel inventivo el Examinador no puede adoptar la posición de un inventor y que además no puede partir de la solución dada sino simplemente de lo que expresamente revelen el o los documentos más cercanos del estado del arte, que en el presente son D1-D3.

4. Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, respetuosamente solicito se continúe con su tramitación.

Señora
Directora,


LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
T.P.A. No. 23.555

COLO-14526-841-001-9
MGM\MGM\ID-164264\WPC14526
No. M-2010-164264\MGM

Journal of Pharmaceutical Sciences

JANUARY 1977

VOLUME 66 NUMBER 1



REVIEW ARTICLE

Pharmaceutical Salts

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

Keyphrases □ 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	15
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	Isethionate ¹	0.86
Benzoate	0.51	Lactate	0.76
Bicarbonate	0.13	Lactobionate	0.13
Bitartrate	0.63	Malate	0.13
Bromide	4.65	Maleate	3.03
Calcium acetate	0.25	Mandelate	0.36
Carboxylate ^b	0.25	Mesylate	2.92
Carbonate	0.36	Methylbromide	0.76
Chloride	4.17	Methylnitrate	0.36
Citrate	3.03	Methylsulfate	0.88
Dihydrochloride	0.51	Mucate	0.13
Edetate	0.25	Napsylate	0.25
Edisylate ^c	0.33	Nitrate	0.64
Estolate ^d	0.13	Pamoate (Embonate)	1.01
Ethylate ^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	Stearate	0.25
Glycyllysarilate ^g	0.13	Subacetate	0.33
Hexylresorcinate	0.13	Succinate	0.33
Hydrobamine ^h	0.25	Sulfate	7.46
Hydrobromide	1.80	Tannate	0.88
Hydrochloride	42.93	Tartrate	3.54
Hydroxynaphthoate	0.25	Teclate ⁱ	0.13
		Triethiodide	0.13
Cation	Percent ^a	Cation	Percent ^a
Organic:		Metallic:	
Benzathine ^k	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 ^l	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 Camphorsulfonate. ^c 1,2-Ethanedithiolate. ^d Lauryl sulfate. ^e Ethanesulfonate. ^f Glucoheptonate. ^g *p*-Glycollamidophenylarsionate. ^h *N,N'*-Di[(dehydroabletyl)ethylenediamine]. ⁱ 2-Hydroxyethanesulfonate. ^j 8-Chlorotheophyllinate. ^k *N,N'*-Dibenzylthylethylenediamine. ^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. Salas *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
Anhydromethylenecitrate	0.13
Arccoline	0.13
Aspartate	0.25
Bisulfate	0.25
Butylbromide	0.13
Camphorate	0.13
Digluconate	0.13
Dihydrobromide	0.13
Disuccinate	0.13
Glycerophosphate	0.55
Hemisulfate	0.13
Hydrofluoride	0.13
Hydroiodide	0.25
Methylenebis(salicylate)	0.13
Napadisylate ^b	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	0.13
Cation	Percent ^a
Organic:	
Benethamine ^c	0.33
Clamizole ^d	0.33
Diethylamine	0.33
Piperazine	0.33
Tromethamine ^e	0.33
Metallic:	
Barium	0.33
Bismuth	0.93

^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-2-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-halothetheophyllines were the first group of xanthines studied as potential salt-forming agents. Since the report on the preparation of the 8-chlorothetheophylline salt of diphenhydramine (42), synthesis of the 8-halothetheophyllinates of a number of organic bases has been attempted. The 8-chlorothetheophylline 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-chlorothetheophyllinates of three synthetic narcotics, meperidine, levorphanol, and metopon, were prepared (44).

Pharmacological and clinical studies involving the 8-bromothetheophylline pyrilamine salt revealed the unusual diuretic properties associated with the 8-halothetheophylline portion of the compound (45, 46). This finding initiated an investigation into the preparation of a soluble 8-bromothetheophylline 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-bromothetheophyllinates showed greater activity in every case.

With the successful formation of 8-halothetheophyllinates 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-nitrothetheophyllinates of several pharmaceutically useful bases.

Duesel *et al.* (19), in their study of choline theophyllinate, prepared the 8-chloro-, 8-bromo-, and 8-nitrothetheophylline salts of choline. Oral toxicity studies in mice showed that the LD₅₀ of the 8-nitrothetheophyllinate was much greater than that of either 8-halothetheophylline. 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
Acetylaminosuccinic acid	Doxycycline	Solubility	51
N-Acetyl-L-asparagine	Erythromycin	Solubility, activity, stability	52
N-Acetylcystine	Doxycycline	Combined effect useful in pneumonia	53
Adamantoic acid	Alkylbiguanides	Prolonged action	54
Adipic acid	Piperazine	Stability, toxicity, organoleptic properties	55
N-Alkylsulfamates	Ampicillin	Absorption (oral)	56
	Lincomycin	Solubility	57
Anthraquinone-1,5-disulfonic acid	Cephalexin	Stability, absorption	58
Arabogalactan sulfate (arabino)	Various alkaloids	Prolonged action	59, 60
Arginine	Cephalexin	Toxicity	61
	α -Sulfolobenzylpenicillin	Stability, hygroscopicity, toxicity	62
Aspartate	Erythromycin	Solubility	63
Betaine	Tetracycline	Gastric absorption	64
Bis(2-carboxychromon-5-yl-oxo)alkanes	7-(Aminoalkyl)theophyllines	Activity, prolonged prophylactic effect	65
Carnitine	Metformin	Toxicity	66
4-Chloro-m-toluenesulfonic acid	Propoxyphene	Organoleptic properties	67
Decanoate	Heptaminol	Prolonged action	68
Diacetyl sulfate	Thiamine	Stability, hygroscopicity	69
Dibenzylethylenediamine	Ampicillin	Prolonged action	70, 71
Diethylamine	Cephalexin	Reduced pain on injection	72
Diguanylyl phosphate	Tetracycline	Activity	73
Diethyl sulfosuccinate	Vincamine	Organoleptic properties	74
Embonic (pamoic) acid	Kanamycin	Toxicity	75
	2-Phenyl-3-methylmorpholine	Toxicity	76
Fructose 1,6-diphosphoric acid	Tetracycline	Solubility	77
	Erythromycin	Solubility	
Glucose 1-phosphoric acid, glucosa	Tetracycline	Solubility	77
6-phosphoric acid	Erythromycin	Solubility	
L-Glutamine	Erythromycin	Solubility, activity, stability	52
Hydroxynaphthoate	Bephenium	Toxicity	78
2-(4-Imidazolyl)ethylamine	Prostaglandin	Prolonged action	79
Isobutanolamine	Theophylline	Stability	80
Lauryl sulfate	Vincamine	Organoleptic properties	81
Lysine	α -Sulfolobenzylpenicillin	Toxicity, stability, hygroscopicity	62
	Cephalexin		61
Methanesulfonic acid	Pralidoxime (2-FAM)	Solubility	82
N-Methylglucamine	α -Sulfolobenzylpenicillin	Toxicity, stability, hygroscopicity	62
	Cephalexin	Reduced pain on injection	72
N-Methylpiperazine	Phenylbutazone	Toxicity, faster onset of action	83
Morpholine	Cephalexin	Reduced pain on injection	72
2-Naphthalenesulfonic acid	Propoxyphene	Organoleptic properties	84
Octanoate	Heptaminol	Prolonged action	68
Probenecid	Pivampicillin	Organoleptic properties	85
Tannic acid	Various amines	Prolonged action	86, 87
Theobromine acetic acid	Propoxyphene	Activity	88
3,4,5-Trimethoxybenzoate	Tetracycline	Organoleptic properties	89
	Heptaminol	Prolonged action	68
Tromethamine	Aspirin	Absorption (oral)	90
	Dinoprost (prostaglandin F ₂)	Physical state	91

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 model¹ in terms of an equation developed by Nernst and Brunner (97):

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

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 800 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

¹ The author recognizes 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 aminosalicylic 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 sulfaquinoxaline 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 (66), 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

143
143
140

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 resin 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 3-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	197
Effects of dosage form upon the GI absorption rate of salicylates	198
Determination of <i>in vivo</i> and <i>in vitro</i> release of theophylline aminoisobutanol in a prolonged-action system	199
Ion-exchange resin salts for oral therapy: carbinoxamine	199
Latentiation 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 39% was eliminated following administration of the

146
146

143

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 (benzethacil) (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 (218).

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 streptothricin have been formed with: (a) polyacrylic acids, (b) sulfonic or phosphorylated polysaccharides, and (c) natural polycarboxyl acids from a series of polyuronic substances and polysaccharide derivatives containing carboxyl groups (18). 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	186
Blood levels following oral administration of different preparations of novobiocin	225
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 buphenium salts in urine of human volunteers	233
Polymethylene bis(isothiazurium) salts: antituberculous activity	234
Prolonged antitussive action of a resin-bound noscapine 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, aminosalicic 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.

Aminosalicic 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 aminosalicic 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,

148
148

145

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 on distribution, excretion, and metabolism of ³ H-hydroxyzine and its ¹⁴ C-methiodide in rats	250
Pharmacokinetics of ampicillin trihydrate, ampicillin sodium, and dicloxacillin sodium following intramuscular injection	251
Physiological disposition of fenopifen in humans: pharmacokinetic comparison of calcium and sodium salts administered orally	252

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 (232) 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 saturation of the skin with a mixture of water and

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
Antilembic studies on clomoxiquin [5-chloro-7-[(3,3-dichloropropyl)amino]methyl]-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-hydroxyiminomethyl- <i>N</i> -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-pyramine³, a trypanocidal drug, were determined (238). 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%

³ Arltryide.

Table XI—Additional References on Toxicological Considerations

Topic	Reference
Toxicity and absorption of 2-sulfanilimidopyridine and its soluble sodium salt	285
Sorbic acid as a fungistatic agent for foods: harmlessness of sorbic acid as a dietary component	286
Toxicity and distribution of erythromycin	287
Further toxicological studies with erythromycin	288
Pharmacology and toxicology of erythromycin estolate	289
Erythromycin propionate (propionylerythromycin): a review of 20,325 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 (1973).

- (3) N. J. Harper, *Progr. Drug Res.*, 4, 221 (1962).
- (4) K. Munzel, *ibid.*, 10, 253 (1966).
- (5) V. J. Stella, *Aust. J. Pharm. Sci.*, NS2 (2), 37 (1973).
- (6) A. A. Sinkula and S. H. Yalkowsky, *J. Pharm. Sci.*, 64, 181 (1975).
- (7) "Martindale The Extra Pharmacopoeia," 26th ed., Pharmaceutical Press, London, England, 1973.
- (8) L. C. Miller and W. H. Heller, in "1974-75 Drugs of Choice," W. C. Modell, Ed., Mosby, St. Louis, Mo., p. 26.
- (9) E. Sulas, A. Jondet, and J. Philippe, *Ann. Pharm. Fr.*, 27, 557 (1969); through *Chem. Abstr.*, 73, 125013a (1970).
- (10) H. C. Caldwell, A. E. Rednick, G. C. Scott, G. J. Yakatan, and D. Ziv, *J. Pharm. Sci.*, 59, 1639 (1970).
- (11) G. R. Coatney, P. G. Contacos, and J. S. Lunn, *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 13, 353 (1964).
- (12) P. E. Thompson, B. J. Olaszewski, E. F. Elsager, and D. F. Worth, *ibid.*, 12, 421 (1963).
- (13) W. C. Miller, Jr., D. B. Marcotte, and L. McCurdy, *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.*, 15, 700 (1973).
- (14) H. L. Goldberg and L. Nathan, *Psychosomatics*, 13, 131 (1972).
- (15) E. F. Elsager, *Ann. Rep. Med. Chem.*, 1965, 137.
- (16) H. A. M. El Shihini, M. Abdel Nasser, and M. M. Motawi, *Pharmazie*, 26, 630 (1971).
- (17) S. P. Loucas and H. M. Haddad, *J. Pharm. Sci.*, 61, 985 (1972).
- (18) P. Málek, J. Kolc, M. Herald, and J. Hoffman, in "Antibiotics Annual, 1957-1958," Medical Encyclopedia, New York, N.Y., 1958, p. 546.
- (19) B. F. Duesel, H. Berman, and R. J. Schacter, *J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed.*, 43, 619 (1954).
- (20) B. F. Duesel and T. I. Fand, *Int. Rev. Med. Gen. Pract. Clin.*, 167, 245 (1954).
- (21) R. H. Brnh-Kahn, *ibid.*, 173, 217 (1960).
- (22) F. A. Alves, M. F. C. A. N. Graca, and H. L. Baptista, *Nature*, 181, 182 (1958).
- (23) H. Keller, W. Krüpe, H. Sous, and H. Mückter, *Arzneim.-Forsch.*, 5, 170 (1955).
- (24) *ibid.*, 6, 61 (1956).
- (25) H. Keller, W. Krüpe, H. Sous, and H. Mückter, in "Antibiotics Annual, 1955-1956," Medical Encyclopedia, New York, N.Y., 1956, p. 35.
- (26) A. C. Osterberg, J. J. Oleson, N. N. Yuda, C. E. Rauh, H. G. Farr, and L. W. Will, in "Antibiotics Annual, 1958-1957," Medical Encyclopedia, New York, N.Y., 1957, p. 564.
- (27) R. Ducrot, O. Leau, and C. Coser, *Antibiot. Chemother.*, 6, 404 (1956).
- (28) R. S. Brigham and J. K. Nielsen, *ibid.*, 8, 122 (1958).
- (29) M. Khristov, *Khim.-Farmatsert. Zh.*, 11, 19 (1972).
- (30) A. Lussio, C. Pfeiffer, and P. D. Waller, *J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed.*, 48, 345 (1959).
- (31) J. A. Campbell and J. C. Slater, *J. Pharm. Sci.*, 51, 931 (1962).
- (32) J. A. Campbell, *ibid.*, 51, 270 (1962).
- (33) G. A. Neville and J. C. Ethier, *ibid.*, 60, 497 (1971).
- (34) T. Sciortino, *Boll. Chim. Farm.*, 105, 223 (1966); through *Chem. Abstr.*, 65, 622h (1966).
- (35) *ibid.*, 104, 292 (1965); through *Chem. Abstr.*, 63, 6783g (1965).
- (36) W. P. Boger, S. C. Strickland, and J. M. Gylfe, *Antibiot. Mod. Clin. Ther.*, 1, 372 (1955).
- (37) C. L. Fox, Jr., South African pat. 63 03, 461 (Oct. 31, 1968); through *Chem. Abstr.*, 71, 33401a (1968).
- (38) J. W. Cusic, U.S. pat. 2,499,056 (Feb. 26, 1950); through *Chem. Abstr.*, 44, 4926g (1950).
- (39) J. W. Cusic, U.S. pats. 2,534,235-2,534,247 (Dec. 19, 1950); through *Chem. Abstr.*, 46, 527b-i (1952).
- (40) J. W. Cusic, British pat. 677,798 (Aug. 20, 1952); through *Chem. Abstr.*, 48, 4010a (1954).
- (41) G. D. Searle Co., British pats. 683,645 (Dec. 3, 1952) and 683,236 (Nov. 26, 1952); through *Chem. Abstr.*, 48, 2769b (1954).
- (42) J. W. Cusic, *Science*, 109, 574 (1949).
- (43) M. L. Robinette and F. W. Bope, *J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed.*, 44, 32 (1955).
- (44) D. J. Lamb and F. W. Bope, *ibid.*, 45, 178 (1956).
- (45) 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. Holbert, I. W. Grote, and H. Smith, *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, 44, 355 (1955).
(48) W. Morozowich and F. W. Bopce, *ibid.*, 47, 173 (1958).
(49) A. Halpern, N. Shafiel, and G. Schwartz, *Antibiot. Chemother.*, 9, 97 (1959).
(50) A. Halpern, N. Shafiel, and A. J. Monte Bovi, *Am. J. Pharm.*, 130, 190 (1958).
(51) P. A. Fernandez, German Offen. 2,259,151 (June 7, 1973); through *Chem. Abstr.*, 79, 53102x (1973).
(52) A. Reiner, German Offen. 2,330,350 (Jan. 31, 1974); through *Chem. Abstr.*, 80, 100206b (1974).
(53) J. R. Blanco, F. J. U. Fernandez, and L. S. Vinaks, German Offen. 2,144,679 (Dec. 21, 1972); through *Chem. Abstr.*, 75, 71761b (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) Laboratoires Mosbon S. A., French Demande 2,138,498 (Feb. 9, 1973); through *Chem. Abstr.*, 79, 33483s (1973).
(57) B. J. Magerlein, *J. Pharm. Sci.*, 54, 1065 (1965).
(58) E. H. Massey, German Offen. 2,138,049 (Feb. 3, 1972); through *Chem. Abstr.*, 76, 117507f (1972).
(59) R. Tiziar, German Offen. 1,936,723 (May 14, 1970); through *Chem. Abstr.*, 73, 25896b (1970).
(60) P. Wirth, German Offen. 2,117,902 (Nov. 4, 1971); through *Chem. Abstr.*, 76, 46462z (1972).
(61) Takada Chem. Ind. Ltd., German Offen. 2,332,878 (Jan. 17, 1974); through *Chem. Abstr.*, 80, 56362v (1974).
(62) Takada 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. 2,126,443 (Oct. 6, 1972).
(65) R. Arias, 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. 3,728,379 (Apr. 17, 1973).
(68) Investigations Scientifiques Pharmaceutiques S. A., French Demande 2,087,064 (Apr. 7, 1972); through *Chem. Abstr.*, 77, 16854e (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. Lazareva, L. A. Kovaleva, V. K. Vasil'ev, and P. S. Braginskaya, *Antibiotiki (Moscow)*, 14, 813 (1969); through *Chem. Abstr.*, 71, 111183x (1969).
(72) O. B. Ferno, T. O. E. Linderat, and B. Hansen, South African pat. 68 01,104 (July 12, 1963); through *Chem. Abstr.*, 70, 60332c (1969).
(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. 2,193,686 (Mar. 29, 1974).
(75) G. Guadagnini 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. Ferruti, S. Magnaghi, and G. Ghielmetti, British pat. 1,205,441 (Sept. 16, 1970); through *Chem. Abstr.*, 73, 133979e (1970).
(78) L. G. Goodwin, L. G. Jayewardene, and O. D. Standen, *Br. Med. J.*, 2, 1372 (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. 3,065,261 (1963).
(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 (1958).
(88) Whitefin Holding S. A., Belgian pat. 793,548 (Apr. 16, 1973).
(89) H. C. Wang and P.-Y. Wang, *Yao Hsueh Hsueh Pan*, 13, 63 (1972).
(90) J. Kicsa, West German pat. 2,134,672 (Jan. 25, 1973); through *Chem. Abstr.*, 78, 97334h (1973).
(91) T. J. Roseman and S. H. Yalkowsky, *J. Pharm. Sci.*, 62, 1680 (1973).
(92) L. C. Miller and A. H. Holland, *Mod. Med.*, 29, 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. Kondrizer, R. I. Ellin, and L. J. Edberg, *J. Pharm. Sci.*, 50, 109 (1961).
(96) H. M. Koehler and J. J. Hafferren, *ibid.*, 53, 1126 (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. Knoechel, 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.*, 48, 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, 1418 (1972).
(113) S. Miyazaki, M. Nakano, and T. Arita, *Chem. Pharm. Bull.*, 23, 1197 (1975).
(114) W. Morozowich, T. Chulski, W. E. Hamlin, P. M. Jones, J. I. Northam, A. Furmalls, 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 (1968).
(120) J. G. Wagner, *Drug Intell. Clin. Pharm.*, 4, 17 (1970).
(121) *ibid.*, 4, 232 (1970).
(122) T. Paal and P. Regos, *Gyogyszereszet*, 17, 89 (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. Dittert, 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, 239 (1973).
(132) J. J. Sciarra, J. M. Patel, and A. L. Kapoor, *J. Pharm. Sci.*, 61, 219 (1972).
(133) J. M. Plazco, 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, 18431a (1966).
(135) J. R. Leonards, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 4, 478 (1963).
(136) G. Levy, R. H. Guntow, and J. M. Rutowski, *Can. Med. Assoc. J.*, 85, 414 (1961).
(137) C. F. Schaffner and W. Mechlinski, *J. Antibiot. (Tokyo)*, 25, 259 (1972).
(138) H. Nakatani, *Yakugaku Zasshi*, 83, 6 (1963); through *Chem. Abstr.*, 58, 11170e (1963).
(139) H. C. Wang and P.-Y. Wang, *Yao Hsueh Hsueh Pan*, 13, 63

- (1966); through *Chem. Abstr.*, 65, 5367b (1966).
 (140) H. Nakatani, *Yakugaku Zasshi*, 84, 1057 (1964).
 (141) P. J. Weiss, M. L. Andrew, and W. W. Wright, *Antibiot. Chemother.*, 7, 374 (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. Corine, and H. W. Murphy, *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, 43, 620 (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, 83 (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. Storbek, German pat. 971,830 (Apr. 2, 1959); through *Chem. Abstr.*, 55, 4933d (1961).
 (158) F. H. Buckwalter, *J. Am. Pharm. Assoc., Pract. Ed.*, 15, 694 (1954).
 (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, 4574c (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, 365 (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, 353 (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 (1963).
 (171) J. Dolby, 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, 16756b (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, *Yakuzaiyaku*, 33, 75 (1963); through *Chem. Abstr.*, 59, 12596h (1963).
 (178) L. Kiss, B. Rozsondai, and T. Scholz, *Gyogyszertaszet*, 8, 341 (1964); through *Chem. Abstr.*, 62, 408d (1965).
 (179) D. Stefanescu, N. Tachel, 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. Kigasawa, N. Kari, H. Ontani, and M. Takayama, *ibid.*, 90, 967 (1970).
 (182) I. L. Inozemtseva, D. M. Trakhtenberg, and E. S. Zinatullina, *Antibiotiki*, 14, 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. Imataka, 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.*, 55, 599 (1969).
 (186) J. Perrin and J. Vallner, *J. Pharm. Pharmacol.*, 22, 759 (1970).
 (187) G. Zograf and I. Zarenda, *Biochem. Pharmacol.*, 15, 591 (1966).
 (188) D. D. Heard and R. W. Ashworth, *J. Pharm. Pharmacol.*, 20, 505 (1968).
 (189) A. J. Aguiar, J. E. Zelmer, and A. W. Kinkel, *J. Pharm. Sci.*, 56, 1243 (1967).
 (190) T. Higuchi and K. Kato, *J. Pharm. Sci.*, 55, 1050 (1966).
 (191) A. F. Michaelis and T. Higuchi, *ibid.*, 58, 201 (1969).
 (192) A. H. Fenton and M. Warren, *Pharm. J.*, 188, 5 (1962).
 (193) R. A. O'Reilly, P. M. Aggeler, and L. S. Leong, *Thromb. Diath. Haemorrhag.*, 11, 1 (1964).
 (194) W. Lowenthal, J. F. Borzelleca, and C. D. Corder, Jr., *J. Pharm. Sci.*, 59, 1333 (1970).
 (195) E. H. Dearborn, J. T. Litchfield, Jr., H. J. Eisner, J. J. Corbett, and C. W. Dunnott, *Antibiot. Med. Clin. Ther.*, 4, 627 (1957).
 (196) L. L. Kaplan, *J. Pharm. Sci.*, 64, 467 (1965).
 (197) D. A. Schlichting, *ibid.*, 51, 134 (1962).
 (198) L. E. Josselyn, C. Endicott, and J. C. Sylvester, in "Antibiotics Annual, 1954-1955," Medical Encyclopedia, New York, N.Y., 1955, pp. 279-282.
 (199) F. Neuwald and P. Ackad, *Am. J. Hosp. Pharm.*, 23, 347 (1966).
 (200) J. Gagliani, A. C. DeGraff, and H. S. Kupperman, *Int. Rev. Med. Gen. Pract. Clin.*, 167, 251 (1954).
 (201) A. E. Vivino, *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, 43, 234 (1954).
 (202) J. Schlager, J. T. McGinn, and D. J. Hennessy, *Am. J. Med. Sci.*, 233, 296 (1957).
 (203) G. Hitzenger and I. Jaschek, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, 9, 114 (1974).
 (204) R. S. Griffith and H. R. Black, *Antibiot. Chemother.*, 12, 398 (1962).
 (205) R. S. Griffith and H. R. Black, *Am. J. Med. Sci.*, 247, 69 (1964).
 (206) S. M. Bell, *Med. J. Aust.*, 2, 1280 (1971).
 (207) R. S. Griffith, *Antibiot. Med. Clin. Ther.*, 7, 320 (1960).
 (208) R. G. Wiegand and A. H. C. Chun, *J. Pharm. Sci.*, 61, 425 (1972).
 (209) S. S. Wright, E. M. Purcell, E. H. Cass, and M. Finland, *J. Lab. Clin. Med.*, 42, 417 (1953).
 (210) S. E. Budolfson, S. E. J. Hansen, and E. Rud, *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 11, 49 (1955).
 (211) S. C. Strickland, J. M. Gylfe, and W. P. Boger, *Antibiot. Med. Clin. Ther.*, 1, 388 (1955).
 (212) 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.
 (213) W. P. Boger and S. C. Strickland, *Antibiot. Med. Clin. Ther.*, 4, 452 (1957).
 (214) C. C. Lea, R. O. Froman, R. C. Anderson, and K. K. Chen, *Antibiot. Chemother.*, 8, 354 (1958).
 (215) W. J. Kalpainen and P. Härkönen, *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 8, 18 (1956).
 (216) F. E. Peck, Jr., and R. S. Griffith, in "Antibiotics Annual, 1957-1958," Medical Encyclopedia, New York, N.Y., 1958, pp. 1004-1011.
 (217) J. Colquhoun, E. C. Scorer, G. Sandler, and G. M. Wilson, *B. Med. J.*, 1, 1451 (1957).
 (218) W. W. Wright and H. Welch, *Antibiot. Med. Clin. Ther.*, 5, 15 (1958).
 (219) M. A. Kaplan, H. L. Dickison, K. A. Hubal, and F. H. Buckwalter, *ibid.*, 4, 99 (1957).
 (220) H. Welch, W. W. Wright, and A. Kirshbaum, *ibid.*, 4, 2 (1957).

153
153

- (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, 1457 (1972).
- (227) H. A. Hirsch, C. V. Pryles, and M. Finland, *Am. J. Med. Sci.*, 239, 193 (1960).
- (228) S. Fürész, *Antibiot. Chemother.*, 5, 446 (1958).
- (229) K. H. Holmahl and H. Lodin, *Acta Radiol.*, 51, 247 (1959).
- (230) K. W. Anderson, *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 147, 171 (1964).
- (231) J. Sjögren, L. Sölvell, and I. Karlsson, *Acta Med. Scand.*, 178, 553 (1965).
- (232) J. S. Heron, *Can. Med. Assoc. J.*, 72, 302 (1955).
- (233) E. W. Rogers, *Br. Med. J.*, 2, 1576 (1956).
- (234) A. C. Glasser and R. M. Doughty, *J. Pharm. Sci.*, 54, 1055 (1965).
- (235) O. Wulff, *ibid.*, 54, 1058 (1965).
- (236) O. W. Barlow and D. R. Climenko, *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.*, 5, 25 (1950).
- (239) F. R. Sidell, W. A. Groff, and A. Kaminskis, *J. Pharm. Sci.*, 61, 1136 (1972).
- (240) R. R. Levine and G. M. Steinberg, *Nature*, 209, 269 (1966).
- (241) A. A. Kondrizer, P. Zvirblis, A. Goodman, and S. H. Paplanus, *J. Pharm. Sci.*, 57, 1142 (1968).
- (242) G. M. Irwin, H. E. Kostenbauder, L. W. Dittert, R. Staples, A. Misher, 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. Pharmacokinetic. 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. Rosenblum, *ibid.*, 1969, 322.
- (250) S. F. Pong and C. L. Huang, *J. Pharm. Sci.*, 63, 1327 (1974).
- (251) J. T. Doluisio, J. C. LaPlana, 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, 2089 (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. Goetichius and C. A. Lawrence, *J. Lab. Clin. Med.*, 29, 134 (1944).
- (257) *Ibid.*, 30, 145 (1945).
- (258) H. Dallil 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. Rossi, 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, 617 (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.*, 122, 50 (1961).
- (266) D. M. Anderson and W. G. Smith, *J. Pharm. Pharmacol.*, 13, 396 (1961).
- (267) R. S. H. Finney and A. L. Tárkony, *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. Banker, *J. Pharm. Sci.*, 57, 1695 (1968).
- (273) R. Brendel, V. Swayna, R. Preston, J. M. Beller, and G. J. Martin, *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, 42, 123 (1953).
- (274) J. Couquelet, P. Bastide, J. B. Le Polles, and A. Paturet, *C. R. Soc. Biol.*, 164, 329 (1970); through *Chem. Abstr.*, 74, 21748t (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, 55 (1973).
- (281) J. L. Emerson, W. R. Gibson, and R. C. Anderson, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 19, 445 (1971).
- (282) R. I. Ellin 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, 659 (1962).
- (284) D. P. Bonner, W. Mechliniski, 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 (1938).
- (286) H. J. Deuel, Jr., R. Alfin-Slater, C. S. Well, 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, C. M. Nowarra, and J. Mestern, *Int. Rec. 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.

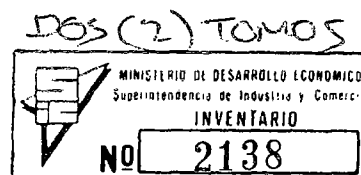
154
154

Remington

FARMACIA

TOMO 1

19ª edición



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



3204

Alfonso R. Gennaro

Presidente del Comité Editorial y Director
Profesor de Química del Philadelphia College of Pharmacy and Science



a de la Farmacia
cias farmacéuticas,
ticos y medicinales;
al del farmacéutico,
el equipo sanitario.
otros profesionales
céuticas y médicas.

s Mr. Dick
l G. Pie
B. Schwartz
e White
L. Zink

gton fueron
el Comité Editorial
as VII a XI.

1ª edición, 1886	6ª edición, 1917	11ª edición, 1956	15ª edición, 1975
2ª edición, 1889	7ª edición, 1926	12ª edición, 1961	16ª edición, 1980
3ª edición, 1897	8ª edición, 1936	13ª edición, 1965	17ª edición, 1985
4ª edición, 1905	9ª edición, 1948	14ª edición, 1970	19ª edición, 1995
5ª edición, 1907	10ª edición, 1951		

Traducción de
EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA S.A.
efectuada por los Dres.
OCTAVIO A. GIOVANNIELLO, DIANA S. KLAJN, NORA G. MEEROFF, KAREN MIKKELSEN,
ADRIANA A. MORANDO, EDUARDO G. MURMIS, UBALDO PATRONE

Supervisión a cargo de la
Dra. ESTER FILINGER
Profesora Asociada de Farmacia Clínica de la Universidad de Buenos Aires (UBA). Directora del Centro de Información de Medicamentos (CENIME) de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires. Miembro de la Carrera de Investigador Científico del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Doctora en Farmacología Experimental

Con la colaboración de los Dres.
SONIA BLANCO
ESTELA IZQUIERDO
ELIANA SANDRI
CLAUDIO RODRÍGUEZ

El uso de partes del texto de USP XX, NF XV y el USAN y el USP *Dictionary of Drug Names* se hace con autorización de la Convención USP. La Convención no se hace responsable por ninguna cita inexacta ni por ninguna deducción falsa o incorrecta que pueda derivarse del extracto de partes del contexto original, como tampoco de la obsolescencia resultante de la publicación de un suplemento.

Nota: Este texto no intenta ser el equivalente o el sustituto de la United States Pharmacopeia (USP) y/o de la National Formulary (NF), ni debe ser considerado como tal. En caso de que surja alguna diferencia o discrepancia entre los estándares oficiales corrientes de la USP o de la NF sobre potencia, calidad, pureza, embalaje o rotulación de las drogas y sus representaciones aquí, prevalecerán el contexto y el propósito de los compendios oficiales.

ISBN 950-06-1859-1 (Tomo I)
950-06-5034-7 (Obra completa)
84-7903-425-4 (Tomo I)
84-7903-427-0 (Obra completa)

IMPRESO EN LA ARGENTINA



Hecho el depósito que dispone la ley 11.723.
Todos los derechos reservados.
Este libro o cualquiera de sus partes
no podrán ser reproducidos ni archivados en sistemas recuperables,
ni transmitidos en ninguna forma o por ningún medio,
ya sean mecánicos o electrónicos, fotocopiadoras, grabaciones
o cualquier otro, sin el permiso previo de
Editorial Médica Panamericana S.A.

© 1998. EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA S.A.
Marcelo T. de Alvear 2145 - Buenos Aires, Argentina
EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA S.A.
Alberto Alcocer 24 - Madrid, España

Esta edición se terminó de imprimir
en el mes de febrero de 1998
en los talleres de Editorial Médica Panamericana S.A.
Av. Amancio Alcorta 1695, Buenos Aires

155
155

Primera edición, 1886
Segunda edición, 1889
Tercera edición, 1897
Cuarta edición, 1905

Quinta edición, 1907
Sexta edición, 1917

Séptima edición, 1926

Directores
E. Fullerton Cook
Charles H. LaWall

Octava edición, 1936

Directores
E. Fullerton Cook
Charles H. LaWall

Novena edición, 1948
Décima edición, 1951

Undécima edición, 1956

Directores
Eric W. Martin
E. Fullerton Cook

Duodécima edición, 1966

Directores
Eric W. Martin
E. Fullerton Cook
E. Emerson Leuallen
Arthur Osol
Linwood F. Tice
Clarence T. Van Meter

Decimotercera edición,

Director-jefe
Eric W. Martin
Directores
Grafton D. Chase
Herald R. Cox
Richard A. Deno
Alfonso R. Gennaro
Stewart C. Harvey

Galen W. Radebaugh

Louis J. Ravin

La selección racional de nuevos compuestos de drogas potenciales desde el proceso de descubrimiento y su preparación en formas farmacéuticas con una biodisponibilidad elevada y constante adquirió una importancia central en la industria farmacéutica. Los motivos consisten en el tiempo y los costos necesarios para el descubrimiento y el desarrollo de nuevas drogas; el costo de las sustancias químicas; la cantidad creciente de drogas con problemas de solubilidad y de biodisponibilidad; el advenimiento de proteínas y péptidos sumamente potentes derivados de la biotecnología; los cambios de las propiedades fisicoquímicas de una droga entre los distintos lotes y las múltiples fuentes de drogas y productos farmacéuticos.

Las estadísticas indican que la probabilidad de que un nuevo compuesto sintetizado en el proceso de descubrimiento devenga un producto farmacéutico comercialmente viable es menor de 1/10.000. Esta baja probabilidad se debe a muchas razones, entre ellas varias relacionadas con factores científicos y de comercialización. Otros motivos consisten en la selección de compuestos para su desarrollo que se asocian con características fisicoquímicas inadecuadas (p. ej., la inestabilidad o la insolubilidad) que en última instancia determinan una baja biodisponibilidad o eficacia en estudios clínicos humanos. A menudo las soluciones a estos problemas se encuentra en el proceso de preformulación, en el cual se determinan las propiedades físicas, químicas y mecánicas de las drogas.

El estadio de la investigación y el desarrollo en el cual comienza la preformulación puede afectar en gran medida la probabilidad de que un nuevo compuesto devenga un producto farmacéutico comercialmente viable. En general, cuanto antes se disponga de los datos de preformulación más pronto podrán adoptarse las decisiones acerca de la naturaleza de las propiedades fisicoquímicas y la manera en la que éstas podrían afectar el desarrollo potencial de una po-

datos biológicos para seleccionar el mejor compuesto para su desarrollo futuro de un grupo de sustancias posibles. Lamentablemente, es frecuente que los nuevos compuestos se seleccionen para su desarrollo sin datos de preformulación adecuados. En estos casos, en el proceso de desarrollo surgen problemas relacionados con la estabilidad, la solubilidad y la biodisponibilidad que podrían haberse evitado o modificado si los datos de preformulación hubiesen sido considerados en el proceso de selección del compuesto.

La bioequivalencia de los productos farmacéuticos de múltiples fuentes sigue siendo un motivo de gran interés para los médicos y las autoridades reguladoras. Se sabe con certeza que la biodisponibilidad de ciertas drogas es muy sensible a las propiedades fisicoquímicas de la droga, al proceso de elaboración y a la composición de la fórmula. En consecuencia, la eficacia de las distintas formulaciones puede ser significativamente diferente. Aun cuando esta afirmación no es válida para todas las drogas, la forma en la que los científicos comunican la información no siempre es clara para el médico. La información también puede interpretarse de distintas maneras según las motivaciones, los puntos de vista y la actitud del intérprete.

Para poder optimizar la eficacia de los productos farmacéuticos es necesaria una comprensión cabal de las propiedades fisicoquímicas y mecánicas de las drogas antes de incorporarlas en la fórmula de productos farmacéuticos. El desarrollo de una formulación óptima no es una tarea fácil y existen muchos factores que afectan este proceso. Las drogas rara vez se administran como entidades químicas puras y casi siempre se presentan en una formulación que contiene excipientes. La complejidad de la formulación puede variar entre una solución acuosa simple y una forma farmacéutica de liberación lenta compleja que contiene diversos materiales poliméricos. A veces el grado de complejidad está determinado por motiva-

156156

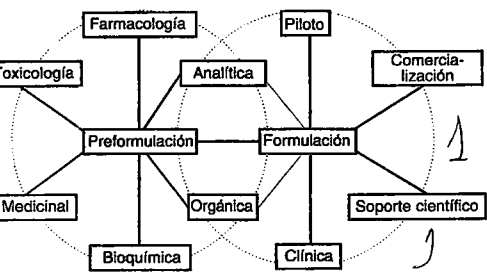


Fig. 83-1. Circuitos del desarrollo del producto.

El alto grado de uniformidad, disponibilidad fisiológica y calidad terapéutica esperada de los productos medicinales modernos generalmente es el resultado de un considerable esfuerzo y pericia por parte del farmacéutico que hace la formulación. Estas cualidades se alcanzan mediante la cuidadosa selección y el control atento de la calidad de los diversos componentes empleados, un proceso de elaboración apropiado de acuerdo con pautas bien definidas y, lo más importante, prestando la consideración adecuada de las numerosas variables que pueden afectar la composición, la estabilidad y la utilidad del producto. En el manejo de la formulación de nuevos productos fue necesario aplicar los mejores métodos y recursos de investigación para desarrollar, producir y controlar las formas farmacéuticas potentes, estables y eficaces que conforman el arsenal de la medicina moderna.

El formulador farmacéutico requiere de áreas especializadas de la ciencia para adquirir información científica acerca de la droga necesaria para desarrollar una forma farmacéutica óptima. La industria farmacéutica ya no puede basarse solamente en experiencias pasadas ni en especulaciones empíricas para la formulación de las formas farmacéuticas. La industria no cuenta con el tiempo o los recursos necesarios para operar empíricamente con múltiples formulaciones en un programa de prueba de estabilidad y determinar de ese modo cuál es la más estable. Esa misma afirmación es válida en lo que respecta a la biodisponibilidad. En resumen, es esencial obtener la máxima información posible acerca de una droga en una fase muy temprana de su desarrollo. Para ello es necesario un enfoque interdisciplinario durante el proceso de formulación. La figura 83-1 indica como el desarrollo de una droga requiere un enfoque multidisciplinario relacionado con las ciencias básicas durante la fase de preformulación seguida de la ciencia aplicada durante la fase de desarrollo.

En este capítulo comentaremos la evaluación fisiológica que tiene lugar durante la etapa de prefor-

mulación que el científico responsable caracteriza las propiedades físicas, químicas y mecánicas de una nueva droga con el fin de desarrollar formas farmacéuticas estables, seguras y eficaces. En condiciones ideales la fase de preformulación debe comenzar en un estadio temprano del proceso de descubrimiento para que pueda contarse con una información fisicoquímica apropiada que contribuya a la selección de nuevas entidades químicas que se incorporen al proceso de desarrollo. En esta etapa los trabajos experimentales se centran generalmente en la selección de sales y en sus efectos sobre la solubilidad y la estabilidad. Es muy probable que el tamaño de los lotes sintetizados por el químico medicinal en estas etapas tempranas oscile entre 200 y 300 mg. Dado que el proceso de síntesis probablemente esté sujeto a cambios (sobre todo la última etapa, en la que se cristaliza la sustancia química), en este punto del proceso ciertas propiedades, tales como el tamaño y la forma de los cristales, no son esenciales. También debe tenerse en cuenta que los datos relacionados con la solubilidad facilitan la selección de vehículos solubilizantes para estudios de eficacia y seguridad en animales por parte de farmacólogos y toxicólogos. Muchas drogas potenciales resultan ser farmacológicamente ineficaces o inseguras desde un punto de vista toxicológico debido a su escasa solubilidad (y en consecuencia escasa biodisponibilidad) en los vehículos utilizados.

La mayor parte del trabajo de preformulación tiene lugar después de la selección de una nueva entidad química y su sal apropiada para su evaluación ulterior en el ser humano. La fase inicial de este trabajo se centra en el llenado de una solicitud para una nueva droga de investigación (Investigational New Drug Application, INDA) y el desarrollo de una forma farmacéutica para los estudios clínicos de fase 1 y fase 2 temprana. Dado que la probabilidad de que una droga que ingresa a los ensayos clínicos fase 1 llegue hasta el llenado de la solicitud para una nueva droga (New Drug Application, NDA) es menor de 1 en 10, la formulación de fase 1 no necesita tener los atributos de la forma farmacéutica a comercializar. En la industria farmacéutica actual es imperativo que la droga sea evaluada en ensayos clínicos humanos con la mayor rapidez posible con el fin de establecer si el candidato es una droga potencialmente comercializable. En caso afirmativo puede desarrollarse una forma farmacéutica de comercialización después de las pruebas de fase 1. Por ejemplo, las formas farmacéuticas orales en fase 1 consisten invariablemente en cápsulas de gelatina dura llenas de polvo que facilitan los ensayos a ciegas en lo que respecta al color, el tamaño y el sabor. En consecuencia, los estudios de preformulación en esta etapa de desarrollo deben planificarse para cumplir los requisitos para el llenado de

zar en la formulación de fase 1. Cabe señalar que el tamaño del lote de la droga aumenta en esta etapa de desarrollo y puede definirse el último paso del proceso de síntesis. En consecuencia, es importante comenzar a recopilar información histórica acerca de las diferencias de propiedades físicas entre los lotes, tales como los cristales o los polimorfismos.

Es sumamente importante un ensayo indicador de estabilidad. El método analítico de elección típico es la cromatografía líquida de alto rendimiento, pero el desarrollo del ensayo puede insumir tiempo y depende de la identificación de las impurezas sintéticas y de los productos de degradación. Mientras tanto puede utilizarse la cromatografía de capa delgada para determinar si una molécula de una droga se degrada. En el proceso de preformulación científica es importante trabajar en contacto con los químicos analíticos que colaboran con los químicos sintéticos. Los esfuerzos conjuntos pueden acelerar el proceso de desarrollo de los métodos analíticos compartiendo información acerca de las impurezas sintéticas y los productos de degradación. Se utilizan condiciones aceleradas (calor, luz, humedad) para promover la degradación de la droga evaluada. Con el fin de identificar y cuantificar el mecanismo de degradación, los productos de degradación deben ser identificados y separados en el procedimiento cromatográfico. Esta información es esencial para la formulación científica a fin de estabilizar la molécula de la droga en su forma farmacéutica.

Durante el estudio de preformulación, es necesario preservar un alto grado de flexibilidad. Las áreas problemáticas deben identificarse y tratarse en una fase temprana. El científico que hace preformulación no puede darse el lujo de perder tiempo generando datos simplemente para descartar actividades de una lista cuando la ausencia de otros datos importantes podría retardar significativamente el desarrollo de una nueva droga. Por ejemplo, la selección de una sal o una forma polimórfica adecuadas es fundamental para los estudios toxicológicos. Si se selecciona una forma inapropiada sin una evaluación cuidadosa de la preformulación será necesario repetir partes importantes del programa de toxicología. Este inconveniente podría demorar el programa de desarrollo global en meses o años, según la fase del desarrollo en la que se identifique el problema. En consecuencia, factores como la forma de sal, la forma hidratada y la forma polimórfica representan algunos de los primeros aspectos que deben investigarse.

Cuando comienzan los estudios de preformulación, la cantidad de droga generalmente es limitada. El primer suministro de droga usualmente proviene del químico medicinal y el tamaño del lote puede ser menor de 1 gramo. Para el resto de los estudios de

que sigue la preformulación está determinada por la estructura química de la nueva droga y las formas farmacéuticas primarias previstas a desarrollar. Para cada droga es necesario evaluar cuidadosamente varias áreas, y es esencial que las áreas problemáticas se identifiquen en una etapa temprana para evitar posibles demoras en una fase ulterior del programa de desarrollo. Algunas consecuencias posibles de una preformulación inadecuada consisten en el uso de una forma de sal insatisfactoria, una escasa estabilidad física y química de la nueva droga, la evaluación toxicológica y clínica de compuestos con una actividad fronteriza, el aumento de los costos asociados con el desarrollo y el incremento del tiempo necesario para el desarrollo. A medida que progresan los estudios de preformulación, la información recolectada se analiza y se comunica a los científicos en las áreas de descubrimiento y desarrollo. Sobre todo, el científico que hace formulación utiliza esta información para el desarrollo de formas farmacéuticas.

Propiedades físicas

Descripción

Dado que la entidad química pura es provista en escasa cantidad en el comienzo de la mayoría de las evaluaciones preliminares, es sumamente importante consignar el aspecto general, el color y el olor del compuesto. Estas características proporcionan una base para la comparación con lotes futuros. Durante la preparación de los lotes de mayor magnitud el químico generalmente refina o altera la vía sintética química original. Estos procedimientos traen como consecuencia modificaciones de algunas de las propiedades físicas. En estos casos pueden efectuarse comparaciones con lotes previos y adoptar decisiones acerca de los solventes aptos para la recristalización.

El sabor usualmente requiere ciertas consideraciones, sobre todo si la droga está prevista para su uso oral en formas farmacéuticas pediátricas. En estos casos debe considerarse la preparación de formas de sal alternativas o la posible evaluación de excipientes que enmascaren el sabor desagradable.

Examen microscópico

Cada lote de sustancia química, independientemente de su magnitud, se examina con microscopio y se toma una microfotografía. El examen microscópico da una indicación aproximada del tamaño de las partículas y de las propiedades características de los cristales. Las microfotografías son útiles para determinar la consistencia del tamaño de las partículas y

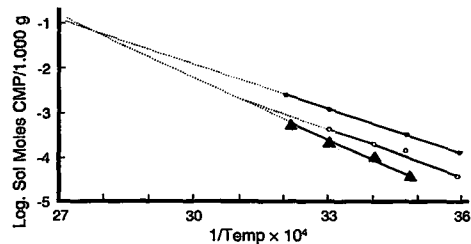


Fig. 83-15. Diagrama tipo van't Hoff para los polimorfos A, B y C del palmitato de cloramfenicol. Claves: polimorfos A ▲; B ● y C ○.

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:

$$\begin{aligned} \text{Ácido débil} \quad S_t &= K_s \left(1 + \frac{K_a}{[H^+]} \right) \\ \text{Base débil} \quad S_t &= K_s \left(1 + \frac{[H^+]}{K_a} \right) \end{aligned} \quad (7)$$

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 gliceril formal, el glucofurol, el carbonato de etilo, el lactato de etilo y la dimetilacetamida;⁸ 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 triacinoindol 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 Tritón WR-1339 en la solubilización de diversos esteroides.⁹ 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 antianginoso 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.

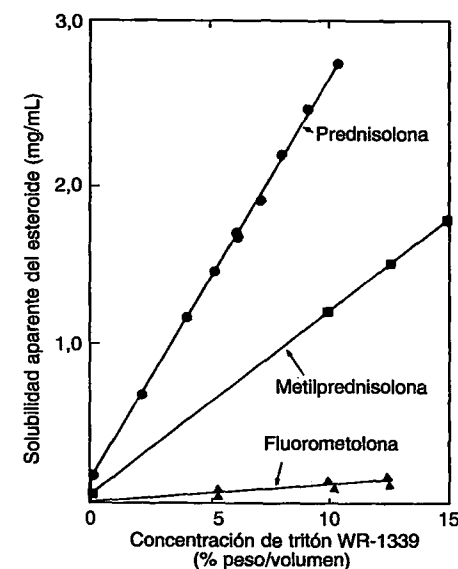


Fig. 83-16. Efecto de concentraciones variables de triton WR-1339 en agua sobre la solubilidad de algunos esteroides antiinflamatorios.⁷

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-

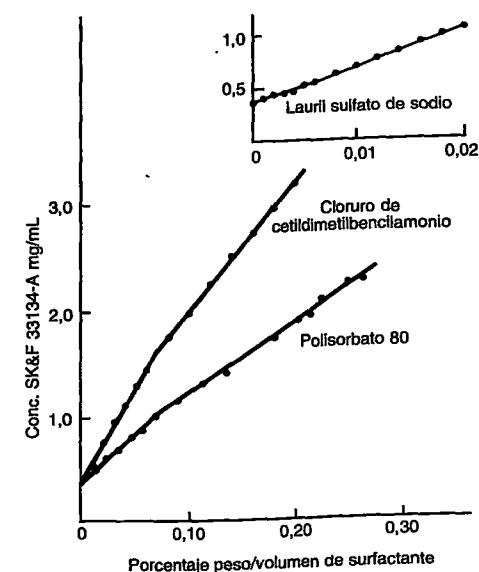


Fig. 83-17. Efectos de la concentración de surfactante sobre la solubilidad del SK&F 33-134-A.

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-

152 158

Cuadro 83-2. Sales aprobadas por la FDA para su comercialización

Anión	Porcentaje ^a	Anión	Porcentaje ^a
Acetato	1,26	Hidroxiato	0,25
Bencenosulfonato	0,25	Isotionato	0,88
Benzoato	0,51	Lactato	0,76
Bicarbonato	0,13	Lactobionato	0,13
Bitartrato	0,63	Malato	0,13
Bromhidrato	1,90	Maleato	3,03
Bromuro	4,68	Mandelato	0,38
Camsilato ^b	0,25	Mesilato	2,02
Carbonato	0,38	Metilbromuro	0,76
Citrato	3,03	Metilnitrato	0,38
Clorhidrato	42,98	Metilsulfato	0,88
Cloruro	4,17	Mucato	0,13
Diclorhidrato	0,51	Napsilato	0,25
Edetato	0,25	Nitrato	0,64
Edetato de calcio	0,25	Pamoato (embonato)	1,01
Edisilato ^c	0,38	Pantotenato	0,25
Esilato ^d	0,13	Poligalacturonato	0,13
Estearato	0,25	Salicilato	0,88
Estolato ^d	0,13	Subacetato	0,38
Fosfato/difosfato	3,16	Succinato	0,38
Fumarato	0,25	Sulfato	7,46
Gluceptato ^f	0,18	Tanato	0,88
Glucilarsanilato ^g	0,13	Tartrato	3,54
Gluconato	0,51	Teocato ⁱ	0,13
Glutamato	0,25	Trietioduro	0,13
Hexilresorcinato	0,13	Yoduro	2,02
Hidrabamina ^h	0,25		
Catión	Porcentaje ^a	Catión	Porcentaje ^a
Orgánico:		Metálico:	
Benzatrina ^a	0,66	Aluminio	0,66
Cloroprocaina	0,33	Calcio	10,49
Colina	0,33	Cinc	2,95
Dietanolamina	0,98	Litio	1,64
Etilenediamina	0,66	Magnesio	1,31
Meglumina ^j	2,29	Potasio	10,82
Procaina	0,66	Sodio	61,97

^a El porcentaje se basa en la cantidad total de sales aniónicas o catiónicas en uso durante el año de 1974. ^b Canforsulfonato. ^c 1,2-Etanodisulfonato. ^d Lauril sulfato. ^e Etanosulfonato. ^f Glucoheptonato. ^g p-Glucolamidafenilarsinato. ^h N,N'-Di(deshidroabietil)etilendiamina. ⁱ 2-Hidroxi-etanosulfonato. ^j 8-Cloroteofilinato. ^k N,N'-Dibenciletilendiamina. ^l Metilglucamina.

ciones exageradas de calor y luz en presencia y en ausencia de humedad, y ulteriormente se analizan para determinar el grado de descomposición. En muchos casos puede no disponerse de métodos analíticos que indiquen la estabilidad. En estos casos es necesario recurrir a la cromatografía en capa delgada para establecer una evaluación cualitativa de la estabilidad. Simultáneamente, las muestras se colocan en condiciones de elevada humedad y son pesadas en forma periódica para determinar el grado de higroscopicidad de los compuestos. Los compuestos con tendencia a absorber o adsorber humedad pueden presentar problemas de flujo durante la encapsulación.

También se evalúan las características de solubilidad; cuando una forma dada de sal posee una muy buena solubilidad (mayor del 10%) a veces es difícil preparar un granulado apropiado con un líquido de

granulación acuoso, sobre todo para las dosis altas. Los granulados preparados con estos métodos no secan en forma satisfactoria o no fluirán uniformemente del recipiente alimentador, lo que conducirá a amplias variaciones del peso durante la etapa de compresión. Una evaluación crítica de este tipo con diferentes formas de sales demostró ser considerablemente efectiva para permitir al preformulador adoptar la decisión acerca de la forma de sal elegida para el desarrollo ulterior.

Compresión y compactación

Los comprimidos siguen siendo la forma farmacéutica preferida, la información obtenida durante los estudios de preformulación acerca de las posibilidades de comprimir y compactar las drogas en polvo puede ser muy útil para los formuladores. Las posibilidades de compresión y compactación se relacionan directamente con la composición de los comprimidos. La compresión puede definirse como la posibilidad de que un polvo disminuya de volumen bajo presión, mientras que la compactación puede definirse como la posibilidad de que un polvo sea comprimido en un comprimido de una cierta fuerza o dureza. Aun cuando las drogas en polvo generalmente se combinan con excipientes para modificar las propiedades de compresión y compactación, las propiedades de la droga en polvo propiamente dichas pueden ser el principal determinante de su capacidad de ser manufacturado en un comprimido. A menudo pueden observarse diferencias significativas del grado de compresión y compactación en distintos lotes de la misma droga. Por ejemplo, cambios de los procedimientos de cristalización o trituración pueden conducir a diferencias del comportamiento de la droga.

La compresión y la compactación se evalúan con mayor frecuencia midiendo la fuerza tensional y la dureza de la droga compactada. La fuerza tensional comúnmente es medida por la compresión diametral de comprimidos redondos, en donde el análisis de la fuerza determina la dimensión del comprimido.¹¹ La compresión transversal de las drogas en compactos cuadrados entre placas más estrechas que la droga compactada arrojaría resultados más reproducibles con una variedad más amplia de polvos.

La dureza puede definirse como la resistencia de un sólido a la deformación local permanente. Las pruebas de dureza con deformación generalmente se basan en métodos de impresión estáticos o dinámicos. El método estático se basa en la formación de una muesca permanente sobre una superficie sólida mediante una carga de fuerza gradual y regularmente creciente. La dureza se determina por la carga aplicada y el tamaño de la muestra y se expresa como fuerza por unidad de superficie. En la prueba dinámica, la superficie sólida se expone a un impacto brusco, por ejemplo con un péndulo ondulante o un indentador que cae sobre la superficie por fuerza de gravedad.

Luego se determina la dureza por la altura de rebote del péndulo o el volumen de la muesca resultante.

Hiestand utilizó adaptaciones de una prueba de compresión y una prueba de dureza para obtener indicadores que se utilizan para formular parámetros o índices no tridimensionales.¹² Los índices se usan para caracterizar el comportamiento relativo de los componentes individuales o las mezclas en los comprimidos. El *Índice de tensión* es la relación entre la muesca dinámica y el módulo de Young reducido. El *Índice de rebote* es la relación entre la fuerza tensional y la dureza de indentación. El *Índice de fractura* se obtiene comparando las fuerzas tensionales de las drogas en compactos cuadrados con un orificio en sus centros y sin él. Los índices propiamente dichos no miden las propiedades intrínsecas de un compuesto químico sino los rasgos que afectan la formación de comprimidos con un lote específico de sustancia química. Es necesario conocer la magnitud de los tres índices para poder predecir la variedad de propiedades de formación posible de comprimidos. Esta información puede utilizarse como guía en la selección de excipientes a fin de contrarrestar problemas relacionados con las propiedades de un componente del producto farmacéutico.

Propiedades químicas

La evaluación de la estabilidad física y química de una nueva droga es una función importante del grupo de preformulación. El trabajo inicial debe tener por finalidad identificar aquellos factores que puedan conducir a una alteración de la droga en estudio. El farmacéutico físico puede anticipar el tipo posible de degradación al cual estará sujeto un compuesto mediante el análisis de su estructura química. Por ejemplo, los ésteres y las amidas son sensibles a la degradación hidrolítica, mientras que los acridanos y las catecolaminas son susceptibles a la degradación oxidativa. Con este conocimiento preliminar es posible planificar estudios más eficientes para identificar los problemas en una fase temprana. En este punto la preocupación principal no es la vía ni el mecanismo de degradación. Por lo general no se dispone de un método de análisis indicador de la estabilidad en una fase preliminar de la preformulación. Puede recurrirse a diversas técnicas, tales como la cromatografía en capa delgada, la reflectancia difusa y el análisis térmico, para obtener datos que permitan evaluar la estabilidad preliminar. A veces, la evaluación preliminar se complica por la presencia de impurezas. Es esencial que el droga en estudio sea puro antes de iniciar las pruebas de estabilidad. La presencia de impurezas puede conducir a conclusiones erróneas en la evaluación de preformulación.

Estabilidad de la droga. Es sumamente importante determinar la estabilidad de la sustancia química a granel con la mayor rapidez posible. No se puede preparar formas farmacéuticas estables con una

sustancia química que no era estable en su estado puro. Las muestras de la sustancia química generalmente son expuestas a distintas condiciones de luz, calor y humedad en presencia y en ausencia de oxígeno. La sustancia química se coloca en frascos sellados con humedad y sin ella, y se la almacena a temperaturas elevadas diversas que pueden variar en cierto grado entre los distintos laboratorios. La sensibilidad a la luz se mide por exposición de la superficie del compuesto a la luz. A veces se utilizan lámparas solares para exagerar las condiciones lumínicas. La higroscopicidad se evalúa colocando la sustancia química en placas de Petri abiertas en condiciones de humedad relativa entre el 30 y el 100%. Las muestras se monitorean regularmente para detectar posibles cambios físicos, la captación de humedad y la degradación química.

La mayoría de las drogas son estables en todas las condiciones: estables bajo condiciones especiales de manipulación, inestables con condiciones especiales de manipulación o completamente inestables. Cuando se detectan problemas de estabilidad en una droga puede ser importante determinar la vía de degradación e iniciar estudios para estabilizar el compuesto con aditivos apropiados.

En este punto puede ser aconsejable considerar algunas de las reacciones principales responsables de la inestabilidad de nuevas drogas. Evidentemente, algunos compuestos no experimentarán descomposición apreciable si se mantienen secos y protegidos del aire en un recipiente hermético. Siempre debe presumirse que la nueva droga se encuentra en un medio ambiente de formulación que conduzca a problemas de inestabilidad.

Degradación hidrolítica. La hidrólisis probablemente represente el proceso de degradación observado con mayor frecuencia en la formulación de nuevas drogas. Puede presumirse que la mayoría de las drogas nuevas estarán expuestas al agua durante su procesamiento o su conservación, en consecuencia existe el riesgo de hidrólisis a menos que las condiciones sean óptimas. La hidrólisis tiene lugar con ésteres, amidas, sales de ácidos débiles y bases fuertes y tioésteres, entre otros compuestos. Algunas drogas que experimentan una degradación hidrolítica son la procaina, la penicilina, la aspirina y la clorotiazida.

Desde el punto de vista cinético, las reacciones hidrolíticas se consideran reacciones secundarias, dado que su velocidad es proporcional a la concentración de los dos reactivos. Sin embargo, en soluciones acuosas, considerando que el agua generalmente se encuentra presente en exceso y en una concentración relativamente constante, estas reacciones son consideradas experimentalmente como reacciones mono-moleculares o de primer orden. Esta simplificación permite calcular el grado de descomposición en condiciones de experimentación precisas mediante métodos menos complicados. La extrapolación de las velocidades exageradas bajo condiciones de temperatura ambiente permite establecer con mayor rapidez la

159 159

160

160

Remington

FARMACIA

TOMO 2

19^a edición

Alfonso R. Gennaro

Presidente del Comité Editorial y Director
Profesor de Química del Philadelphia College of Pharmacy and Science



EDITORIAL MEDICA

original en inglés
TITULO: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, 19th ed.
Philadelphia College of Pharmacy and Science
en su 175º aniversario e impreso por
Publishing Company - Easton - Pennsylvania

1886	6ª edición, 1917	11ª edición, 1956	16ª edición, 1980
1889	7ª edición, 1926	12ª edición, 1961	17ª edición, 1985
1897	8ª edición, 1936	13ª edición, 1965	18ª edición, 1990
1905	9ª edición, 1948	14ª edición, 1970	19ª edición, 1995
1907	10ª edición, 1951	15ª edición, 1975	

in de
IAL MÉDICA PANAMERICANA S.A.
por los Dres.
J A. GIOVANNIELLO, DIANA S. KLAJN, NORA G. MEEROFF, KAREN MIKKELSEN,
IA A. MORANDO, UBALDO PATRONE

ón a cargo de la
ER J. FILINGER
Asociada de Farmacia Clínica de la Universidad de Buenos Aires (UBA). Directora del Centro de Información de Medicamentos
E) de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires. Miembro de la Carrera de Investigador Científico del
Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Doctora en Farmacología Experimental

laboración de los Dres.
RICCHIONE
O SAXTON
LOEWY
IA KANENGUISER
AM PIANO
ALGAZE

e partes del texto de USP XX, NF XV y el USAN y el USP *Dictionary of Drug Names* se hace con autorización de la Convención
Convención no se hace responsable por ninguna cita inexacta ni por ninguna deducción falsa o incorrecta que pueda derivarse del
de partes del contexto original, como tampoco de la obsolescencia resultante de la publicación de un suplemento.

ste texto no intenta ser el equivalente o el sustituto de la United States Pharmacopeia (USP) y/o del National Formulary (NF), ni de-
nsiderado como tal. En caso de que surja aquí alguna diferencia o discrepancia entre los estándares oficiales corrientes de la USP o
sobre potencia, calidad, pureza, embalaje o rotulación de las drogas y sus representaciones, prevalecerán el contexto y el propósito
ompendios oficiales.

50-06-1860-5 (Tomo 2)
50-06-5034-7 (Obra completa)
4-7903-426-2 (Tomo 2)
4-7903-427-0 (Obra completa)

SO EN LA ARGENTINA



el depósito que dispone la ley 11.723.
los derechos reservados.
ro o cualquiera de sus partes
rán ser reproducidos ni archivados en sistemas recuperables,
smitados en ninguna forma o por ningún medio,
1 mecánicos o electrónicos, fotocopadoras, grabaciones
quier otro, sin el permiso previo
torial Médica Panamericana S.A.

EDTORIAL MÉDICA PANAMERICANA S.A.

Biodisponibilidad y pruebas de bioequivalencia

Anthony R. DiSanto

La farmacia es una profesión que requiere el auxilio de disciplinas científicas así como la experiencia profesional individual de sus miembros. La preparación de medicamentos se ha convertido en una pequeña parte de la práctica farmacéutica, ampliamente reemplazada por su principal responsabilidad que es la protección de los productos a través de la apropiada selección de productos de múltiples orígenes. No es raro encontrar en la controversia de nombre comercial o genérico, porque éste no es el punto. El problema es el de la selección discriminada de un producto de diferentes fabricantes —a elección de un producto por otro, ya sea un cambio de marca comercial a producto genérico, de producto genérico a marca comercial, o de producto genérico a producto genérico. El farmacéutico acepta esta responsabilidad y razonablemente bien informado en particular énfasis en la biodisponibilidad y bioequivalencia de las drogas. La responsabilidad es variable a la misma forma farmacéutica provista por dos o más fabricantes, pero es reconocido. En este capítulo sólo se tratan los problemas de la biodisponibilidad y bioequivalencia química, la uniformidad de las propiedades físico-químicas de un lote a otro y la estabilidad son sólo unos pocos de los problemas que son importantes, ya que también afectan la respuesta clínica final de un fármaco.

Se debe caer en un exceso de confianza en la implicación de la selección de productos y las regulaciones sobre la biodisponibilidad por la FDA. Aun para el número de productos de múltiples orígenes que requieren un tipo de prueba de bioequivalencia debe ser la prueba se realiza sólo en un lote y, asimismo, cuando sólo se requiere una muestra, los datos proporcionados se limitan a unos pocos lotes. Hay una mala interpretación una vez que un producto se lanza al mercado. A continuación analizando cada lote. Esto

no es así ya que muy pocos productos son seguidos en los laboratorios de la FDA. Por lo tanto, la cuestión de la *continua* seguridad de la bioequivalencia y la equivalencia química debe ser planteada por el farmacéutico. Aquí reside el desafío y el farmacéutico debe recurrir tanto a su entrenamiento como a su experiencia técnica para tomar las decisiones apropiadas en cuanto a la selección de drogas.

Biodisponibilidad

En cualquier comentario sobre biodisponibilidad o pruebas de bioequivalencia quizá sea mejor comenzar con los conceptos y los factores básicos que pueden afectar la biodisponibilidad de una droga y considerar cómo éstos pueden afectar la bioequivalencia y el resultado clínico del tratamiento farmacológico. Desde un comienzo los términos empleados en este capítulo requieren una cuidadosa definición ya que, como en cualquier área, algunos términos han sido utilizados en muchos contextos diferentes por diversos autores.

Biodisponibilidad es un término absoluto que indica la medición de la velocidad real y la cantidad total (extensión) de droga que llega a la circulación general a partir de una forma farmacéutica administrada.

Equivalencia es más un término relativo que compara una droga con otra o con un conjunto de estándares establecidos. La equivalencia puede definirse de diversas formas:

1. La *equivalencia química* indica que dos formas farmacéuticas o más contienen las cantidades rotuladas (más o menos límites de un espectro especificado) de la droga.
2. Se produce *equivalencia clínica* cuando la misma droga de dos formas farmacéuticas o más produce idénticos efectos in vivo según se mida por medio de una respuesta farmacológica o por el control de un síntoma o enfermedad.
3. La *equivalencia terapéutica* implica que una sustancia química estructuralmente diferente puede dar el mismo resultado clínico que otra sustancia química.
4. La *bioequivalencia* indica que una droga en dos formas farmacéuticas similares o más llega a la circulación ge-

162

162

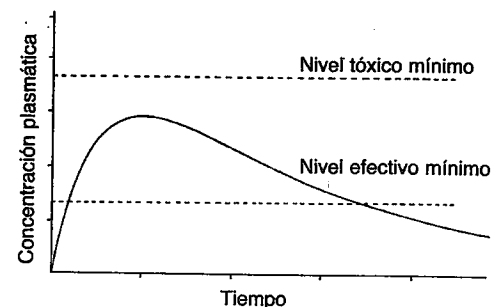


Fig. 35-1. Típica curva de nivel plasmático de una droga con niveles efectivos y tóxicos (efectos colaterales) definidos.

neral con la misma velocidad *relativa* y la misma extensión *relativa*, es decir, que los perfiles de niveles plasmáticos (en sangre o suero) de la droga obtenidos utilizando las dos formas farmacéuticas son, dentro de lo razonable, "superponibles."

Formas farmacéuticas. En la titulación de la dosis en cualquier paciente el objetivo es, en términos conceptuales, lograr y mantener un nivel sanguíneo que exceda el nivel eficaz mínimo necesario para la respuesta, pero que no exceda el nivel tóxico (efectos colaterales) mínimo. Esto se ilustra gráficamente en la figura 35-1. Hay tres factores principales de absorción que pueden afectar la forma general de esta curva a nivel sanguíneo, y por lo tanto la respuesta a la droga.

1. La dosis de la droga administrada, es decir, los niveles sanguíneos van a aumentar y disminuir en proporción a la dosis administrada.

2. Lo mismo que 1 pero producido por un proceso diferente, es la cantidad de droga absorbida de una forma farmacéutica dada. El efecto de que sólo se absorba la mitad de la droga de una forma farmacéutica es equivalente a la reducción de la dosis (fig. 35-2).

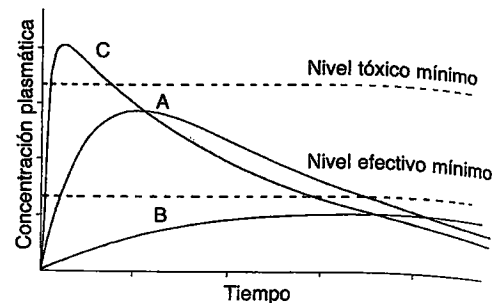
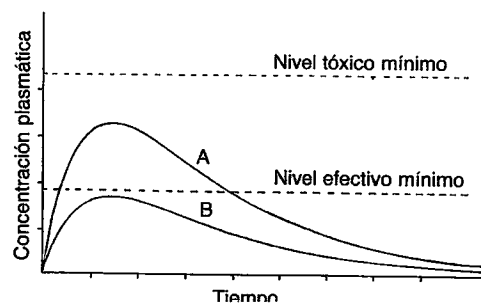


Fig. 35-3. Efecto de la velocidad de absorción de una droga de una forma farmacéutica sobre el perfil del nivel plasmático y la eficacia. Las velocidades de absorción de las fórmulas B y C son de $1/10$ y 10 veces menor que las de la forma farmacéutica A.

3. Velocidad de absorción de la droga. Si la absorción a partir de la forma farmacéutica es más rápida que la velocidad de absorción que dio el perfil en la figura 35-1 pueden excederse los niveles tóxicos (efectos colaterales). Si la absorción a partir de la forma farmacéutica es suficientemente lenta, puede no llegarse nunca a niveles eficaces mínimos (fig. 35-3).

También es posible una combinación de estos dos últimos factores (fig. 35-4) y es posible que sea el resultado más aprobable en la vida real.

En cualesquiera de estos casos se ha alterado el curso de tiempo y la extensión de la respuesta clínica a la droga.

Ambos factores, la extensión y la velocidad de absorción de la droga, pueden ser afectados por la forma farmacéutica en el cual está contenida la droga. El efecto puede ser intencional, como en los medicamentos de liberación sostenida, o no intencional, como ocurre por un cambio de la composición o el método de elaboración de la forma farmacéutica o ambas cosas.

Es importante recordar que en la mayoría de las formas farmacéuticas el único ingrediente regulado por ley es el principio activo. La elección de los otros materiales (adyuvantes) usados para preparar una forma farmacéutica satisfactoria queda a criterio de cada fabricante. Es a través de estos cambios, en la composición y en la técnica de elaboración, que pueden ocurrir cambios no intencionados de la biodisponibilidad y la bioequivalencia. En el capítulo 83 se presenta una descripción de la formulación de las formas farmacéuticas y de los factores que deben ser considerados por el farmacéutico formulador.

Velocidad de disolución. Para que una droga sea absorbida primero debe entrar en solución. En la fi-

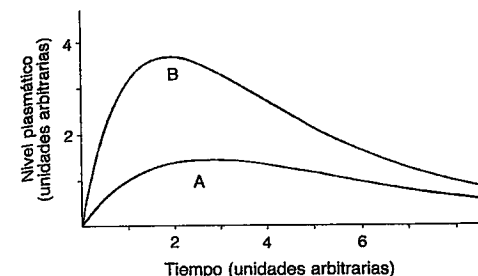


Fig. 35-4. Simulación computarizada de las curvas de niveles plasmáticos de dos formas farmacéuticas de la misma droga suponiendo que la velocidad y la extensión de la absorción de la droga de la forma farmacéutica A fuesen de 50% y 50% respectivamente de las correspondientes a la forma farmacéutica B.

La teoría y la mecánica de la velocidad de disolución de las drogas se describen en detalle en el capítulo 34. Es suficiente decir que las características físicas de la droga y la composición del comprimido pueden tener un efecto sobre las velocidades de desintegración, desagregación y disolución de la droga. Así, éstas pueden afectar la velocidad de absorción y los niveles sanguíneos resultantes de la droga.

Propiedades de la droga. Las características físicas de la droga que pueden alterar la biodisponibilidad se discuten en los capítulos 41 y 83 y consisten en: el polimorfismo de la forma cristalina, la elección de la de la sal de la droga, el tamaño de las partículas, el uso de la forma hidratada o anhidra, la humectabilidad y la solubilidad de la droga. En el capítulo 83 también se comentan algunas otras propiedades que pueden afectar adversamente la calidad del producto. Muchos de estos factores deben ser descubiertos durante las pruebas químicas de la droga antes de la venta de la forma farmacéutica y por lo tanto no deben afectar inadvertidamente la biodisponibilidad de la droga.

Propiedades de la forma farmacéutica. Los diversos componentes de las formas farmacéuticas sólidas y semisólidas, además del ingrediente activo, se discuten en el capítulo 92. Aquí se presenta sólo un resumen referido a los comprimidos. Además del principio activo, un comprimido por lo común puede contener:

Fijadores: se usan para proporcionar un polvo que escurra bien a partir de la mezcla de los ingredientes del comprimido de modo que el material fluya bien cuando se usa en una máquina comprimidora. El fijador también proporciona cohesividad al comprimido. Muy poco fijador puede llevar a problemas de flujo y comprimidos que no mantie-

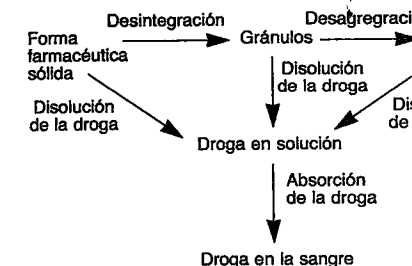


Fig. 35-5. Secuencia de sucesos involucrados en la absorción de una droga de una forma farmacéutica sólida.

table. Muchos comprimidos comerciales pesan 500 mg de modo que es obvio que en el caso de drogas potentes el relleno constituye una gran parte del comprimido. Puede producirse la fijación de la droga y afectar la biodisponibilidad.

Desintegrantes: se usan para que los comprimidos se desintegren cuando quedan expuestos a un medio acuoso. Una cantidad muy elevada puede producir problemas que pueden desintegrarse en el frasco de modo que la atmósfera; demasiado poca cantidad insuficiente para la desintegración y así puede afectar la velocidad y la extensión de la liberación de la forma farmacéutica.

Lubricantes: se usan para incrementar el flujo del polvo hacia la máquina comprimidora y el comprimido se pegue en la matriz de la comprimidora. Los lubricantes por lo común son materiales hidrófobos, como el ácido esteárico, el magnesio o calcio. Muy poco lubricante puede producir una elaboración satisfactoria de los comprimidos. Demasiado elevada puede producir un comprimido con una capa hidrófoba impermeable al agua, lo que inhibe la desintegración del comprimido y la liberación de la droga.

La integridad del fabricante no es un componente físico del comprimido, pero puede tener un efecto sobre la respuesta clínica de la forma farmacéutica. Los problemas que surgen aquí se relacionan con los controles de calidad que el fabricante aplica a su producto (capítulo 39). Por ejemplo, con dosis bajas de drogas por las que la terminación de que todo el principio activo esté presente, en la forma farmacéutica debe correlacionarse con la determinación de que cada comprimido contenga la dosis especificada. Es bastante posible con la tecnología actual que el ensayo de varios comprimidos (o de un lote) dentro de límites establecidos mientras se tiene de droga de ciertos comprimidos puede dar mucho estos límites en direcciones positivas.

163

164
164

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

Radicación No. 04 111108

Clasificación Internacional (IPC): A 61 K ³¹/₄₀₄

Concepto Técnico No. 482

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒

Solicitud Internacional: PCT/FR03/000507

Fecha Sol. Internacional: 17/02/2003

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción: Folios: 44 a 51

Reivindicaciones: Folio: 52
Folio: 82 Memorial de 19/05/2008

Prioridad: FR02/04847 de 18/04/2002

Respuesta del solicitante: Folios: 77 a 83 Memorial de 19/05/2008
Folios: 131 a 134 Memorial de 20/01/2010

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: Nueva sal de perindopril y composiciones farmacéuticas que la contienen

El problema planteado en esta solicitud consiste en la falta de estabilidad y la baja biodisponibilidad de las sales convencionales de perindopril. Las sales de adición de base o ácido farmacéuticamente aceptables de uso convencional para el caso de perindopril corresponden a las sales de sodio o el maleato, sin embargo, durante el desarrollo del producto se ha encontrado la dificultad de diseñar una sal farmacéuticamente aceptable que no solo tenga buena disponibilidad sino también una estabilidad adecuada para ser propicia para la preparación y almacenamiento de las composiciones farmacéuticas que la contienen.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una sal de arginina de perindopril o ácido (2S)-2-[(1S)-carbetoxibutilamino]-1oxo-propil-(2S,3aS,7aS)-perhidroindol-carboxílico y sus formas hidratadas, las composiciones farmacéuticas que la contienen y que presentan un sistema de liberación inmediata del agente activo en cantidad de 0,2 a 10mg.

Objeto de la solicitud: Sal de arginina de perindopril y sus hidratos, las composiciones que contienen la sal arginina de perindopril en cantidad de 0,2 a 10mg y su combinación con uno o más excipientes en la forma de tableta de liberación inmediata.

Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: **A 61 K ³¹/404** de la **Clasificación Internacional de Patentes**.

3. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 18/04/2002, se procedió a efectuar la búsqueda de documentos relacionados en el estado de la técnica con fecha de publicación anterior a ésta.

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	EP0391462	"Synergistic compositions containing ketanserin"	10/10/1990
D2	EP0468929	"Stabilized pharmaceutical compositions"	29/01/1992
D3	US4914214	"Process for the industrial synthesis of perindopril"	03/04/1990

Anterioridades **D1 a D3** en los folios 84 a 109

D1 divulga composiciones farmacéuticas que comprenden ketanserina (antagonista selectivo de los receptores S2 de serotonina) y un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina y sus sales de adición de ácido o base. Dentro de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) de elección se presenta al agente activo perindopril o bien, perindoprilat y sus sales de adición con aminoácidos como arginina y lisina (Ver folios 85 y 86).

D2 divulga composiciones farmacéuticas estabilizadas que contienen un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) como perindopril y un agente capaz de donar iones clorhidrato como es el caso del aminoácido arginina clorhidrato (Ver folios 96 y 102).

D3 divulga un proceso para la síntesis a nivel industrial de perindopril y sus derivados, en particular de la sal de terc-butilamina de perindopril (Ver columna 9 folio 109).

4. Respuesta a los argumentos del solicitante:

Mediante memorial de fecha 20/01/2010 el señor solicitante expone lo siguiente:

- *"(...) Para la evaluación de nivel inventivo los documentos citados deben revelar sugerencias y enseñanzas claras para el técnico en la materia que lo lleven a obtener la presente invención y que el examen de nivel inventivo está dirigido a determinar si la invención reivindicada había sido sugerida o enseñada en el estado del arte, de acuerdo con el conocimiento de un técnico en la materia. Para los anteriores efectos, el Examinador al realizar el examen de nivel inventivo debe verificar las enseñanzas del arte previo sin adoptar la posición de un inventor que se preguntaría cómo solucionar el problema técnico en cuestión. Lo anterior, por cuanto si se adopta la posición del inventor y se tiene como conocimiento tanto del arte previo como de la forma como efectivamente se solucionó el problema técnico, la invención en todos los casos le resultaría obvia y evidente".*

Al respecto es preciso señalar que la publicación **D1** divulga claramente la posibilidad de que cualquiera de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina a continuación listados: benazepril, captopril, enalapril, enalaprilat, lisinopril, alacepril, delapril, Ramipril, ramipatrilat, perindopril y perindoprilat puedan formar sales con aminoácidos de tipo arginina o lisina; por lo que para esta Superintendencia es claro que el contenido del documento permite inferir razonablemente a una persona versada en ciencias farmacéuticas que es posible producir la sal de arginina de perindopril. Y dicha evidencia técnica objetiva contradice las afirmaciones del señor solicitante en el sentido que esta Dependencia acudió a efectuar un análisis retrospectivo sobre la patentabilidad de la invención.

Por otra parte, la publicación **D1** data de 1990 por lo que en ningún caso es posible afirmar que el examen se formuló a partir del conocimiento que se tenía de la solución, toda vez que en el documento se indicó sobre la existencia de las sales de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina con aminoácidos como arginina. Y dado que el señor solicitante pretende caracterizar el objeto no solo por sus elementos estructurales sino por el efecto técnico que se produce con su utilización cuando indica que se debe tener en cuenta no solo la invención en concreto sino el problema técnico planteado y la solución aportada es preciso aclarar que aunque la divulgación que contiene **D1** sea catalogada como genérica, allí se encuentran anticipaciones técnicas relevantes que le permitirían a una persona conocedora de la materia comenzar ensayos sistemáticos con el fin de identificar las propiedades atribuidas a las sales conocidas y divulgadas en el estado del arte para un compuesto, del que se tiene noticia sobre la posibilidad de que forme sales con aminoácidos como arginina, sin que por ello se pueda afirmar que se ha desplegado actividad inventiva tal que se produce un salto cualitativo en la regla técnica por la mera identificación de su comportamiento a través del tiempo y por efecto de las condiciones medioambientales.

- *“(...) resulta fundamental determinar si de acuerdo con las enseñanzas que proporcionan los documentos **D1-D3**, los mismos pueden ser considerados como anterioridades válidas que afecten el nivel inventivo de la patente solicitada. (...) los documentos **D1 –D3** no revelan específicamente sales de arginina y/o la mejora lograda (sustento técnico) en las mismas en términos de estabilidad y biodisponibilidad del compuesto (perindopril), tal como las reveladas en la presente solicitud. En efecto, es importante resaltar que a diferencia de la presente solicitud de patente, los documentos **D1** y **D2** no describen el compuesto perindopril y/o sales de este compuesto y que el documento **D3** se refiere a un proceso para obtener una sal de terc-butilamina de perindopril en lugar de una sal de arginina”.*

Frente al argumento del señor solicitante es preciso aclarar que la publicación **D1** en los folios 85 y 86 divulga la posibilidad de que perindopril forme sales con aminoácidos, entre ellos con arginina. Y aún cuando allí no se mencionen las mejoras logradas con su caracterización, como es el caso de la estabilidad y la biodisponibilidad, esto no quiere decir que no se encontrara el producto: sal arginina de perindopril divulgado en el estado de la técnica.

Y en cuanto a las enseñanzas del documento **D2** esta Superintendencia concuerda con el señor solicitante en que la publicación no divulga de manera explícita una sal de arginina de perindopril, sin embargo si hace referencia a la fabricación de composiciones farmacéuticas que incluyen inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, entre ellos perindopril, en las que por adición de sustancias con capacidad de donar grupos ácidos como es el caso de clorhidratos de aminoácidos, entre ellos clorhidrato de arginina se logra aumentar la estabilidad de las composiciones, en cuyo caso la estabilidad mejorada que consigue el señor solicitante mediante la formación de la sal ya había objeto de anticipación mediante

167 167
la adición de clorhidratos de aminoácidos en las formulaciones de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), razón por la cual para esta Superintendencia es claro que existían evidencias técnicas relacionadas con el efecto técnico originado por la presencia de aminoácidos en las formulaciones de perindopril por lo que tampoco se puede afirmar que los resultados en términos de estabilidad son producto de actividad inventiva o constituyen un efecto inesperado.

En lo concerniente a las enseñanzas del documento **D3** es cierto que no se mencionan sales de arginina de perindopril porque de hecho allí se hace referencia a un procedimiento para obtener la sal de terc-butil-amina de perindopril. Sin embargo, en dicha publicación se pone en evidencia el hecho de que en el estado de la técnica ya se había contemplado la posibilidad de diseñar sales del agente activo perindopril con el fin de obtener un compuesto más soluble, estable y biodisponible.

En este orden de ideas una persona versada en ciencias farmacéuticas se encontraba en capacidad de reconocer la necesidad técnica y por ende el problema asociado al fármaco perindopril y lo hubiera resuelto de la manera indicada por el señor solicitante, toda vez que en las publicaciones **D1** y **D2** se planteaba tanto la posibilidad de formar sales de arginina de perindopril como la posibilidad de incrementar la estabilidad de perindopril mediante la adición de sustancias como clorhidrato de arginina. Así, en las publicaciones señaladas existían evidencias razonables que orientaban el camino para obtener una sal de arginina de perindopril por lo que la solución aportada al estado de la técnica constituye una derivación evidente y por ende no se puede considerar inventiva.

- *"(...) teniendo en cuenta el carácter evidentemente general de las enseñanzas de este documento, respetuosamente nos permitimos poner de presente que otorgarle el carácter de anterioridad para invenciones relacionadas con esta área de la ciencia impediría el desarrollo de la ciencia por cuanto a nadie le interesaría continuar investigando sobre dicha materia en la medida que no sería posible obtener el privilegio de patente para un nuevo desarrollo o avance técnico al respecto".*

La publicación **D3** señala la posibilidad de que la molécula perindopril forme sales con el aminoácido L-alanina y deja la puerta abierta para la fabricación de sales de terc-butil-amina de perindopril. Y aún cuando allí no se menciona la obtención de la sal de arginina de perindopril ni su procedimiento de fabricación, ello no quiere decir que no pueda catalogarse como antecedente cercano de la invención, toda vez que producto del análisis en conjunto del citado antecedente **D3** con **D2** es posible inferir razonablemente tanto el fundamento técnico sobre el cual reside la formación de sales de inhibidores ECA como perindopril, como la posibilidad de obtenerlas con aminoácidos.

De hecho, con base en **D2** es claro que dentro de los aminoácidos utilizados para la formación de sales farmacéuticamente aceptables se encuentran tanto arginina como L-alanina (ver folio 93 líneas 53 a 57) y la elección de uno u otro aminoácido no conlleva el ejercicio de una verdadera actividad inventiva ni supera la regla técnica, en razón a que **D2** se anticipó a presentarlas y su análisis en conjunto con **D3** permite superar las diferencias técnicas a las que hace referencia el señor solicitante.

- *"(...) se pone de presente a su Despacho que a pesar que dichos documentos mencionan que es posible formar una sal de arginina y/o que la administración de arginina con una molécula inhibidora de la enzima convertidora de angiotensina mejora los resultados respecto a la respuesta terapéutica (biodisponibilidad), los mismos no enseñan o sugieren que en el caso particular en que la molécula inhibidora de la enzima convertidora de angiotensina es perindopril, su*

168

biodisponibilidad y estabilidad se vería incrementada al formar específicamente una sal de arginina en lugar de otras sales".

Frente al argumento del señor solicitante es preciso señalar que la Decisión 486 de la Comunidad Andina establece claramente que el privilegio de patente se otorga para productos y procedimientos, por lo que es claro que si el producto se deriva de manera evidente a partir del estado de la técnica existe un impedimento para otorgar la protección. De esta manera, las propiedades técnicas atribuidas a un producto que se deriva evidentemente del estado de la técnica aún cuando se presenten para incrementar el acervo de conocimientos entorno al comportamiento de una sustancia, como es el caso de las propiedades de estabilidad y biodisponibilidad reportadas por el señor solicitante para la sal de arginina de perindopril, que no encuentran protección bajo el privilegio de patente, toda vez que se atribuyen a una sal que se encontraba indicada en el estado de la técnica tal y como se establece en el folio 93 y 96 de **D2**, por lo que resulta obvia a los ojos de un conocedor de la materia dadas las enseñanzas reveladas por los citados documentos **D1** y **D2**.

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D. 486)

5.1 Nivel inventivo (artículo 18 D. 486)

La reivindicación 1 consiste en la sal arginina de perindopril y sus hidratos, las reivindicaciones 2 a 4 consiste en las composiciones farmacéuticas que la contienen (Ver folio 82).

- El estado del arte previo a la invención presenta los siguientes documentos:

Anterioridad D1:

En el folio 86 de la publicación **D1** se indica que los Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) pueden formar sales de adición con ácidos o bases, dentro de las que se encuentran: sales de amonio, sales de metales alcalinos como potasio, sodio, magnesio y calcio y sales formadas con bases orgánicas como la benzatina, la N-metil-D-glucamina e hidrabamaina, pero además señala la posibilidad de que formen sales con amino ácidos como arginina y lisina, entre otros.

En el folio 85 se indica que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) son captopril, enalapril, lisinopril, alacepril, indolapril, sirapapril, zofenopril, perindopril y perindoprilat.

Anterioridad D2:

La publicación **D2** señala la falta de estabilidad de las composiciones que contienen compuestos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, por lo que para la preparación de las composiciones se pretende adicionar un componente que sea portador de iones como clorhidrato tipo ácido de Lewis dentro de los que se encuentran: clorhidrato de glicina, clorhidrato de ácido glutámico, clorhidrato de betaína, clorhidrato de alanina, clorhidrato de valina, clorhidrato de lisina, clorhidrato de arginina, entre otros.

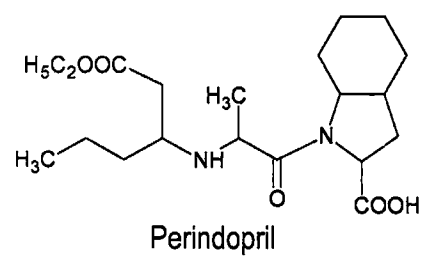
La publicación logra demostrar que por la adición de sustancias que presenten propiedades como ácido de Lewis se logra extender la vida media de las composiciones y por tanto se conserva la estabilidad del producto. Y dentro de los compuestos que señala la anterioridad como inhibidores ECA de elección se encuentra el agente activo perindopril (ver folio 96).

Anterioridad D3:

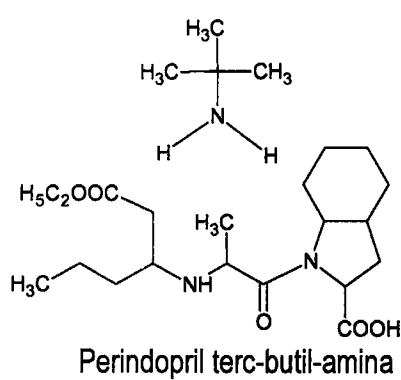
168

169

La publicación **D3** señala un proceso para sintetizar perindopril, en el cual (2S,3aS,7aS)-2-carboxiperindol es condensado con N-[(S)-1carbetoxibutil]-(S)-alanina después de la desprotección del grupo carboxilo. Sobre el producto resultante de la condensación se sugiere la desprotección del grupo carboxilo sobre el anillo heterocíclico a fin de obtener el compuesto de fórmula (I).



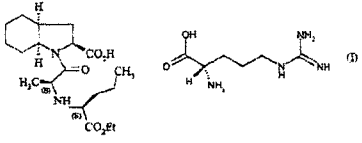
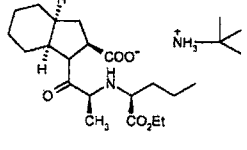
Adicionalmente, la publicación **D3** hace referencia al proceso para la obtención de la sal de terc-butilamina de perindopril de fórmula (II):



Evaluación de Diferencias técnicas:

i) Al efectuar la comparación elemento por elemento entre el objeto reclamado en la cláusula 1 y las enseñanzas reveladas por el estado del arte más cercano fue posible establecer lo siguiente:

Tabla 1.

Materia Reivindicada (Cláusula 1)	D1 (EP0391462)	D2 (EP0468929)	D3 (US4914214)
Sal arginina de perindopril  (folio 82)	Inhibidores ECA pueden formar sales de arginina y dentro de la selección se encuentra perindopril	Formación de sales <i>in situ</i> en composiciones mediante reacción de inhibidores ECA como perindopril con ácidos de Lewis como clorhidrato de arginina	Proceso para la obtención de perindopril de fórmula (I) y su sal de terc-butilamina  I
	✓ (folio 85 línea 46)	✓ (folio 96 línea 33)	✓ (folio 109, columna 9 y 10)

La diferencia entre la materia reivindicada y las enseñanzas de cada uno de los documentos **D1** y **D2** estriba en que allí se reclama la sal arginina de perindopril de forma específica mientras que en estos documentos no se precisa que el inhibidor ECA sea perindopril, sino que se refiere de manera genérica que el conjunto de moléculas que se agrupan en la categoría terapéutica: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, dentro de los que se contempla a perindopril, pueden formar sales de adición con aminoácidos como arginina, o bien, interactuar con iones donados in situ en la matriz de las formulaciones por efecto de la liberación de

cloruro como en el caso de **D2** para conseguir un aumento considerable en la estabilidad de las composiciones.

1701
170

La diferencia de la materia reclamada con respecto al documento **D3** estriba en que allí se reclama la sal de arginina de perindopril mientras que el procedimiento allí consignado sólo hace referencia a la obtención de la sal de terc-butilamina.
ii) Al efectuar la comparación elemento por elemento entre el objeto reclamado en las cláusulas 2 a 4 y las enseñanzas reveladas por el estado del arte más cercano fue posible establecer lo siguiente:

Tabla 2.

Materia Reivindicada (Cláusulas 2 a 4)	D1 (EP0391462)	D2 (EP0468929)
Composiciones farmacéuticas de liberación inmediata que contienen	Composiciones farmacéuticas que contienen	Composiciones estabilizadas que permiten la liberación de iones cloruro <i>in situ</i> para estabilizar compuestos inhibidores ECA
	✓ (folio 91 línea 8)	✓ (folio 93 líneas 44 y 56)
Sal arginina de perindopril	- Ketanserina y - Un inhibidor ECA como perindopril que está presente en la forma de sal con un aminoácido como la sal de arginina de perindopril.	- Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) perindopril y - Un donante de ácido como cloruro de arginina liberado <i>in situ</i>
	✓ (folio 85 línea 46 y folio 86 línea 34)	✓ (folio 96 líneas 28 a 32)

La diferencia entre la materia reivindicada y el contenido de la publicación **D1** estriba en que las composiciones reclamadas solo contienen un compuesto activo: sal de arginina de perindopril, mientras que en el estado del arte divulgado en **D1** se contemplan dos: ketanserina y sales de arginina de perindopril.

La diferencia entre la materia reivindicada y el contenido de la publicación **D2** estriba en que la composición reclamada incluye la sal arginina de perindopril, mientras que en **D2** se divulgan composiciones que contienen perindopril y clorhidrato de arginina para que se liberen in situ iones cloruro y L-arginina y se forme in situ la sal correspondiente en razón a que la L-arginina presenta una carga neta positiva.

Evaluación del problema técnico objetivo y del efecto técnico:

De acuerdo con la memoria descriptiva de la solicitud, la invención hace referencia a una nueva sal de adición de perindopril que presenta buena biodisponibilidad y estabilidad.

Debido a que las sales de sodio y maleato modifican su estado de agregación cuando se ponen en contacto con la atmósfera y que la sal de terc-butilamina de perindopril no es estable cuando se somete a condiciones de temperatura y humedad extremas era necesario diseñar una molécula que presentara ventajas técnicas frente a la sal convencional.

Así, el problema técnico objetivo que se resuelve con la presentación de la nueva sal de arginina de perindopril se relaciona con la disminución en la estabilidad de las

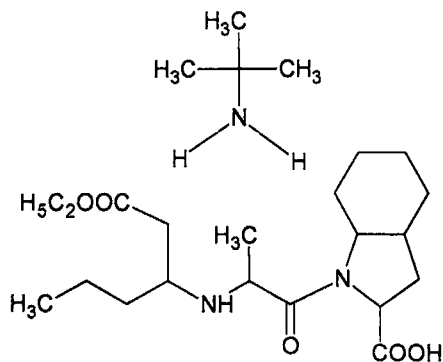
composiciones que contienen sales convencionales de perindopril como la de terc-butil-amina y la necesidad de aumentar la biodisponibilidad del compuesto.

171
131

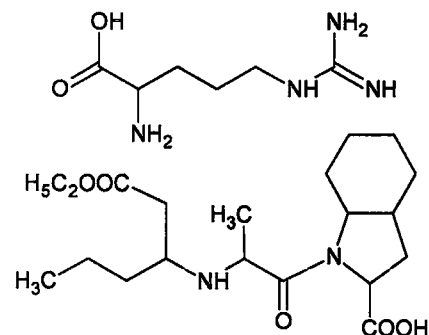
De acuerdo con el señor memorialista el efecto técnico que presentan las sales de arginina tiene que ver con la reducción en la transformación química de la molécula, originada por el menor porcentaje de humedad recibida del medio a medida que se incrementa la temperatura, además del incremento en la biodisponibilidad.

Al respecto es preciso señalar que la formación de sales orgánicas es una alternativa comúnmente utilizada en farmacia para mejorar las propiedades asociadas a una sustancia¹. De hecho, la obtención de una sal tiene como fundamento la interacción del principio activo con una solución que contiene el aminoácido o el electrolito, tal y como lo señalan las enseñanzas del documento D3, en el que se reconoce la habilidad de perindopril para permanecer en su forma de sal y se divulga el método de obtención de la sal de terc-butilamina con perindopril, el cual, consiste en el calentamiento de la solución del activo perindopril en acetato de etilo hasta su disolución y posterior adición de terc-butilamina, a fin de lograr la formación de la sal correspondiente (ver folio 109 columna 9 líneas 13 a 23), aplicando de esta manera el método clásico de salificación en química orgánica al que hace referencia el señor solicitante en el folio 50.

Por su parte, en la publicación D1 se divulgan formulaciones estables que contienen sales de inhibidores ECA como perindopril formadas a partir de su interacción con aminoácidos como arginina (ver folio 86 líneas 29 a 34). Mientras que el estado del arte divulgado en D2 se enseña la posibilidad de que cualquier agente inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina ECA pueda formar in situ una sal de arginina con un donante de iones cloruro como clorhidrato de arginina, como estrategia para mejorar las condiciones de estabilidad asociadas a las composiciones por efecto de la liberación de los iones cloruro (Ver folios 102 y 103 de D2).



Perindopril terc-butilamina



Perindopril arginina

Por otra parte, se conoce que el objetivo principal del investigador en la etapa de preformulación farmacéutica es identificar la forma adecuada de un compuesto

¹ Berge M. Stephen. Pharmaceutical Salts. Journal of pharmaceutical sciences. January 1977. 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".

(Ver folios 135, 136 y 139)

172
172

activo que permita su mejor desempeño durante las etapas de formulación, manufactura y almacenamiento, dentro de las que se encuentran la formación de sales, propiedad que redunda además en la estabilidad y biodisponibilidad del fármaco². Por tal razón, la fabricación de sales de adición con ácido o base de tipo aminoácido es una de las estrategias que contemplan los documentos del estado del arte **D1**, o bien **D2** que presentan aplicaciones específicas de los conceptos de formación de sales sobre el activo perindopril y otros inhibidores ECA para mejorar el comportamiento fisicoquímico del compuesto cuando se somete a diferentes condiciones de fabricación y almacenamiento.

Asimismo, se ha reconocido por parte de la comunidad científica que la administración de arginina con una molécula inhibidora de la enzima convertidora de angiotensina mejora los resultados respecto de la respuesta terapéutica, toda vez que la arginina es un mediador de la síntesis de factores de relajación del endotelio vascular como es el caso del óxido nítrico³. De esta manera, la disociación de la sal de cloruro de arginina, tal y como se indica en **D2**, además de mejorar la estabilidad de la formulación trae como consecuencia un efecto farmacológico mejorado debido a la liberación de arginina y su interacción con la base libre de perindopril.

En este orden de ideas, la materia reivindicada en la presente solicitud carece de altura inventiva ya que tanto las sales como su obtención obedecen a una reproducción, en lo sustancial, de los medios técnicos utilizados generalmente por la comunidad científica para la producción de sustancias más solubles, estables y fisicoquímicamente superiores como es el caso de las sales, tal y como se indica en **D3** y se aplica en la obtención de las formulaciones en cualquiera de las publicaciones **D1** o bien, **D2**.

Así, una persona del oficio normalmente versada en ciencias farmacéuticas, enfrentada al problema de estabilidad de un fármaco como perindopril, se encontraba en capacidad de resolverlo de la manera como se precisa en la presente solicitud al combinar las enseñanzas de **D3** con **D1** o bien con **D2**, dado que en **D3** se refiere el procedimiento para obtener sales de perindopril y en **D1** o **D2** se establece la posibilidad de formular la sal arginina de perindopril en sistemas de entrega farmacéuticos e incluso obtenerlas *in situ*, existiendo claras indicaciones en el estado del arte sobre la manera como se resuelve el problema de estabilidad de las formulaciones.

Asimismo, existía evidencia técnica de las ventajas terapéuticas que se lograban con la administración combinada de un inhibidor ECA en asociación con L-arginina², un aminoácido con carga neta positiva capaz de formar sales con nucleófilos como perindopril, por lo que para un conocedor de la materia técnica resultaría obvio que la

² Gennaro Alfonso R. Remington Farmacia. Tomo 1. 19ª edición. Editorial Médica Panamericana S.A. Capítulo 83. Preformulación. Folios 154 a 158. Tomo 2. Capítulo 35. Biodisponibilidad. Folios 160 a 163.

³ Pei Yan Chen. Et al. "L-Arginine abrogates salt-sensitive hypertension in Dahl/Rapp rats". Nephrology research and training center and division of nephrology. Department of Medicine. University of Alabama. Clin Invest. The American Society for Clinical Investigation, Inc. Volume 88, November 1991. 1559-1567.

"El aminoácido L-arginina presenta actividad como agente hipotensor porque es capaz de normalizar la presión arterial originada por el consumo de sal en la dieta. Este estudio realizado en ratas Dahl/Rapp demuestra que la administración de sal en la dieta aumentó la producción de un importante factor de relajación del endotelio, el óxido nítrico – NO - en los animales, pero esta situación sólo ocurrió en aquellos que fueron tratados concomitantemente con L-arginina, por lo que se logró detener la respuesta hipertensiva (ver folio 114)".

173 173
formación de una sal de L-arginina con perindopril redunda en una respuesta terapéutica superior, en el incremento en la biodisponibilidad y en la estabilidad de las formulaciones tal y como se menciona en la publicación D2 (ver folio 93 líneas 43 y 44).

Estas enseñanzas asociadas a las que revela la publicación D3 claramente le permiten a una persona versada en ciencias farmacéuticas reconocer el problema técnico asociado a las propiedades de perindopril y sus sales convencionales y resolverlo tal y como se había previsto en la publicación D2.

Así las cosas, la solución aportada por el señor solicitante es una derivación evidente del estado de la técnica que no cumple las disposiciones normativas de la Decisión 486 en su artículo 18 sobre altura inventiva de la materia estudiada.

Resultados del estudio de estabilidad:

De acuerdo con el señor solicitante, la sal de terc-butilamina se descompone más rápido que la sal de arginina, sin embargo, los ensayos allegados a esta Dependencia con motivo de la presentación de la solicitud no permiten evidenciar cómo se produce la descomposición del producto cuando se utiliza el principio activo en forma de sal de terc-butilamina *versus* la sal de arginina u otras sales convencionales señaladas por el señor memorialista, como es el caso de la sal sódica y el maleato.

Adicionalmente, la sustentación del estudio de estabilidad no permite estimar cómo es el comportamiento del producto a largo plazo en anaquel aún cuando el señor memorialista pretende prever a partir de un estudio de estabilidad acelerada una vida media de tres años mediante la extrapolación de los datos obtenidos en el estudio acelerado.

Al respecto es preciso señalar que un estudio de estabilidad de largo plazo debe incluir las condiciones especiales que determinaron su realización como el número de muestras analizadas, el número de repeticiones y la clase de estudio realizado (de índole preliminar o estabilidad acelerada y estabilidad en anaquel o de larga duración).

Según la tabla del folio 50 se analizaron 3 muestras, con el fin de determinar si el principio activo se había descompuesto o había sufrido alguna inestabilidad, al cabo de 6 meses de haberlas sometido a condiciones de temperatura y humedad controlada. Para la determinación de la concentración de principio activo remanente se utilizó el método de cuantificación UV en las tabletas de 2,4mg de la sal de arginina de perindopril y de 2,0mg de la sal de terc-butilamina de perindopril, equivalentes a 1,7mg de perindopril.

De acuerdo con los resultados, pasados 6 meses a partir de su fabricación e inicio del almacenamiento, la sal de arginina presenta un porcentaje de permanencia de perindopril mucho mayor que el exhibido por las muestras que contenían la sal de terc-butilamina.

Tabla 2.

Condiciones del Estudio 6 meses	Sal de terc-butilamina de perindopril %	Sal de arginina de perindopril %
25°C 60%HR	101,0	99,5
30°C 60%HR	94,4	98,1
40°C 75%HR	67,2	98,6

174 194
Al respecto es preciso señalar que un estudio de estabilidad acelerada puede extenderse hasta por seis meses aunque generalmente se efectúa por un plazo de 90 días, tiempo a través del cual, se someten las muestras a condiciones extremas tal y como se presenta en la tabla anexada: 25°C y 60%HR, 30°C y 60%HR, 40°C y 75%HR.

Sin embargo, de la lectura de los datos surgen diversos interrogantes que fueron señalados por esta Superintendencia en el examen previo, frente a los cuales el señor solicitante sólo responde indicando que el estudio se efectuó conforme a las normas de la ICH, sin que a partir de ellos se pueda concluir razonablemente porqué el porcentaje de principio activo que se preserva en las muestras sometidas a 30°C y 60%HR es menor que el de las muestras sometidas a 40°C y 75%HR para el caso de la sal de arginina de perindopril, resultado que no resulta consecuente con el efecto que causa una humedad relativa del 75% y 40°C de temperatura, condiciones que son más extremas que las correspondientes a 30°C de temperatura y 60% de humedad relativa.

Adicionalmente, a partir de la divulgación del estudio no es posible comprender cuántas repeticiones se realizaron para encontrar los datos reportados y cuál es el fundamento técnico que le permite extrapolar los datos del estudio acelerado y estimar que la vida media en anaquel es de 3 años.

En este orden de ideas, para esta Superintendencia es claro que los datos aportados no cuentan con el fundamento técnico que le permita reconocer una persona medianamente versada en ciencias farmacéuticas el salto cualitativo en la regla técnica, dado que la divulgación realizada del problema técnico y su solución es una aproximación a una situación que ya había sido anticipada por la publicación D2, cuando indicó la posibilidad de mezclar en un sistema de entrega farmacéutico perindopril y clorhidrato de arginina con el fin de estabilizar la composición y más aún con las enseñanzas de la publicación D1, documento en el que se anticipa la posibilidad de que perindopril forme sales con arginina.

Por las razones expuestas anteriormente esta dependencia reitera que el arte previo afectan la altura inventiva de la materia reclamada, por cuanto D1 o bien D2 anticipaban la viabilidad de formar sales de arginina para cualquier inhibidor ECA, dentro de los que se encuentra perindopril y en el estado del arte se enseñaba la forma como se podían obtener sales con la molécula antihipertensora según D3.

Por consiguiente, esta Superintendencia reitera que la materia reivindicada carece de altura inventiva y no cumple las disposiciones normativas del artículo 18 del ordenamiento jurídico andino.

6. Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Negar** el privilegio de patente para las reivindicaciones: 1 a 4 (folio: 82)

Bogotá, D.C., 02/02/2010

CONCEPTO TÉCNICO No. 482	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202044
--------------------------	---