

CAVELIER

ABOGADO

EDIFICIO S
CARRERA 4 N
BOGOTÁ 8, CO

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-017115- -00007-0000

Fecha: 2010-04-05 17:15:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 9

11
50
14
60

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

Trámite : 011
Evento : 379
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 05.017.115
Asunto : SOLICITUD DE PATENTE PARA: "MONOETANOSULFONATO DE 3-Z-[1-(4-(N-(4-METIL-PIPERAZINA-1-IL)-METILCARBONIL)-N-METIL-AMINO)-ANILINO)-1-FENIL-METILEN]-6-METOXICARBONIL-2-INDOLINONA Y SU UTILIZACIÓN COMO MEDICAMENTO"
Solicitante : BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
Clase : A61K 031/404, A61P 035/004, C07D 209/034
Fecha de solicitud : Febrero 23 de 2005

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al Oficio No. 12864 notificado por fijación en lista del 20 de noviembre de 2009.

2. Mediante el Oficio No. 12864 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. Por medio del memorial radicado el 16 de febrero de 2010, solicité plazo de treinta días para atender el Oficio No. 12864. Al respecto, atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

3. Claridad del capítulo reivindicatorio:

Con relación a la objeción realizada a la claridad del capítulo reivindicatorio, mi representada quiere manifestar su desacuerdo al respecto, pues la misma cumple con los requerimientos del artículo 30 de la Decisión 486 y una persona medianamente versada en la materia podría llevar a cabo la invención a partir de la información revelada tanto en el pliego reivindicatorio como en la descripción.

Específicamente, en la reivindicación 1 se revela de forma clara y concisa una sal de un compuesto por medio de su nombre químico y su fórmula molecular. A este respecto, consideramos que no existe en la práctica de patentes una mejor forma conocida de reivindicar un compuesto por lo cual la misma debe ser considerada como clara.

Por otro lado, tal y como se dijo en la respuesta a la anterior acción oficial, la sal cristalina fue caracterizada por medio de diferentes técnicas como son, la difracción de rayos X en polvo (XRPD) o su punto de fusión por medio de la calorimetría diferencial de barrido (DSC) usando procedimientos y aparatos estándares. Estas técnicas y aparatos son reconocidos internacionalmente en la caracterización de sales cristalinas y son aceptadas por Oficinas de Patentes de otros Países Miembros que aplican la misma legislación vigente en Colombia en materia de patentabilidad.

Dichas técnicas son estandarizadas y reproducibles y pueden permitir que cualquier persona determine si su producto infringe lo revelado en la reivindicación. Los valores característicos del XRPD son una impresión digital de la estructura cristalina y es muy específica para la misma. Además, el XRPD es la técnica no destructiva de escogencia para determinar las estructuras de los cristales y se usa para:

- identificar polimorfos o hidratos
- detectar cambios en la morfología o el estado cristalino de ingredientes activos (por ejemplo, durante el procesamiento o en condiciones no ambientales).
- detectar y cuantificar impurezas cristalinas (en algunos casos por debajo del 0.05%)
- determinar la cristalinidad o el tamaño del cristal de un compuesto.

Por lo tanto, no es posible concluir que dichas técnicas no son válidas para la caracterización del compuesto reivindicado, pues son estas las técnicas conocidas y utilizadas en este campo de la ciencia.

Además de la anterior explicación, también es claro que la materia reivindicada se encuentra totalmente soportada por el capítulo reivindicatorio, por ejemplo, en las páginas 3 a 7 de la descripción se explica la caracterización de la sal cristalina, y de forma específica en la página 7, líneas 5 a 8 se muestra más información que confirma y aclara la estructura del cristal. También se puede observar en las páginas 11 y 12 sustento sobre el proceso de manufactura y obtención del compuesto y la sal.

Por último, queremos manifestar nuestro desacuerdo con respecto a la afirmación del Examinador en cuanto a que dos cristales diferentes pueden tener los mismos valores XRPD característicos, como los que se mencionan en la reivindicación 2, pues la misma carece de

sustento científico toda vez que en ningún caso se tendrían dos formas cristalinas diferentes del mismo o de diferentes compuestos con las mismas características (i) a (iv) reveladas en la reivindicación 2.

Por lo tanto, ponemos de presente que la caracterización de la presente invención está acorde con los requerimientos estándares para redactar y reivindicar invenciones dirigidas a sales y a una forma cristalina específica.

4. NOVEDAD Y NIVEL INVENTIVO

Ese Despacho afirma que el documento D1 (CA2387013) revela el compuesto y las sales farmacéuticamente aceptables que se reivindican en la presente invención y que los antecedentes técnicos D1 y D2 (WO01/27080) divulgan de forma clara la molécula y sus características estructurales, funcionales y químicas afectando el nivel inventivo de la presente invención.

A este respecto, queremos poner de presente que si bien su despacho objeta la novedad de la presente invención con base en D1, su Despacho, por otro lado, reconoce la novedad de la presente invención con respecto a dicho documento D1 porque menciona, en el estudio de nivel inventivo, que la diferencia entre el compuesto reclamado y la especie más cercana allí revelada estriba únicamente en que el grupo de la posición 6 es de tipo etoxycarbonilo, mientras que en el compuesto reivindicado es de tipo metoxycarbonilo (página 173 del Oficio No. 12864). *

Además de lo anterior, su Despacho dice que la presente solicitud carece de novedad porque la sal monoetanosulfonato del compuesto ya era conocida por el estado del arte y luego concluye que la única diferencia con el estado del arte son los datos característicos y que dichos datos no pueden brindar novedad a la solicitud. Sin embargo, el Examinador no cita ningún pasaje del estado previo en el cual se revele el monoetanosulfonato del compuesto, de tal manera que esta objeción parece deberse a un error del Despacho, por lo cual tal y como se presenta la solicitud en referencia debe considerarse como novedosa en vista de D1.

Con respecto al nivel inventivo de la presente solicitud, queremos poner de presente que las enseñanzas de D1 ó D2 de forma individual o combinadas, no sugieren que la sal específica monoetanosulfonato del compuesto tal y como se reivindica pueda ser utilizada en un medicamento. Pues el estado del arte solamente enseña lo siguiente: *

"Furthermore, the compounds of formula I obtained may be converted into the salts thereof, particularly for pharmaceutical use into the physiologically acceptable salts with inorganic or organic acids. Acids which may be used for this purpose include for example

hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulphuric acid, phosphoric acid, fumaric acid, succinic acid, lactic acid, citric acid, tartaric acid, maleic acid or methanesulphonic acid.

Moreover, if the new compounds of formula I thus obtained contain a carboxy group, they may subsequently, if desired, be converted into the salts thereof with inorganic or organic bases, particularly for pharmaceutical use into the physiologically acceptable salts thereof. Suitable bases for this purpose include for example sodium hydroxide, potassium hydroxide, cyclohexylamine, ethanolamine, diethanolamine and triethanolamine."

Como se puede observar, no se menciona nada sobre una sal monoetanosulfonato. Por lo tanto, se puede concluir que el estado del arte previo no sugiere la presente invención, tal y como se reivindica, porque el estado del arte previo no le enseña a una persona versada en la materia a escoger la sal monoetanosulfonato.

Junto a lo anterior, es importante mencionar que el hecho que las sales de los compuestos hayan sido aprobadas por la FDA como medicamentos no es una razón suficiente para afectar el nivel inventivo de una sal específica de un compuesto específico que no ha sido enseñado o sugerido por el estado del arte previo. *

En Adición a lo anterior, es relevante poner de presente el fallo del Consejo de Estado proferido el 13 de agosto de 2009, en el cual se revisó la legalidad de una decisión tomada previamente por este Despacho sobre esta misma materia cambiando los criterios de patentabilidad previamente desarrollados al respecto por ese Despacho.

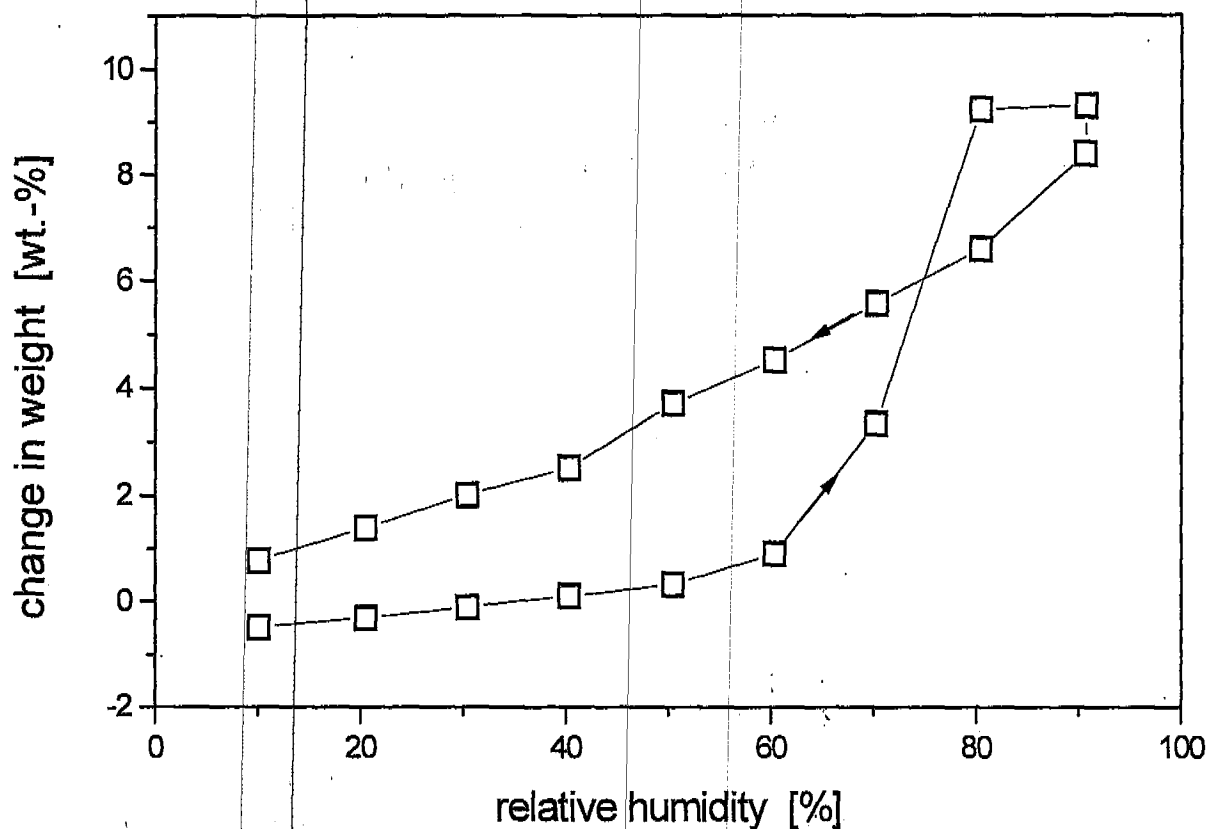
En efecto, el mencionado fallo fue proferido dentro del trámite de la acción de nulidad surtida ante ese Despacho contra las Resoluciones No.40909 de 30 de noviembre de 2001 y 059 de 14 de enero de 2003 mediante las cuales se negó por falta de nivel inventivo la patente solicitada para el invento denominado: "FORMA III CRISTALINA DE SAL DE CALCIO DE ÁCIDO (R-(R*,R*)))-2-(4-FLUOROFENIL)-B,&-DIHIDROXI-5-(1-METILETIL)-3-FENIL ((FENILAMINO)CARBONIL)-1H-PIRROL-1-HEPTANÓICO,(2:1)". 4

En opinión de este Despacho, el mencionado invento carecía de nivel inventivo porque la forma cristalina reivindicada solo corresponde a una nueva presentación a nivel tridimensional de la molécula atorvastatina, la cual es conocida en el estado de la técnica. Adicionalmente, señala que el fenómeno del polimorfismo es ampliamente conocido en las ciencias farmacéuticas y que el cristal en sí es debido a la propia naturaleza molecular del compuesto y su interacción con el medio al que esta expuesto.

Sin embargo, una vez surtida la etapa probatoria dentro del trámite de la acción de nulidad, el Consejo de Estado resolvió que la patente de invención cuestionada cumplía con los requisitos

DVS curve of the mesylate

To study the hygroscopical behaviour of 3-Z-[1-(4-(N-((4-methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylene]-6-methoxycarbonyl-2-indolinone-methanesulphonate in its crystal form, sorption isotherms were registered. Adsorption and desorption isotherms were performed at 25 °C with 10 % r.h. step intervals ranging from 10 % r.h. up to 90 % r.h. At 90 % r.h. the samples were stored for 24 hours while monitoring the weight.



Conclusion

3-Z-[1-(4-(N-((4-methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylene]-6-methoxycarbonyl-2-indolinone-methanesulphonate in crystal form is capable to take up or loose up to 10.5 % of water over the range 10 – 90 % r.h. Changes in the crystal lattice are most probable.



International Union
of Pure and Applied Chemistry (IUPAC)

**Handbook of
Pharmaceutical Salts
Properties, Selection, and Use**

P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.)

Verlag Helvetica Chimica Acta · Zürich



WILEY-VCH

**Weinheim · New York · Chichester
Basingstoke · Singapore · Toronto**

192
192

Solubility can be measured by phase solubility analysis, where an excess of the solid remains in equilibrium with the saturated solution [34–37]. The solution is analyzed by gravimetry, high performance liquid chromatography (HPLC), or spectroscopy. High throughput methods of solubility determination have been developed based on the measurement of the appearance of the solid phase by nephelometry or by ultraviolet spectrophotometry [38] [39]. In all solubility determinations, soluble impurities can significantly influence the measured solubility. For example, in the case of a single-point measurement on a supersaturated solution, if the relative amount of a drug substance of 98% purity is 20 mg/ml in the suspension, 0.4 mg of the impurity may be dissolved. If the solubility of the drug substance is 1.0 mg/ml, an apparent solubility equal to $1.0 + 0.4 = 1.4$ mg/ml will be found, whereas, if the solubility of the drug substance is 0.5 mg/ml, the apparent solubility will be $0.5 + 0.4 = 0.9$ mg/ml. This discussion highlights the relevance of the conditions used by comparing solubilities. Figs. 8 and 9 emphasize the influence of both impurities and polymorphism [35].

In the case of salts, the relationships are more complex because a salt may be partially dissociated. By measuring the solubility in buffers, the possibility of the salting-out effect (and less frequently, the salting-in effect) must also be considered. For polybases or polyacids, there are pH domains of stability for each species, and the pH–solubility profiles should be measured. The pH profile of a base or an acid may be calculated on the basis of the

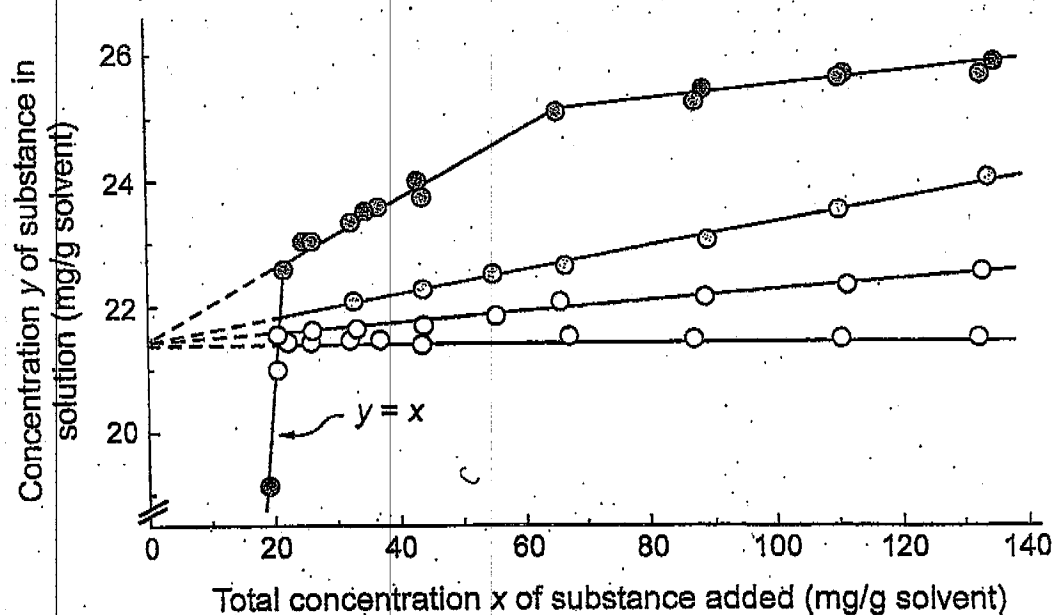


Fig. 8. Phase solubility analysis of 7-(2-hydroxypropyl)theophylline in AcOEt, showing the influence of impurities in increasing the total solubility. Increasing impurity content of the five samples used in the study is indicated by the increasing gray intensity of the data points. Below saturation, the data points lie on line $y = x$ indicating complete dissolution of the sample added to the solvent (redrawn from [35]).

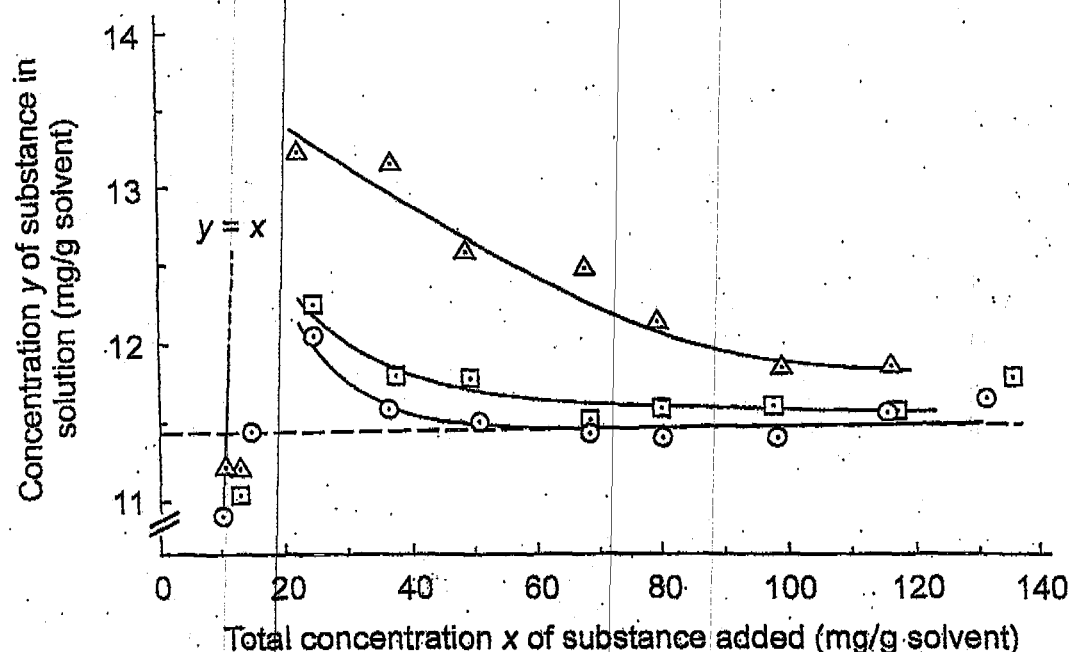


Fig. 9. Phase solubility analysis: transformation of a higher soluble into a less soluble form depending on the time allowed for equilibration. Δ : 20 h; $\square$: 63 h; $\circ$: 115 h (redrawn from [35]).

known intrinsic solubility (the solubility of the undissociated species) and the pK_a (see *Chapt. 1* and 2) [38] [39]. By means of recently introduced automated titration methods, the pH profile of the solubility can be obtained quite fast (see *Chapt. 2*). The pH domains of stability, mentioned above, are different in H_2O or in water + liquid media used as pharmaceutical formulations, as well as in the solvent(s) of crystallization as defined by the phase diagrams of each species with the solvent. Here again, polymorphism and pseudopolymorphism must also be taken into account. Generally, the solubility in H_2O increases in the rank order: hydrate < anhydrate < solvated form, but exceptions exist, especially when the transition temperature lies below the ambient temperature. In organic media, e.g., in alcohols, a hydrated form is usually more soluble than the anhydrous form. For nedocromil magnesium, the rank order of the pentahydrate, the heptahydrate, and the decahydrate was not exactly the same for the solubility and intrinsic dissolution rate (IDR) [40], because the metastable higher hydrates transform to the stable pentahydrate during contact with H_2O in the solubility measurements.

3.3. Dissolution Rate

The dissolution rate of powders is often measured by the flow-through cell method as described in *Chapt. 2*. When comparing different salts, this

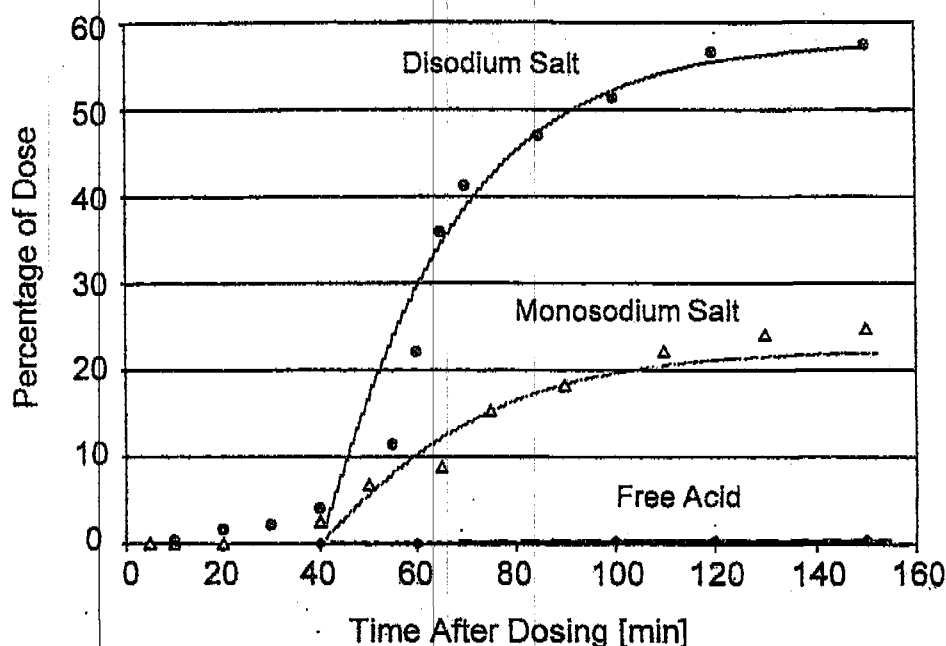


Fig. 2. In-vivo dissolution of PNU-140690: experimental data (symbols) fitted to kinetic model [25]

clofenac (m.p. 156–158 °C) in 100 ml of H₂O, when poured into 10 ml of 0.1M HCl, forms a milky emulsion consisting of droplets less than 0.1 μm in diameter, which slowly coalesce. Within variable periods in the order of minutes, the diclofenac droplets crystallize in short needles and dense spheroid polycrystalline aggregates [26].

The solubility of diclofenac at pH 1 is too low to accommodate the dose as a supersaturated solution from which crystallization of the acid would ensue, *i.e.*, the concentration is beyond the metastable range of supersaturation. Instead, the acid separates as droplets of a supercooled melt, until nucleation events trigger crystallization. The shape of the resulting solid may vary depending on the conditions prevailing in the stomach, hence the further *in-vivo* dissolution behavior from such a precipitate is hard to predict. Accordingly, peroral diclofenac given in aqueous solution renders plasma kinetics with a substantial inter-individual variability higher than administration in buffer solution with pH 7.4.

4.3. Solid Dosage Forms

Pharmaceutical technology provides a rich arsenal of excipients and adjuvants, and widely diversified technologies for manufacturing solid dosage forms. Nevertheless, a number of problems cannot be solved, and certain limitations cannot be circumvented by technology alone. Table 3 presents the es-

Table 3. *Solid Dosage Forms: Significance of Substance Properties, Requirements, and Limitations*

Property of drug substance	Requirement ^{a)}	Indicators	Effect ^{b)} of salt form
<i>Biopharmaceutical</i>			
<i>In-vivo</i> dissolution	Timely and complete dissolution of dose administered	1. Solubility 2. <i>in vitro</i> dissolution rate	++
<i>In-vivo</i> permeation	Timely and complete absorption of dose administered	1. $\log P_{\text{octanol}}$ 2. Permeability in <i>in vitro</i> models	- or +/-
<i>Technological</i>			
Chemical stability in the solid state	Stable under conditions of isolation, purification and storage of a.s.; stable to environmental factors; stable in the presence of compatible excipients	Investigation of stability and compatibility under accelerated stress conditions	+
Physical stability of the solid state	Unaffected during storage of a.s.; manageable during dosage form manufacture; unaffected during storage of d.f.	Investigation of polymorphism and thermodynamic stability	++
Hygroscopicity	No deliquescence in climate of manufacturing environment	Water vapor sorption	++
	No changes of state of hydration under storage and use conditions	Water vapor sorption	++
Corrosiveness	Absent	Assessment of corrosiveness	++
Mechanical	Milling possible	1. M.p. >100 °C 2. Milling tests	+
	Acceptable powder flow, compressibility (tablets)	Specific tests	+

^{a)} a.s. = Active substance; d.f. = dosage form. ^{b)} ++ = May definitively be influenced / improved by an appropriate salt form; + = likely to be influenced by salt form; +/- = less likely to be influenced by salt form; - = not influenced by salt form.

196
197
198

sential requirements for tablets and also indicates where there are improvements likely to be made by using an appropriate salt form. Because solid dosage forms are particularly complicated systems from a physicochemical point of view, a multitude of factors and properties of their constituents need to be taken into account.

4.3.1. Melting Point

The melting point of a drug substance is the key parameter indicative for the relation between the solid and liquid state including solutions. *Gould*, in his decision analysis based approach for salt selection of basic drugs [27], has pointed out the significance of the melting point by addressing the relationship between melting points of the salt-forming acids and the resulting salt of a base, between melting point and solubility, stability, and mechanical processing.

Next to improving solubility, salt formation has been employed to increase the melting point, in particular for converting low-molecular-weight bases and acids into solids. However, in certain cases the reverse, *i.e.*, low-melting drug salts, could open interesting formulation opportunities as well. Liquid drug salts or those with low melting points, some of which are listed in *Table 4*, are suitable for, *e.g.*, topical application forms and soft gelatin capsule fills.

Table 4. *Liquid or Low-Melting Drug Salts*

Salt	Melting range [°C]
Monoethanolamine nicotinate	oily liquid
Propranolol oleate	unctuous
Lidocaine octanoate	-3 to -4
nonanoate	-9 to -11
decanoate	-12 to -15
dodecanoate	-14 to -15

4.3.2. Milling

Substances with melting points below *ca.* 100 °C are difficult to comminute by mechanical mills, as sintering or melting can annihilate the intended particle size reduction. To a certain degree, such problems may be overcome by special cooling measures during milling, *e.g.*, by addition of dry ice to the

Chapter 6

Salt-Selection Strategies

by Abu T. M. Serajuddin* and Madhu Pudipeddi

Contents

1. Introduction
 2. Selection of Chemical Forms of Salts
 - 2.1. Feasibility Assessment for Salt Formation
 - 2.2. Application of pH-Solubility Relationship: Case Histories
 - 2.2.1. Case History 1: REV5901
 - 2.2.2. Case History 2: GW1818
 - 2.2.3. Case History 3: Phenytoin
 - 2.3. Theoretical Modeling of pH-Solubility Relationship
 - 2.4. Feasibility of Disalt Formation
 - 2.4.1. Feasibility of Salt Formation for Dibasic Compounds
 - 2.4.2. Feasibility of Salt Formation for Diprotic Acids
 - 2.5. Effect of Counter-Ions on Salt Solubility
 - 2.5.1. Common-Ion Effect on Salt Solubility and Dissolution
 - 2.5.2. *in-situ* Screening of Counter-Ion Effects on Salt Solubility
 - 2.6. Effect of Organic Solvents on Salt Formation
 3. Selection of Physical Form
 - 3.1. A Multi-Tier Approach
 4. Salt-Selection Timing
 5. Salt-Selection Team
 6. Summary and Conclusions
- REFERENCES

1. Introduction

Because of the introduction of combinatorial chemistry and high-throughput screening (HTS) during the past ten years, the pharmaceutical in-

199
200
199

dustry is going through a revolutionary change in the way it has been discovering and developing drugs [1]. Larger, more lipophilic, and less water-soluble leads are being selected as a result of the quest for more potent and highly specific molecules. The widespread use of dimethyl sulfoxide (DMSO) in HTS also favors the selection of lipophilic, water-insoluble compounds, which are easily solubilized in this solvent. Since some of the attributes of newer drug molecules are unfavorable to their development as dosage forms, the 'developability' is becoming a critical consideration for the transition of a chemical entity from the discovery phase to the development phase [2] [3]. There is now a greater collaboration between discovery and development scientists in evaluating such developability criteria as solubility, dissolution rate, stability, permeability, and so forth, for the selection of optimal-development candidates. Since, as mentioned in *Chapt. 2*, salt formation can improve solubility and dissolution rate of basic and acidic drugs, thus increasing their absorption rate and bioavailability, we will present in this chapter various strategies for the selection of optimal salt forms for new drug candidates. The physicochemical principles to be described in this chapter will also be helpful in identifying acidic or basic drug candidates that can form more developable salts.

The salt selection should be viewed as a part of the overall objective of selecting the 'optimal form' of a drug candidate for development. When one refers to the optimal form, it involves both chemical and physical forms. A new chemical entity can be an acid, a base, or a neutral species. If it is a neutral species, there are no options for chemical manipulation to make it more developable other than possibly preparing prodrugs. On the other hand, if it is an acid or a base, one can select the free acid or base form, or, alternatively, one can select a salt form. In the selection of free vs. salt form, questions that need to be answered are: Is the acid or base form preferred because of biopharmaceutical considerations? Is the salt form more suitable? Is the preparation of stable salt forms feasible? Among various potential salt forms of a particular drug candidate, which has the most desirable physicochemical and biopharmaceutical properties?

Along with the evaluation of chemical form, the strategy for the selection of physical form must also be considered. One needs to determine whether the compound exists in crystalline or amorphous form, and, if crystalline, whether it exhibits polymorphism. One also needs to investigate: Does the compound exist in hydrate or solvate form? If so, how is such a form affected by temperature and moisture? How stable is a particular form in solid state and in solution? The ultimate selection of the 'optimal form' of a new drug candidate for development depends on a balance among the physicochemical properties of its various available chemical and physical forms.

201
700
200

Another critical element of a salt-selection process in any drug-development program is the timing. Here, the critical questions are: When does one start salt selection? Should a new drug candidate be selected after consideration of its feasibility for salt formation? Or should any such consideration be postponed, until the new candidate has been selected and forwarded to the development stage? How can the salt selection be integrated in the development process such that it does not become a rate-limiting step or does not extend development time?

The success of a salt-selection program also depends on how various disciplines within drug discovery and development interact and collaborate. The composition of a salt-selection team and the responsibilities of individual team members may have profound effects on time and resources spent on a salt-selection program.

Based on the above considerations, salt-selection strategies for new drug candidates may have the following components:

- i) selection of chemical forms of salts,
- ii) selection of physical forms of salts,
- iii) salt-selection timing,
- iv) composition of salt-selection team

In the present chapter, strategies for the selection of chemical forms of salts will be described in detail. Strategies for the selection of physical forms will be discussed in less detail, since *Chapt. 3* and *7* will also cover several aspects of these strategies. Salt-selection timing and composition of salt-selection teams will be discussed only briefly, since no clear picture of how these are practiced in various drug companies has emerged yet.

2. Selection of Chemical Forms of Salts

At the outset of any salt-selection program, it is important to determine whether a particular acid or base is amenable to salt formation. If the salt formation appears to be feasible, the question then arises is which one of the many available counter-ions would be most suitable for the purpose. Some of these issues will be addressed in this section.

2.1. Feasibility Assessment for Salt Formation

No predictive procedure to determine whether a particular acidic or basic drug would form a salt with a particular counter-ion has been reported in the literature. *Anderson* and *Flora* [4] reported that successful salt formation gen-

erally requires that the pK_a value of a conjugate acid should be smaller than the pK_a value of the conjugate base to ensure sufficient proton transfer from the acidic to the basic species. Thus, relatively stronger acids like HBr, HCl, H_2SO_4 , or one of the sulfonic acids ($pK_a < 2.0$) would be suitable for the preparation of salts of weakly basic amines having $pK_a < 4$. Other investigators also provided similar but rather general guidelines for the selection of counter-ions. Wells [5], and also Tong and Whitesell [6] recommended that, for the preparation of salt forms of a basic drug, the pK_a of the acid used should be at least 2 pH units lower than the pK_a of the drug. Although these are valuable guidelines, a more predictive method for assessing the feasibility of salt formation would be necessary to minimize trials and errors in a salt-selection program.

As described in *Chapt. 2*, the pH-solubility interrelationship and the location of pH_{max} in the pH scale play critical roles in determining which salt, if any, can be synthesized for a particular free acid or base. Dittert *et al.* [7] reported as early as in 1964, although not for the specific purpose of salt selection, that whether a basic drug would exist as the free base or as a salt under certain pH conditions can be determined by studying its solubility vs. pH relationship. Later, Kramer and Flynn [8] demonstrated that the pH-solubility relationship of a basic drug could be expressed by two independent curves, and the point where the two curves intersected was the pH_{max} , the pH of maximum solubility. This is shown in *Fig. 1*, and the relevant equations are given below:

$$\begin{aligned} \text{At } pH > pH_{max}: \quad S_T &= [BH^+] + [B]_s \\ &= [B]_s \cdot (1 + [H_3O^+]/K_a) \end{aligned} \quad (1)$$

$$\begin{aligned} \text{At } pH < pH_{max}: \quad S_T &= [BH^+]_s + [B] \\ &= [BH^+]_s \cdot (1 + K_a/[H_3O^+]) \end{aligned} \quad (2)$$

In both *Eqns. 1* and *2*, S_T is the total or equilibrium solubility under a particular pH condition, $[B]$ and $[BH^+]$ are concentrations of free and protonated species of the base, respectively, and the subscript *s* represents the concentration in equilibrium with the solid phase. *Fig. 1* essentially illustrates that a salt would not be formed in an aqueous medium, unless the pH of the saturated solution of a basic drug is not lowered below the pH_{max} , and any salt formed would be reconverted to its free base form, if the pH of a saturated salt solution is raised above the pH_{max} . In other words, solid phases that remain in equilibrium with solutions at pH below and above pH_{max} are a salt and the free base, respectively.

Similar pH-solubility relationship also exists for acidic drugs [9] [10]. As illustrated in *Fig. 2*, for a monoprotic acid, the free acid would be the equilibrium species at a pH below the pH_{max} , and a salt would be formed only if the pH is raised above the pH_{max} by using suitable counter-ions. The relevant

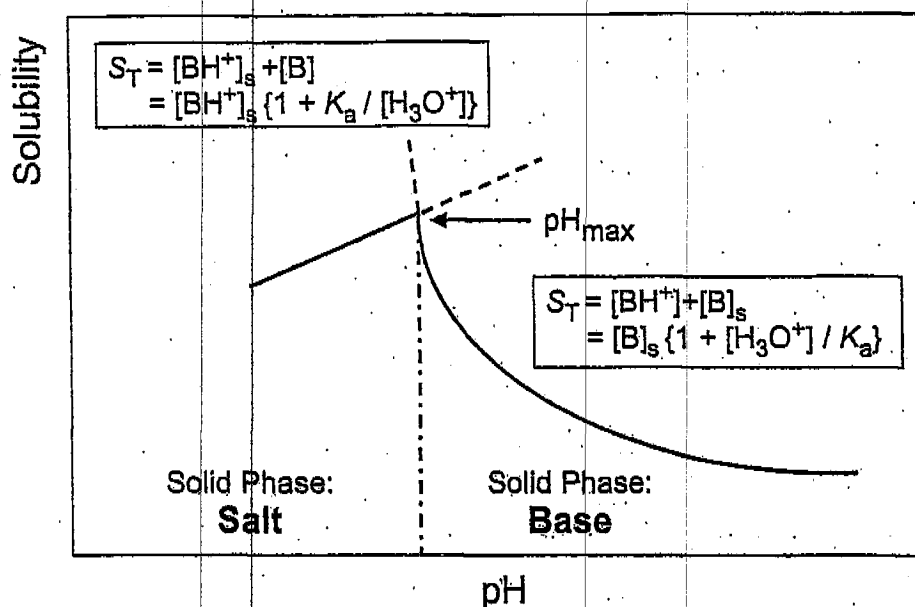


Fig. 1. Schematic representation of the pH-solubility profile of a monobasic compound, showing that solubilities of base and salt can be expressed by two independent curves corresponding to two independent equations. The point where the two curves intersect is the pH_{max} .

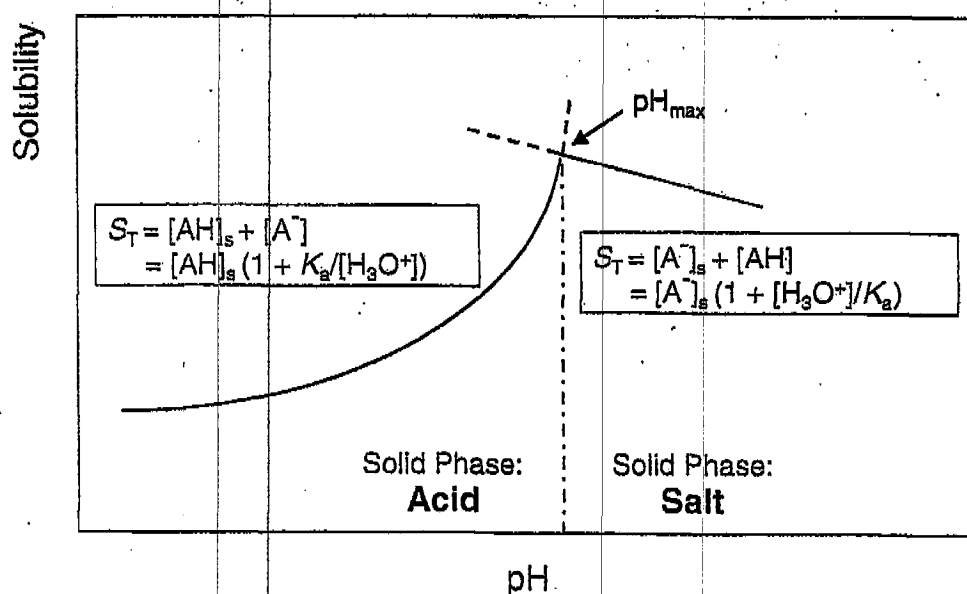


Fig. 2. pH-Solubility profile analogous to Fig. 1 of a monoprotic acid

equations are given below:

$$\begin{aligned} \text{At } pH < pH_{max}: \quad S_T &= [AH]_s + [A^-] \\ &= [AH]_s \cdot (1 + K_a / [H_3O^+]) \end{aligned} \quad (3)$$

$$\begin{aligned} \text{At } pH > pH_{max}: \quad S_T &= [A^-]_s + [AH] \\ &= [A^-]_s \cdot (1 + [H_3O^+] / K_a) \end{aligned} \quad (4)$$

Table 1. *Classification of Common Pharmaceutical Salt Formers*

Salt Formers	Examples
Anions	
Inorganic acids	Hydrochloride, Hydrobromide, Sulfate, Nitrate, Phosphate
Sulfonic acids	Mesylate, Esylate, Isethionate, Tosylate, Napsylate, Besylate
Carboxylic acids	Acetate, Propionate, Maleate, Benzoate, Salicylate, Fumarate
Anionic amino acids	Glutamate, Aspartate
Hydroxy acids	Citrate, Lactate, Succinate, Tartrate, Glycolate
Fatty acids	Hexanoate, Octanoate, Decanoate, Oleate, Stearate
Acids for insoluble salts	Pamoate (= embonate), Resinate (e.g., Polystyrene sulfonate)
Cations	
Metallic	Sodium, Potassium, Calcium, Magnesium, Zinc
Organic Amines	Triethylamine, Ethanolamine, Triethanolamine, Meglumine, Ethylene diamine, Choline
Cationic amino acids	Arginine, Lysine, Histidine
Bases for insoluble salts	Procaine, Benzathine

Toxicological and pharmacological implications of the selected salt former must be considered, as well as the effects of the parent drug. Salt formers can be subdivided into a number of categories depending upon their functionality and purpose. Some of the most frequently used examples are listed in Table 1.

3.2. Scaling Up the Preparation of Salts

In parallel with the preliminary evaluation of opportunities for the formation of crystalline salts, the *Process Chemistry* group start to investigate the possibilities for economic manufacturing routes for each of the candidates remaining (usually one or perhaps two at most). The manufacturing route may

Remington: Ciencia Farmacia
*...es un tratado de la teoría y la farmacología.
 que contiene información esencial acerca de los medicamentos.
 constituye además una guía de la responsabilidad farmacéutica.
 en su calidad de especialista en información sobre el equipo sanitario.
 Es un texto y obra de consulta para farmacéuticos profesionales
 de las ciencias y médicas.*

DIRECTORES

Alfonso R. Gennaro, Presidente	edwick
Grafton D. Chase	Rippie
Ara Der Marderosian	Schwartz
Glen R. Hanson	White
Daniel A. Hussar	Zink

AUTORES

Los 112 capítulos de esta edición fueron
 escritos por los directores, por el Comité Editorial
 y por otros autores enumerados VII a XI.

Gerente de edición

John E. Hoover, BSc (Pharm)

Asistente editorial

Bonnie Brigham Packer, RNC, B

Coordinador

Allen Misher 1985-1995

19ª edición

Publicado en el 175º año del
PHILADELPHIA COLLEGE OF PHARMACY AND SCIENCE

Remington

FARMACIA

TOMO 2

19ª edición

Alfonso R. Gennaro

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



EDITORIAL MEDICA
panamericana

MARCELO T. DE ALVEAR 2145 - BUENOS AIRES
 BOGOTÁ - CARACAS - MADRID - MÉXICO - SÃO PAULO

206

206

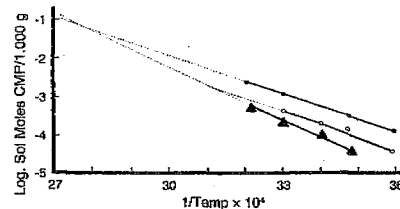


Fig. 83-15. Diagrama tipo van't Hoff para los polimorfos A, B y C del palmitato de cloramfenicol. Claves: polimorfos A: Δ ; B: $\bullet$; y C: $\circ$.

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:

$$\text{Ácido débil} \quad S_i = K_a \left(1 + \frac{K_a}{[H^+]} \right) \quad \text{Base débil} \quad S_i = K_b \left(1 + \frac{[H^+]}{K_b} \right) \quad (7)$$

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 electrólitos, 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 glucófurol, 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.

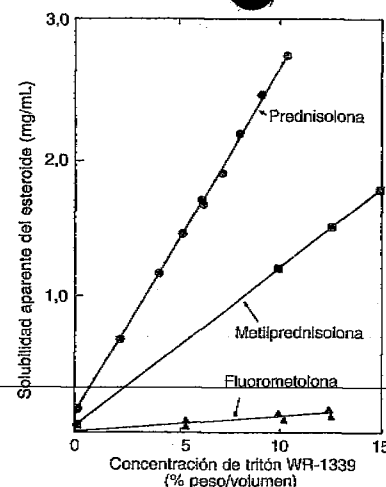


Fig. 83-16. Efecto de concentraciones variables de triton WR-1339 en agua sobre la solubilidad de algunos esteroides antiinflamatorios.⁹

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 recristalización 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 sele-

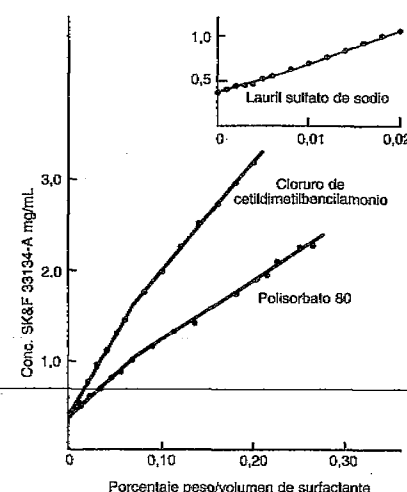


Fig. 83-17. Efectos de la concentración de surfactante sobre la solubilidad del SK&F 33-134-A.

ción de una sal son la estabilidad física y química, la higroscopicidad, el grado de flujo y la solubilidad.¹⁰

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 aprobadas 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-

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

Anión	Porcentaje*	Anión	Porcentaje*
Acetato	1.26	Hidroxiacetato	0.25
Bencenosulfonato	0.25	Isonato	0.88
Benzoato	0.51	Lactato	0.76
Bicarbonato	0.13	Lactobionato	0.13
Biclorato	0.63	Malato	0.13
Bromhidrato	1.90	Maleato	3.03
Bromuro	4.68	Mandelato	0.38
Caustilato*	0.25	Mesilato	2.02
Carbonato	0.38	Metilbromuro	0.76
Citrato	3.03	Metilnitrato	0.38
Clorhidrato	42.98	Metilsulfato	0.38
Cloruro	4.17	Mucato	0.13
Diclorhidrato	0.51	Napsilato	0.25
Edetato	0.25	Nitrato	6.64
Edetato de calcio	0.25	Pantoato (rebonato)	1.01
Edisilato*	0.38	Pantotenato	0.25
Estato*	0.13	Polligalacturonato	0.13
Esclorato	0.25	Salicilato	0.88
Esoluto*	0.13	Subacetato	0.38
Fosfato/difosfato	3.16	Succinato	0.38
Fumarato	0.25	Sulfato	7.46
Glucaptato*	0.18	Tartrato	0.88
Glucosilarsenilato*	0.13	Tartrato	3.54
Gluconato	0.51	Tocato*	0.13
Glutamato	0.25	Trietilduro	0.13
Hexitrosorciato	0.13	Yoduro	2.02
Hidrabamina*	0.25		

Catión	Porcentaje*	Catión	Porcentaje*
Orgánico:		Metálico:	
Benzilina*	0.66	Aluminio	0.66
Cloroprocaina	0.33	Calcio	10.49
Colina	0.33	Cinc	2.95
Dietanolamina	0.98	Litio	1.64
Etilbenediamina	0.66	Magnesio	1.31
Meglumina*	2.29	Potasio	10.82
Procaina	0.66	Sodio	61.97

* El porcentaje se basa en la cantidad total de sales aniónicas o catiónicas en uso durante el año de 1974. * Canforosulfonato. * 1,3-Etanodisulfonato. * Lauril sulfato. * Difenilmetano / Glucoheptonato. * p-Glucosilarsenilato. * N,N'-Dietildisobencililmetilendiamina. * 2-Hidroxiacetatosulfonato. * 8-Clorotocilinato. * N,N'-Dibencilmetilendiamina. * Metilglucamina.

iones exageradas de calor y luz en presencia y en ausencia de humedad y posteriormente 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. **Indicadores de humedad.** 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 ondulatorio 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.

Habiendo utilizado 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 fuerza 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 monomoleculares 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

Journal of Pharmaceutical Sciences

JANUARY 1994
VOLUME 83 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	16
References	16

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

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

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

Information on salts is widely dispersed throughout 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 is a discussion of potentially useful salt forms. Our purpose is twofold: to present an overview of the many differ-

Table I—FDA-Approved Commercially Marketed Salts

Anion	Percent ^a	Anion	Percent ^a
Acetate	1.26	Iodide	2.02
Benzenesulfonate	0.26	Isochionate ¹	0.88
Benzoate	0.51	Lactate	0.76
Bicarbonate	0.13	Lactobionate	0.13
Bitartrate	0.53	Malate	0.13
Bromide	4.68	Maleate	3.03
Calcium acetate	0.25	Mandelate	0.36
Camphorate ²	0.25	Mesylate	2.92
Carbonate	0.38	Methylbromide	0.76
Chloride	4.17	Methylnitrate	0.38
Citrate	3.03	Methylsulfate	0.88
Dihydrochloride	0.51	Mucate	0.13
Edetate	0.25	Napsylate	0.25
Edisylate ³	0.33	Nitrate	0.64
Estolate ⁴	0.13	Paroate (Embonate)	1.01
Ethylate ⁵	0.13	Pantothenate	0.25
Fumarate	0.25	Phosphate/diphosphate	3.16
Glucopate ⁶	0.13	Polygalacturonate	0.13
Gluconate	0.51	Salicylate	0.88
Glutamate	0.25	Stearate	0.25
Glycolylarsanilate ⁷	0.13	Subacetate	0.38
Hexylresorcinate	0.13	Succinate	0.38
Hydrabamine ⁸	0.25	Sulfate	7.46
Hydrobromide	1.90	Tannate	0.88
Hydrochloride	42.92	Tartrate	3.54
Hydroxynaphthoate	0.25	Teclate ⁹	0.13
		Triethiodide	0.13
Cation	Percent ^a	Cation	Percent ^a
Organic:		Metallic:	
Benzathine ¹⁰	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 ¹¹	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. ¹ Camphorsulfonate. ² 1,2-Ethanedithiolonate. ³ Lauryl sulfonate. ⁴ Glucoheptonate. ⁵ *p*-Glycollamidophenylarsanilate. ⁶ *N,N'*-Di(dehydroabietyl)ethylenediamine. ⁷ 2-Hydroxyethanesulfonate. ⁸ 5-Chlorotheophyllinate. ⁹ *N,N'*-Dibenzylethylenediamine. ¹⁰ *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 most common protic hydrochlorides have been by far the most frequent choice of the available anionic salt-forming radicals, numbering 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 Heller⁸ 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 with dicarboxylic acids confer water solubility if one carboxylic group is left free. Pamoic acid, an aromatic dicarboxylic acid, is an exception since it is used as a means of obtaining prolonged action by forming slightly soluble salts with certain basic drugs. Saia et al.⁹ reviewed the use of various salt forms in preparing sustained-release preparations. More recently, latentiation of dihydrostreptomycin (

28
21
0311
134

Table II—Non-FDA-Approved Commercially Marketed Salts

Anion	Percent ^a
Adipate	0.13
Alginate	0.13
Aminosalicylate	0.25
Anhydromethylenedisulfate	0.13
Arccoline	0.13
Aspartate	0.25
Eisulfate	0.25
Burylbromide	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
Methylenedis(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
Piprazine	0.93
Tromethamine ^e	0.32
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 non-toxic 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 disturbance 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 that of the sulfate. The ascorbate and pantothenate salts 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 rats as compared with the sulfates. Subsequent studies (24) 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

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 a formation with various organic bases.

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

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

With the successful formation of 8-halotheophyllines 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 active 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-nitrotheophyllines of several pharmaceutically useful bases.

Duesel *et al.* (19), in their study of choline theophyllinate, prepared the 8-chloro-, 8-bromo-, and 8-nitrotheophylline salts of choline. Oral toxicity studies in mice showed that the LD₅₀ of the 8-nitrotheophyllinate was much greater than that of either 8-halotheophyllinate. 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 ratio for use of this agent is to reduce the ionic shock to the 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 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

DI 788
213

The enantiomers are preferably separated by column separation on chiral phases or by recrystallisation from an optically active solvent or by reacting with an optically active substance which forms salts or derivatives such as e.g. esters or amides with the racemic compound, particularly acids and the activated derivatives or alcohols thereof, and separating the mixture of diastereomeric salts or derivatives thus obtained, e.g. on the basis of their differences in solubility, whilst the free antipodes may be released from the pure diastereomeric salts or derivatives by the action of suitable agents. Optically active acids in common use are e.g. the D- and L-forms of tartaric acid or dibenzoyltartaric acid, di-o-tolyltartaric acid, malic acid, mandelic acid, camphorsulphonic acid, glutamic acid, N-acetylglutamic acid, aspartic acid, N-acetylaspartic acid or quinic acid. An optically active alcohol may be for example (+)- or (-)-menthol and an optically active acyl group in amides, for example, may be a (+)- or (-)-menthyloxycarbonyl group.

Furthermore, the compounds of formula I obtained may be converted into the salts thereof, particularly for pharmaceutical use into the physiologically acceptable salts with inorganic or organic acids. Acids which may be used for this purpose include for example hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulphuric acid, phosphoric acid, fumaric acid, succinic acid, lactic acid, citric acid, tartaric acid, maleic acid or methanesulphonic acid.

Moreover, if the new compounds of formula I thus obtained contain a carboxy group, they may subsequently, if desired, be converted into the salts thereof with inorganic or organic bases, particularly for pharmaceutical use into the physiologically acceptable salts thereof. Suitable bases for this purpose include for example sodium hydroxide, potassium hydroxide, cyclohexylamine, ethanolamine, diethanolamine and triethanolamine.

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

Radicación 05 017 115

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (Fase Nacional)	☒	Capítulo I	☐
		Capítulo II	☒
No. Solicitud Internacional	PCT/EP2003/007 822		
Fecha de Presentación Internacional	18/Julio/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 comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 73 a 84	23/Febrero/2005
Reivindicaciones:	Folios 85 a 86	23/Febrero/2005
	Folios 155 a 156	17/Junio/2009
Dibujos:	Folios 88 a 89	23/Febrero/2005
Prioridad:	DE 102 33 500.1	24/Julio/2002

2. Análisis de la Prioridad

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

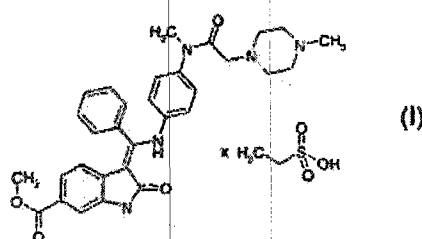
3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Monoetanosulfonato de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazina-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxycarbonil-2-indolinona y su utilización como medicamento"

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de una forma alternativa del compuesto 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazina-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxycarbonil-2-indolinona que sea menos higroscópica, más estable y con una suficiente solubilidad (folio 74 último párrafo y folio 75 primer párrafo) con respecto al compuesto base conocido en el estado de la técnica.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un compuesto de la fórmula (I).

Expediente 05 017 115 Negación



El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K31/404; A61K 31/496; A61K 31/16; A61P35/04.

4. Determinación del estado de la técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: Julio 24 de 2002 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	CA2387013	6-Position substituted indolinones, the preparation thereof and their use as pharmaceutical compositions	19/04/2001

D1

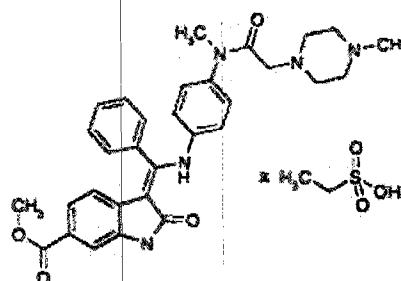
<http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&adjacent=true&locale=en EP&FT=D&date=20010419&CC=CA&NR=2387013A1&KC=A1> Divulga el compuesto 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazina-1-il)-metilcarbonyl)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxycarbonyl-2-indolinona y sus sales farmacéuticas (compuesto 473 página 232)

5. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

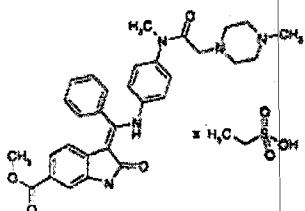
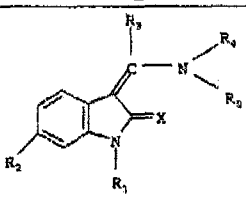
Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 dice: "Monoetanosulfonato de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazina-1-il)-metilcarbonyl)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxycarbonyl-2-indolinona de fórmula I

Fórmula I:



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

Características esenciales	D1
Fórmula I 	 (I) R₂: alcoxi -C1-6-carbonil R₁:H X: átomo de oxígeno R₃: Fenil R₄: Fenilo sustituido por el grupo R₆ R₆: heteroaril sustituido por C1-5 alquil y sus sales Compuesto 473 (3-Z-[1-(4-(N-((4-methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenil-methylene]-6-methoxycarbonyl-2-indolinone (página 232 y página 64)

El documento D1, considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, divulga el compuesto 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazina-1-il)-metilcarbonyl)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxycarbonil-2-indolinona y sus sales farmacéuticas (Compuesto 473 página 232, reivindicaciones 1 y 2 y página 64)

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y el procedimiento de D1 consiste en que la solicitud presenta específicamente la sal monoetanosulfonato del compuesto 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazina-1-il)-metilcarbonyl)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxycarbonil-2-indolinona.

El efecto que logra el incluir esta característica según lo establecido en la descripción (folio 75 párrafo 4) es que la sal monoetanosulfonato del compuesto 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazina-1-il)-metilcarbonyl)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxycarbonil-2-indolinona es más estable, menos higroscópica y más soluble que la base libre del compuesto.

Sin embargo al revisar las pruebas presentadas por el solicitante no se encuentra que la sal reclamada realmente sea más estable, menos higroscópica y más soluble que su base libre. En primer lugar el solicitante presenta una curva de sorción dinámica de vapor (DVS) que muestra que la sal reclamada **en su forma semihidratada** absorbe hasta un 1% de agua en intervalos de humedad relativa entre 10% h.r hasta 90% h.r a 25°C (folio 153) **y en un intervalo de tiempo indefinido**, por otro lado presenta una curva DVS **para la sal metanosulfonato** (folio 189) del mismo compuesto en la cual se observa una variación de peso hasta de 12% en intervalos de humedad relativa entre 10% h.r hasta 90% h.r a 25°C **en un intervalo de tiempo no definido**, estos datos presentados no permiten determinar que la sal reclamada realmente sea menos higroscópica que

el compuesto base, ya que por un lado se está **comparando con otra sal (mesilato ó metanosulfonato) y no con el compuesto base** y por otro lado **la comparación se hace con un compuesto no hidratado**, mientras que la forma específica de la sal reclamada (monoetanosulfonato) que se prueba es la semihidratada.

Con respecto a la solubilidad del compuesto, no se encontró dentro de la descripción ninguna prueba que demuestre que la sal monoetanosulfonato reclamada es más soluble que la forma base conocida del mismo compuesto, el solicitante se limita decir que la sal reclamada mostró una alta solubilidad en agua (arriba de 20mg/mL) y que la base libre del compuesto es soluble solamente arriba de 1mg/mL en agua (folio 151), tal afirmación no demuestra que la sal reclamada sea más soluble, ya que en primer lugar **no se presentan los datos de las condiciones de determinación** de dichas solubilidades **aparentes⁽¹⁾** y en segundo lugar tampoco se presentan datos que demuestren la solubilidad en un solvente similar al jugo gástrico a una temperatura de 37°C que permitan inferir razonablemente que los medicamentos preparados con dicha sal tendrán mayor biodisponibilidad que los medicamentos preparados con el compuesto en su forma base conocida previamente en el estado de la técnica (D1).

Por último con respecto a la estabilidad de la sal monoetanosulfonato del compuesto 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazina-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxycarbonil-2-indolinona, el solicitante argumenta que es más estable porque es menos propensa al polimorfismo y que esto se manifiesta en su buen carácter cristalino demostrando por los altos picos del diagrama de DRX polvo (folio 151); Al respecto es importante aclarar que la reivindicación 1 reclama **la sal** en cualquier estado cristalino y no específicamente en una forma cristalina. Por otro lado el diagrama de difracción de rayos X en polvo de una forma cristalina permite caracterizar parcialmente una forma cristalina específica, pero no dice nada acerca de las otras posibles formas cristalinas de un compuesto, de sus estabilidades, ni de la posibilidad de obtener otras formas polimórficas de un compuesto. Por tanto la afirmación del solicitante no es válida. Por tal razón no se encuentra en el compuesto reclamado (sal monoetanosulfonato del compuesto 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazina-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxycarbonil-2-indolinona) ninguna ventaja o efecto sorprendente respecto al compuesto base conocido en el estado de la técnica (D1).

El problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "Cómo obtener una forma alternativa del compuesto 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazina-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxycarbonil-2-indolinona que sea menos higroscópica, más estable y más soluble".

Sin embargo, es ampliamente conocido en el campo técnico que la formación de sales de un compuesto es una herramienta muy útil para modificar sus propiedades físicas, químicas y fisicoquímicas, como es el caso de la estabilidad, la higroscopicidad y la solubilidad ^{(2) (3)}. El estudio de sales farmacéuticas de un

⁽¹⁾ Handbook of pharmaceutical salts, properties, selection, and use. Páginas 53-55, 94-96

⁽²⁾ Handbook of pharmaceutical salts, properties, selection, and use. Páginas 54-55, 94-96

⁽³⁾ FARMACIA PRÁCTICA REMINGTON VOL.2. 19ª Edición EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA.

mismo compuesto es una tarea rutinaria dentro del campo de la preformulación de productos farmacéuticos, **las cuales, son obtenidas por reacciones de ácido-base en determinadas condiciones**⁽⁴⁾ y dentro de estas sales farmacéuticas aprobadas comercialmente por la FDA se encuentra la sal esilato ó monoetanosulfonato ⁽⁵⁾; además también es conocido por una persona de nivel medio versada en la materia que el preformulador, para seleccionar la sal más apropiada para cada formulación, debe tener en cuenta que **cada sal presenta diferentes propiedades fisicoquímicas**⁽⁵⁾⁽⁶⁾ como la velocidad de disolución, solubilidad, estabilidad, higroscopicidad y grado de toxicidad. Por tanto no es sorprendente en ningún modo para una persona de nivel medio versada en la materia que diferentes sales de un mismo compuesto presenten diferentes propiedades fisicoquímicas, ya que es una tarea rutinaria dentro del campo farmacéutico la obtención de sales para modificar las propiedades de un compuesto dado. Por otro lado el documento D1 ya revelaba la capacidad de compuesto 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazina-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxicarbonil-2-indolinona de formar sales con ácidos orgánicos.

En consecuencia, la persona de nivel medio versada en la materia, incluiría esta característica de las sales farmacéuticas (ampliamente conocida en el campo técnico) al compuesto divulgado en D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Conclusión:

La reivindicación 1 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2-3 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

6. Conclusión

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	CA2387013	1-3	Nivel inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

1. Dice el solicitante que la sal cristalina fue caracterizada por medio de diferentes técnicas como son, la difracción de rayos X en polvo (XPRD) o su punto de fusión por medio de la calorimetría diferencial de barrido (DSC) usando procedimientos y aparatos estándares, y que dichas técnicas pueden permitir que cualquier persona determine si su producto infringe lo

(4) STEPEN M. LYLE. ET AL JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES. VOL 66 No 1 Paginas 002-017 (página 003, primer párrafo). PHARMACEUTICAL SALTS. Enero/1977.

(5) FARMACIA PRÁCTICA REMINGTON VOL.2. 19ª Edición EDITORIAL MÉDICA

(6) STEPEN M. LYLE. ET AL JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES. VOL 66 No 1 Paginas 002-017. PHARMACEUTICAL SALTS. Enero/1977.

revelado en la reivindicación, pues los valores característicos del XPRD son una impresión digital de la estructura cristalina y es muy específica para la misma y que por tanto, no es posible concluir que dichas técnicas no son válidas para la caracterización del compuesto reivindicado, pues son estas las técnicas conocidas y utilizadas en este campo de la ciencia.

Respecto a la caracterización de la sal cristalina de la reivindicación 2, se aceptan los argumentos del solicitante.

A pesar de lo anterior es claro que el objeto de la presente solicitud (como lo demuestra la reivindicación 1) es la sal monoetanosulfonato de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazina-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxycarbonil-2-indolinona independientemente de la forma cristalina en la que fue obtenida.

2. *Sostiene el solicitante " ...queremos poner de presente que si bien su despacho objeta la novedad de la presente invención con base en D1, su despacho por otro lado reconoce la novedad de la presente invención con respecto a dicho documento D1 porque menciona, en el estudio de nivel inventivo que la diferencia entre el compuesto reclamado y la especie más cercana allí revelada estriba únicamente en que el grupo de la posición 6 es de tipo etoxycarbonilo, mientras que en el compuesto reivindicado es de tipo metoxycarbonilo (página 173 del oficio No. 12864).*

Se aclara al solicitante que este despacho acepta la novedad del compuesto reclamado por cuando no se encuentra en el estado de la técnica la sal específica del compuesto reclamada. Sin embargo el compuesto base 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazina-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxycarbonil-2-indolinona se encontraba divulgado en el documento D1 (compuesto 473 página 232) y también su posibilidad de formar sales con ácidos orgánicos (página 64). Por otro lado a pesar que no puede afectarse la novedad de la sal específica del compuesto, si es posible determinar que la invención carece de nivel inventivo teniendo en cuenta lo divulgado en D1 (el cual revela específicamente el compuesto base y establece su capacidad de formar sales con ácidos orgánicos como el ácido metanosulfónico), máxime cuando el mismo solicitante establece en el folio 83 que el método de obtención del compuesto es el mismo revelado en el documento WO01/27081 (familia del documento D1). Por tanto la formación de la sal monoetanosulfonato para obtener otras propiedades fisicoquímicas se deriva de manera evidente a partir de las enseñanzas del estado de la técnica (D1) ^{(7) (8) (9)}.

3. *Sostiene el solicitante "Con respecto al nivel inventivo de la presente solicitud, queremos poner de presente que las enseñanzas de D1 ó D2 de forma individual o combinadas, no sugieren que la sal específica monoetanosulfonato del compuesto tal y como se reivindica pueda ser utilizada en un medicamento".*

⁽⁷⁾ Handbook of Pharmaceutical salts properties, selection, and use.

⁽⁸⁾ FARMACIA PRACTICA REMINGTON VOL.2. 19ª Edición EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA. Páginas 2233-2234.

⁽⁹⁾ STEPHEN M. LYLE. ET AL JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES. VOL 66 No 1. Páginas 002-017. PHARMACEUTICAL SALTS. Enero/1977.

Se aclara que las enseñanzas reveladas por los documentos D1 y D2, abiertamente sugieren que los derivados de las fórmulas Markush allí consignados (como lo es el compuesto 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazina-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxycarbonil-2-indolinona) y sus sales farmacéuticas, se pueden formular dentro de sistemas de entrega farmacéuticos, a fin de aprovechar su actividad farmacológica como inhibidores de la proliferación de células endoteliales y tumorales dada su capacidad específica de inhibir el receptor de tirosin-quinasa y el complejo de ciclinas CDKs; misma actividad reclamada para la sal de la presente solicitud sin evidenciarse ninguna ventaja farmacológica respecto a los compuesto divulgados en D1 ó D2. Por otro lado la presente solicitud se limita a señalar la importancia de encontrar una forma alternativa del compuesto divulgado en D1, menos higroscópica, sin que se logre acreditar la superioridad farmacotécnica de las composiciones que contienen la sal monoetanosulfonato de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazina-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxycarbonil-2-indolinona en su forma semihidratada o anhidra.

4. *Asegura el solicitante " ...se puede concluir que el estado del arte previo no sugiere la presente invención, tal y como se reivindica, porque el estado del arte previo no le enseña a una persona versada en la materia a escoger la sal monoetanosulfonato" y además agrega "Junto a lo anterior, es importante mencionar que el hecho que las sales de los compuestos hayan sido aprobadas por la FDA como medicamentos no es una razón suficiente para afectar el nivel inventivo de una sal específica de un compuesto específico que no ha sido enseñado o sugerido por el estado del arte previo"*

Se aclara que el estado de la técnica claramente sugiere el compuesto reivindicado en la presente solicitud, porque revela específicamente el compuesto base, así como la posibilidad de que pueda formar sales; y específicamente las sales monoetanosulfonato, ya son conocidas en el campo técnico por ser sales farmacéuticamente aceptables⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾, luego el hecho de que dichas sales se encuentren listadas como aceptadas por la FDA demuestra que una persona de nivel técnico medianamente versada en la materia se vería motivada a formar sales monoetanosulfonato con el fin de mejorar propiedades fisicoquímicas de un compuesto dado (pues son sales de uso farmacéutico). Por tanto la obtención de una sal reconocida en el estado de la técnica no puede reclamarse como invención.

5. *Argumenta el solicitante " ...revisando los criterios de fondo establecidos por el Consejo de Estado para considerar que las formas cristalinas son patentables, encontramos que los mismos resultan aplicables en el presente caso por las siguientes razones:
Las sales de un compuesto pueden tener propiedades muy diferentes que hacen que el desarrollo de un medicamento sea más o menos difícil y en especial con respecto al efecto de la estabilidad de las sustancias iniciales*

(10) FARMACIA PRÁCTICA REMINGTON VOL.2. 17ª Edición EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA.

(11) Handbook of Pharmaceutical salts properties, selection, and use. Página 168 y página 95

a varias condiciones ambientales, la estabilidad durante la producción de la formulación farmacéutica y la estabilidad en las composiciones finales del medicamento (Esto se explica en el capítulo descriptivo desde la página 2, línea 26 a la página 3, línea 8). La selección de una sal adecuada es algo que no es predecible y en el presente caso no podría ser obvio que la sal monoetanosulfonato del compuesto tuviera unas propiedades ventajosas en el desarrollo de un medicamento (de acuerdo a lo que se manifiesta en la página 3, líneas 15 a 16 del capítulo descriptivo de la presente solicitud que la sal del compuesto no es higroscópica, es más soluble y menos propensa al polimorfismo".

La comparación realizada por el solicitante no es relevante en el presente caso, ya que el fallo señalado por el señor solicitante corresponde a la forma cristalina III del compuesto sal cálcica de atorvastatina, por tanto el objeto de dicha solicitud era una nueva forma cristalina de una sal ya conocida en el estado de la técnica, lo cual es un objeto totalmente diferente al de la presente solicitud la cual reclama la sal monoetanosulfonato de un compuesto ya conocido en el estado de la técnica.

No obstante se debe agregar que frente a las formas cristalinas I, II y IV de la sal cálcica de atorvastatina, y basándose en el concepto emitido por el Dr. José Antonio Henao Martínez y la declaración del Dr. Stephen R. Byrn el Consejo de Estado confirmó la decisión de negar el privilegio solicitado debido a que en la solicitud no se demostraron las **ventajas inesperadas y sorprendentes** asociadas a las formas cristalinas I, II y IV sobre la forma amorfa, situación análoga a la que se da con la presente solicitud, pues tras una revisión detenida de los ensayos presentados, no se encontró en la sal monoetanosulfonato de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazina-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxycarbonil-2-indolinona alguna propiedad ventajosa o efecto inesperado frente a las propiedades del compuesto base ya revelado en D1 sobretodo en lo que tiene que ver con estabilidad. Por otro lado no es posible afirmar que el obtener sales con propiedades diferentes a las del compuesto base sea algo inesperado pues precisamente el propósito de la obtención de una sal es modificar las propiedades de los compuestos base.

6. Finalmente dice el solicitante "Junto a la anterior argumentación, anexamos al presente memorial datos comparativos con respecto a otra sal del compuesto denominada metanosulfonato (o mesilato); la curva de sorción dinámica de vapor (DVS= dynamic vapor sorption) muestra el comportamiento higroscópico del mesilato y el diagrama de difracción de rayos X en polvo (XRPD) y el termo análisis por medio de la calorimetría diferencial de barrido (DSC) muestran las características de la estructura del cristal. A partir de estos datos, se puede ver que el mesilato es capaz de tomar y perder hasta 12% de agua. Mostrando de esta forma una desventaja de esta sal cristalina al compararla con el monoetanosulfonato (o esilato, el cual toma y pierde solamente el 1% de agua), debido a que la red del cristal cambia es más probable cuando el cristal es higroscópico. Además, los datos de XRPD y DSC muestran que para el mesilato, se está en presencia de una forma compleja polimórfica en el cristal, lo cual es claramente una desventaja cuando se compara con el esilato, el cual es altamente cristalino tal y como puede observar en los datos de la solicitud

así como los anexos y los datos de la respuesta a la anterior acción oficial".

Los datos presentados por el solicitante no evidencian nada acerca de las ventajas o propiedades inesperadas de la sal esilato reclamada, ya que lo único que demuestran es que otra sal (mesilato) del compuesto existe en diferentes formas cristalinas y que una de esas formas cristalinas en forma anhidra puede absorber hasta un 12% de humedad del ambiente. Como es bien conocido en el campo técnico, diferentes sales de un mismo compuesto pueden presentar diferentes propiedades físicas, químicas y fisicoquímicas y por tal razón, como tarea rutinaria se prueba entre diferentes sales del compuesto para encontrar la más adecuada⁽¹²⁾. Por otro lado si las propiedades ventajosas reclamadas del compuesto se están señalando sobre el compuesto base revelado en la anterioridad D1, lo que se esperarí sería una comparación con tal compuesto y no con otra sal de dicho compuesto, como se presenta en la solicitud.

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda negar las reivindicaciones 1 - 3 (folios 155 - 156).

Bogotá, D. C.

Realizado por: Juanita Catalina Rico. *OR*
Revisado por: Gloria Jacqueline Alfonso.
Aprobado por: José Luis Salazar López.

⁽¹²⁾ Handbook of Pharmaceutical salts properties, selection, and use. Páginas 94-96 y capítulo 6.