

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO
CARRERA 4 N
BOGOTÁ 8, C

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-097869- -00007-0000

Fecha: 2010-02-16 15:58:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 10

611
650
814
660

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

Trámite : 011
Evento : 379
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 05097869

Asunto : SOLICITUD DE PATENTE PARA:
"MÉTODO PARA PREPARAR SALES DE ADICIÓN DE ÁCIDOS DE
COMPUESTOS POLIÁCIDOS BÁSICOS"

Solicitante : KOWA CO., LTD.

Clase : A61K 031/496, A61P 001/000, A61P 003/006, A61P 009/000, A61P
009/010, A61P 013/012, A61P 035/000, A61P 043/000, C07D 401/012,
C07D 417/012

Fecha de solicitud : Septiembre 27 de 2005

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, de acuerdo con la sustitución del poder a mí otorgada por el doctor Emilio Ferrero, me refiero al Oficio No. 12872 notificado por fijación en lista del 20 de noviembre de 2009.

2. Mediante el Oficio No. 12872 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. Al respecto, atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

3. Claridad del capítulo reivindicatorio:

3.1 Con el fin de atender las observaciones realizadas en cuanto a la claridad del capítulo reivindicatorio y de conformidad con lo establecido en el artículo 34 de la Decisión 486, presento un nuevo capítulo reivindicatorio en el cual se tuvieron en cuenta las objeciones hechas por su Despacho, realizando los siguientes cambios:

3.1.1 Se incluye en la nueva reivindicación 1 el contenido de la anterior reivindicación 2 y se incluye la siguiente frase "caracterizado por controlar el número de moles del ácido adicionado".

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

214 *[Handwritten signature]*
Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 700 4814

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-097869-00009-0000

Fecha: 2010-08-09 16:32:06 Dep. 2020 DIR NULVASOR
Tra 11 PATENTILYII Lve: 379 FASENACIONALII
Act 467 SOLICIPRORROGA Folios. 2

Trámite : 011
Evento : 379
Actuación : 467

Referencia : Expediente No. 05.097.869
Asunto : Solicitud de patente para **MÉTODO PARA PREPARAR SALES DE ADICIÓN DE ÁCIDOS DE COMPUESTOS POLIÁCIDOS BÁSICOS**
Solicitante : **KOWA CO., LTD.**
Clase : A61K 031/496, A61P 001/000, A61P 003/006, A61P 009/000
Fecha de Solicitud : 27 de septiembre de 2005

1. Yo, Luz Clemencia de PAEZ, como apoderada del solicitante, en el asunto antes identificado, atentamente solicito a Usted se sirva concederme un plazo de treinta (30) días, para atender el oficio No. **6447** notificado por fijación en lista del 14 de mayo de 2010.

2. Presento junto con este memorial, el recibo expedido por el Fondo Especial de la Superintendencia de Industria y Comercio, en donde costa el pago hecho por valor de \$83.000 en conformidad con lo dispuesto en la resolución No. 69699 del 30 de diciembre de 2009.

Señora Directora,

[Handwritten signature]
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén
T.P.A. No. 23.555

[Handwritten mark]
N.T.L. SEPTIEMBRE-21-2010
COLO-14890-841-001-9
SDCLMAID-175875\WPC14890
No. M-2010-175875\SDC

proceso de preparación se deriva de forma obvia y evidente del estado de la técnica; sin evidenciarse habilidad inventiva.

El solicitante se refiere en el Folio 257 al documento **D2**: "la paroxetina tiene la siguiente estructura química y no tiene un sitio básico"

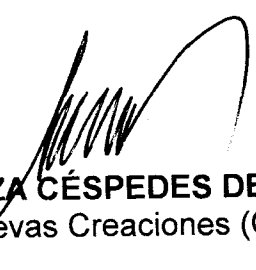
Al respecto la estructura posee un anillo de piperidina donde se evidencia un solo sitio básico. El anillo de piperazina de la solicitud presentada es análogo de la piperidina, siendo por lo tanto pertinente el empleo de sales ácidas de piridina para obtener sales de los compuestos con anillos relacionados.

El solicitante cita en el Folio 257: "**D2** menciona que el monoclórhidrato deseado puede obtenerse al utilizar clórhidrato de alquilamina, cloruro de amonio y similares, diferentes al clórhidrato de piridina"

D2, sí enseña la preparación de la sal monoclórhidrato en presencia de clórhidrato de piridina como lo menciona el ejemplo 1 y 2, respectivamente (Ver página 5), incluso enseña su solvato

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
14 MAYO 2010

CONCEPTO TÉCNICO No. 01071

EXAMINADOR TÉCNICO
Código No. 202070

253

253

3.1.2 Se borran las anteriores reivindicaciones 2 a 8.

3.1.3 Se modificaron las reivindicaciones 9 y 10 anulando la dependencia que presentaban con la reivindicación 1.

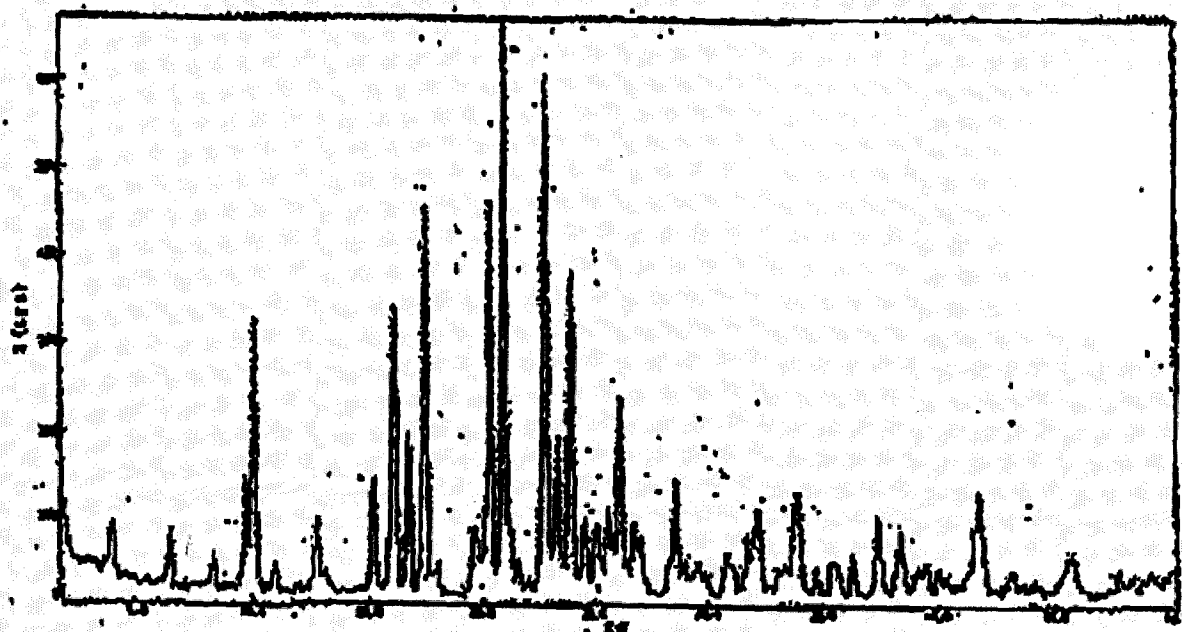
4. NIVEL INVENTIVO

Ese Despacho afirma que con los documentos D1 (EP0987254) y D2 (WO00/32593), una persona versada en la materia obtendría el proceso de la solicitud presentada y por lo tanto la misma carecería de nivel inventivo, con lo cual estamos en desacuerdo por lo siguiente:

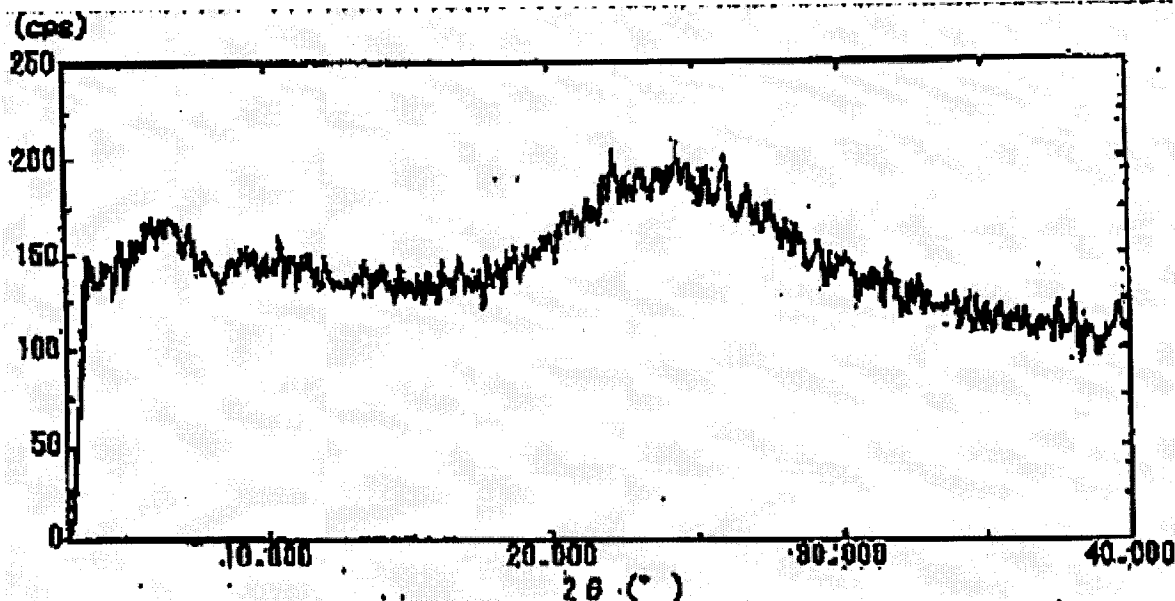
En primer lugar queremos poner de presente que su Despacho no esta en lo correcto al mencionar que los patrones de difracción de Rayos X anexados en el memorial presentado comparan el monoclóridato de D1 con el de la solicitud presentada, pues en dicho patrón se esta comparando el ejemplo 32 de D1 que se relaciona con la sal diclorhidrato y no la monoclorhidrato.

A continuación, mostraremos de nuevo la comparación realizada

Fig. 1 de la presente solicitud. Patrón de difracción de Rayos X de la sal monoclóridato (Ejemplo 1. de la presente solicitud)



Patrón de difracción de Rayos X de la sal diclorhidrato (Ejemplo 32 de D1)



Por otro lado, queremos poner de presente que la presente invención describe un método para preparar una sal de adición de ácido de un derivado de piperazina específico o un aducto de agua de la sal de adición. Aunque el derivado de piperazina específico sea utilizado como medicina en su forma de base libre porque el derivado tiene efectos excelentes en la inhibición ACAT y en el tratamiento de la arteriosclerosis, una alta solubilidad en agua y absorción oral, también puede obtenerse cuando el derivado está en forma de la sal de adición de ácido en cambio de estar en su forma de base libre.

De la misma forma en que se discutió en el último párrafo de la página 2 de la descripción, 2-[4-[2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil] acetamida, por ejemplo, tiene un problema que se cristaliza en la forma de una base libre, pero su absorción oral no es satisfactoria porque sus cristales no son uniformes y su estabilidad física y solubilidad en agua son muy bajas. Por lo tanto, es deseable proporcionar una sal de adición de ácido. La importancia de proporcionar sales con adecuados ingredientes farmacéuticos como un candidato de medicamento que tenga aplicabilidad industrial y los problemas asociados con lo mismo, se discuten en el Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by P. Heinrich Stahl, C.G Wermuth, Wiley-VCH (Helvetica Chimica Acta), 135-160, 2002.

Sin embargo, como el derivado de piperazina específico utilizado en la presente invención contiene cuatro átomos de nitrógeno básico en el cual se puede adicionar un ácido, cuando por

ejemplo la sal ácida es clorhidrato, las formas de sales son, tetraclorhidrato, triclorhidrato, diclorhidrato y monoclóridato. El estado del arte más cercano, D1, menciona este hecho en la página 18, líneas 38/39: "El compuesto obtenido (I) se puede convertir en una sal de adición de ácido por medio de un método común. También se puede preparar como solvato con un solvente para la reacción o por medio de recristalización, especialmente como un hidrato".

En el desarrollo de un medicamento es necesario seleccionar y proporcionar la forma de sal más adecuada para un ingrediente farmacéutico para una sustancia definida. El estado del arte más cercano D1 no menciona ningún método común para preparar la sal de adición ácido o el solvato. Los productos que se obtienen por la adición de un ácido, el cual represente un método común, tienen problemas en la cristalización, estabilidad térmica, propiedad higroscópica, etc., lo que indica que las sales de adición ácidas son mezclas de diferentes productos que no son deseados como ingredientes farmacéuticos. Por favor vea la tabla 1 de la presente solicitud.

Por lo tanto, existe una gran demanda para la preparación de un método que permita de forma sencilla ajustar el número de moles de un ácido en una sal de adición de ácido de un compuesto básico poliacídico a un número acorde al compuesto básico poliacídico necesitado.

La diferencia que existe entre el contenido de la nueva reivindicación 1 y D1 es que éste último no presenta un método que este caracterizado por controlar el número de moles de ácido a adicionar por medio de la reacción del derivado de la piperazina con una sal ácida de piridina.

Al partir del documento D1, es el problema de la invención desarrollar un método de preparación que permita ajustar el número de moles de un ácido en una sal de adición de ácido de un compuesto básico poliacídico definido por la reivindicación, a un número deseado con el fin de reproducir las sales de adición de ácido definidas en cantidades suficientes y con mejor calidad para seleccionar un ingrediente farmacéutico con el fin de cumplir la condición más preferente al estudiar la estabilidad química, física, el efecto y las características del producto y el efecto en la manufactura del ingrediente farmacéutico. Dicho problema no se resuelve con el estado del arte previo D1.

El anterior problema se resuelve con el método descrito en la reivindicación 1 de la presente solicitud. La presente solicitud presenta un método para preparar una sal de adición de ácido de un derivado de piperazina específico o un aducto de agua de la sal de adición de ácido, en

donde el numero de moles del acido adicionado se controla por medio de la reacción del derivado de piperazina con una sal ácida de piridina.

La presente invención se basa en el reconocimiento que solo en el caso de utilizar una sal ácida de piridina, el numero de moles de acido a adicionar en el derivado de piperidina especifico, se puede controlar y los sitios básicos a los cuales se va a adherir el ácido también se pueden especificar para obtener, por ejemplo, un mono o diclorhidrato uniforme, lo cual no se podía lograr antes de la presente invención.

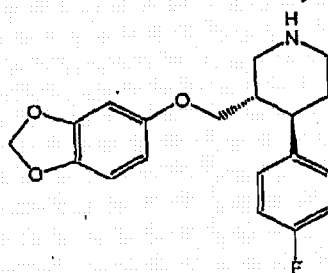
Además, la presente solicitud también se basa en el reconocimiento de que las sales de adición de ácido que se obtienen por el método descrito, por ejemplo, monoclorhidrato de aducto 0.9-agua 2-[4-[2-(Bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil] acetamida, tiene un alto nivel de cristalinidad, no presenta higroscopicidad, tiene una estabilidad térmica excelente sin estar acompañada de ningún cambio de peso substancial por deshidratación, deshidrocloridación y/o similares, no desarrolla el problema de polimorfismo y es libre de influencia de cualquier residuo de ácido clorhídrico, entonces dicho compuesto es una sal de adición de ácido preferente y es útil como ingrediente farmacéutico con respecto a otras sales de adición de ácido obtenidas por medio de métodos diferentes (ver tabla 1 de la presente solicitud).

Por último, la presente invención también se basa en el reconocimiento que el uso de una sal ácida de piridina debilita relativamente la acidez del ácido y substancialmente disminuye los problemas del método convencional como son la descomposición, la formación de impurezas y similares por la localización de un reductor de pH en el sistema debido a la adición de un ácido fuerte.

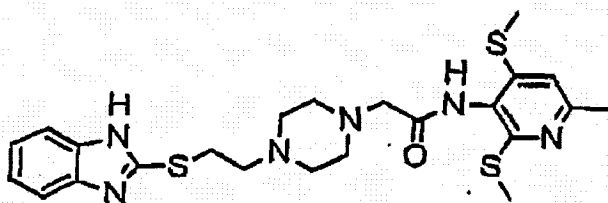
Por lo tanto, la presente solicitud también proporciona un mono y diclorhidrato uniformes de los derivados de piperidina especificos o aductos de agua de la sal de adición. En los derivados de piperidina especifico en donde el numero de moles de acido se controla a uno o dos, tienen un alto nivel de cristalización, baja higroscopicidad y una estabilidad térmica excelente y no presente modificaciones en el cristal debido al secado, anhidración o deshidrocloridación.

4.1 A continuación mostraremos que no existe ninguna sugerencia o enseñanza que permita a una persona versada en la materia obtener de forma obvia la solución de mi representada a partir del documento D1 y D2:

El documento D2 presenta el clorhidrato de paroxetina. Sin embargo, la paroxetina tiene la siguiente estructura química y no tiene un sitio básico, lo que muestra una estructura muy diferente al compuesto que se presenta en la invención de mi representada. Por lo tanto, los problemas relacionados en la presente solicitud no pueden surgir para el caso de D2 y así, una persona versada en la materia no tendría ningún incentivo a considerar dicho documento al estar enfrentado al problema que se presenta en la solicitud de mi representada partiendo de D1.



Además de lo anterior, D2 menciona que el monoclóhidrato deseado puede obtenerse al utilizar clorhidrato de alquilamina, cloruro de amonio y similares, diferentes al clorhidrato de piridina. Los inventores de la presente solicitud utilizaron cloruro de amonio y clorhidrato de dimetilamina para el presente compuesto (es decir, 2-[4-[2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil]acetamida).



Como resultado, no se obtiene el cristal deseado del monoclóhidrato por el método anterior. Por lo tanto, no se puede desarrollar el método del documento citado para precipitar el cristal deseado. De hecho, los problemas relativos a la expectativa de éxito para proporcionar una sal específica de un ingrediente farmacéutico puede ser ilustrada por el caso de ritonavir como se menciona en el Pharmaceutical Research, Vol. 18, No. 6 p859-866 (2001). Por lo tanto, en la actualidad, en la industria de medicamentos cristalinos, un cristal polimorfo ocurre repentinamente durante el proceso de manufactura y el medicamento es discontinuado. Los daños hechos en los pacientes son inmensurables. Lo anterior muestra la importancia del cristal y representa la dificultad en realizar predicciones en este campo.

CAVELIER

ABOGADOS

Por lo tanto, de acuerdo a los anteriores argumentos, es claro que ni D1 ni D2 muestran la suficiente información o sugerencia de cómo una persona versada en la materia podría deducir de forma obvia la presente solicitud.

5. Conclusión:

Teniendo en cuenta las modificaciones efectuadas en el pliego reivindicatorio, se puede concluir que la presente invención sí cumple con el requisito de claridad establecido en el artículo 30 de la Decisión 486.

Por otro lado, gracias a los argumentos mencionados a favor del nivel inventivo de la presente solicitud, queda claro que los documentos citados por su Despacho no son anterioridades validas para que se afecte dicho requisito.

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

6. Anexos:

- Nuevo pliego reivindicatorio, conformado por tres (3) reivindicaciones.
- Formulario para modificaciones.
- Copia auténtica de la sustitución de poder efectuada a mi favor por el Doctor Emilio FERRERO.

Señora Directora,

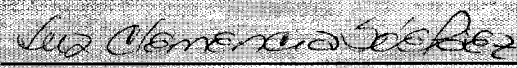
LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
T.P.A. No. 23.555

COLO-14890-841-001-9
LMA\LMA\ID-165722\WPC14890
No. M-2010-165722\LMA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2 SOLICITANTE	Nombre: KOWA CO., LTD. Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Japón. Dirección: 6-29 Nishiki 3-chome, naka-Ku, Nagoya-shi, Aichi 460-8625 Japón Domicilio: Nagoya-shi, Aichi, Japón Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: Luz Clemencia de PAEZ Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: cavelier@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: <u>35.456.344</u> TP <u>23.555</u>
4	Número de expediente: <u>05.097.869</u>	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 3 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.	
6	Comprobante de pago No. _____ Fecha: _____	
7	Anexos ☐ Comprobante de pago de la tasa por \$114.000, por concepto de modificaciones. ☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por. ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas. ☒ Copia auténtica de la Sustitución de poder efectuada a mí favor por el Doctor EMILIO FERRERO.	

8	NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ FIRMA: 
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P.A. 23.555	

CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

260
TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : **KOWA CO., LTD.**

Poder conferido el : 26/07/2005

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,

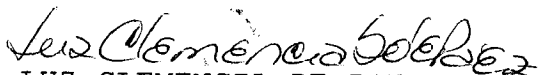


EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

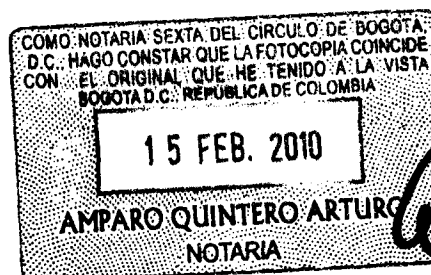
Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

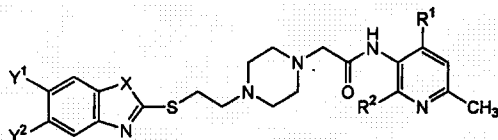
T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



REIVINDICACIONES

1. El método para preparar una sal de adición de ácido de un derivado de piperazina representado por la siguiente fórmula (2) o un aducto de agua de la sal de adición de ácido mencionada, el cual está caracterizado por controlar el número de moles del ácido adicionado por medio de la reacción del derivado de la piperazina con una sal ácida de piridina:



(2)

Donde X representa - NH- , un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, Y¹ y Y² cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo trifluorometil, R¹ y R² cada uno representa independientemente un grupo metil, trifluorometil, tiometil, trifluoroetoxi o metoxietoxi,

Donde dicho derivado de la piperizina es

2-[4-[2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil]acetamida,
2-[4-[2-(5,6-difluorobencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil] acetamida,
2-[4-[2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida,
2-[4-[2-(benzoxazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida,
2-[4-[2-(benzotiazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,6-dimetil-trifluorometil-3-piridil]acetamida, 2-[4-[2-(5-trifluorometilbenzoxazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil]acetamida, y
2-[4-[2-(benzoxazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2-(2-metoxietoxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida,

Donde el ácido en la sal ácida de piridina mencionada es seleccionado de un grupo consistente de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfuroso, ácido nitroso, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico; ácido acético, ácido butírico, ácido esteárico, ácido oxálico, ácido maléico, ácido succínico, ácido fumárico; ácido cítrico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido salicílico, ácido pamoico, ácido pantoténico y ácido glucónico; ácido etanodisulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido paratoluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido glutámico, ácido aspártico, ácido trifluoroacético y ácido tánico.

2. Monoclorhidrato de 2-[4-[2-(Bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil] acetamida o un aducto de agua de eso.

3. Monoclorhidrato de aducto 0.9-agua 2-[4-[2-(Bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil] acetamida.

Informative. 262
Reference ①



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
Brisbane · Singapore · Toronto

262

- [18] 'Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie', Eds. W. Forth, D. Henschler, W. Rummel, and K. Starke, 7th edn., Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, 1996.
- [19] Casarett and Doull's 'Toxicology. The Basic Science of Poison', Ed. C. D. Klaassen, 5th edn., McGraw-Hill, New York, NY, 1996.
- [20] 'Lehrbuch der Toxikologie', Eds. H. Marquardt and S. G. Schäfer, BI Wissenschaftsverlag, Mannheim, 1994.
- [21] E. Nelson, E. L. Knoechel, W. E. Hamlin, J. G. Wagner, *J. Pharm. Sci.* 1962, 51, 509.
- [22] I. K. Ho, R. A. Harris, *Annu. Rev. Pharmacol.* 1981, 21, 83.
- [23] Note for Guidance: 'Investigation of Bioavailability and Bioequivalence', based on EU Directive 65/65/EEC as amended and 75/318/EEC as amended (draft of revision: EU CPMP/EWP/QWP/1401/98 draft), December 1991, The European Union (EU).

Reference ①

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-

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.

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-

ues are ca. 0.01 mg/ml and higher. This is because pH_{max} values in these cases would be around 5 and higher. For S_0 values of 0.001 and 0.0001 mg/ml, however, relatively stronger acids would be required to form salts because pH_{max} values would be ca. 4 and ca. 3, respectively.

The theoretical analysis in Fig. 6 will change if the pK_a value of a basic drug is lower. As shown in Chapt. 2, there is a direct relationship between pK_a and pH_{max} ; the pH_{max} decreases by 1 for each unit decrease in the pK_a value. Thus, if the pK_a value in Fig. 6 would be 4.0 instead of 8.0, the pH_{max} would be 3 and lower for S_0 values of 1 mg/ml and lower. In such a situation, the possibility of salt formation becomes limited, because only relatively stronger acids like HCl, methanesulfonic acid, ethanesulfonic acid, etc., can lower the pH of saturated solutions below 3. The salt formation may not at all be feasible if the S_0 is below 0.01 mg/ml because the pH_{max} in this case would be less than 1.

A confirmation of the validity of above theoretical analysis may be obtained from the work of Lakkaraju *et al.* [20], where the authors studied pH-solubility relationships of two structurally similar compounds, avitriptan and BMS-181885 (Fig. 7). The compounds were dibasic in nature, each of them with pK_a values of 8.0 and 3.6. However, the S_0 values of the compounds differed; they were 0.006 and 0.0007 mg/ml for avitriptan and BMS-181885, respectively. Because of this difference in S_0 values, the pH_{max} values, due to the effect of the higher pK_a (8.0), were ca. 5 for avitriptan and ca. 4 for BMS-181885. As a consequence, salts with many different counterions, including acetate, lactate, succinate, and tartrate, could be synthesized for avitriptan. But, with BMS-181885, it was not possible to lower the pH of a saturated solution below 4 by using acetic acid, lactic acid, succinic acid,

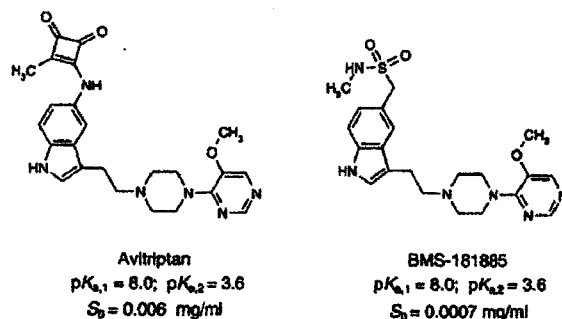


Fig. 7. Chemical structures of avitriptan and BMS-181885

or tartaric acid, and, therefore, the salt formation with any of these counterions was not feasible for this compound. However, BMS-181885 formed salts with stronger acids like H_3PO_4 and HCl.

It should be noted here that self-association of drug molecules in solutions may sometimes lead to deviations in pH-solubility profiles predicted from pK_a and solubility. Nevertheless, the theoretical modeling can still serve as a useful method of predicting the feasibility of salt formation because a pH_{max} value may be estimated within a reasonable range. Also, the self-association often shifts pH_{max} in favor of salt formation.

2.4. Feasibility of Disalt Formation

Eqs. 1–4 are applicable to compounds with only one pK_a value, and, therefore, the discussion in this chapter has so far focused primarily around the feasibility of salt formation for bases with one protonatable moiety and acids with one ionizable species. Such compounds can form only mono-salts (e.g., mono-hydrochloride, mono-sodium, etc.). In addition, a compound may have both basic and acidic moieties. Such a compound can also be classified as one forming a mono-salt, because only one of these groups can be used at one time for salt formation. In contrast, drugs can also be polybasic or polyprotic, which might be able to form poly-salts. Examples of disalts, such as dihydrochloride, disodium, etc., are common in the literature. Some of the questions that arise for compounds with multiple basic moieties or multiple acidic moieties are: Should mono- or poly-salt be synthesized for such compounds? Is the formation of poly-salt feasible? If the synthesis of both forms of salts is feasible, which one is preferred for a particular drug candidate? Some of these issues are addressed below.

2.4.1. Feasibility of Salt Formation for Dibasic Compounds

Serajuddin and co-workers [20] [21] have demonstrated that the feasibility of salt formation for a dibasic compound can also be predicted from its pH-solubility relationship. As illustrated schematically in Fig. 8, the solubility of a free base increases with a decrease in pH, and, after the first pH_{max} (or $\text{pH}_{\text{max},1}$) is reached, a mono-salt might be formed. The solubility of the mono-salt formed then increases because of the protonation of the second basic moiety, thus reaching $\text{pH}_{\text{max},2}$. Below $\text{pH}_{\text{max},2}$, a disalt could be formed. Depending on pH and counter-ions used to prepare salts, there could be three distinct solid phases (free base, mono-salt, and disalt) in equilibrium with aqueous solutions. The equations corresponding to solubilities of these three

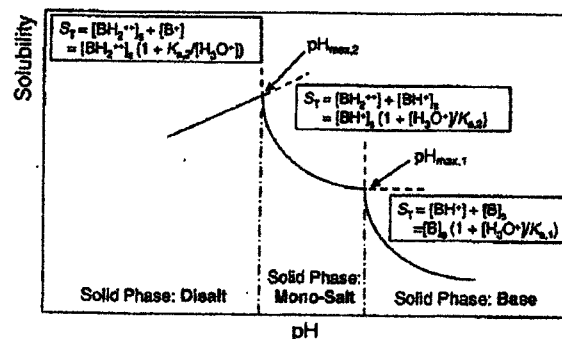


Fig. 8. A schematic representation of the pH-solubility profile of a dibasic compound, showing that solubilities of the base and its mono- and disalt forms can be expressed by three independent curves corresponding to three independent equations. The profile indicates that two pH_{max} values, $pH_{max,1}$ and $pH_{max,2}$, may exist for such a compound.

phases are given below:

$$\text{At } pH > pH_{max,1}: S_T = [BH^+] + [B]_s = [B]_s \cdot (1 + [H_3O^+]/K_{a1}) \quad (5)$$

$$\text{At } pH < pH_{max,1} \text{ and } > pH_{max,2}: S_T = [BH_2^{++}] + [BH^+]_s = [BH^+]_s \cdot (1 + [H_3O^+]/K_{a2}) \quad (6)$$

$$\text{At } pH < pH_{max,2}: S_T = [BH_2^{++}] + [B^+] = [BH_2^{++}]_s \cdot (1 + K_{a2}/[H_3O^+]) \quad (7)$$

For the sake of simplicity, no consideration of the common-ion effect and the solubility product was made in deriving the above equations. It should also be mentioned here that distinct regions in the pH-solubility profile corresponding to mono- and disalt forms may not be obtained if pK_a values of the compound are not far apart (ca. 2 units). If two pH_{max} values are indistinguishable, only the disalt may be isolated in pure form.

Avitriptan (Fig. 7), a dibasic compound, was used as the test compound for salt formation. As shown in Fig. 9, protonation of the piperazine N-atom and the pyrimidine N-atom was responsible for pK_a values of 8.0 and 3.6, respectively, for the compound. By using HCl to adjust pH, it was established that the compound could have two pH_{max} values, one at pH 5 ($pH_{max,1}$) and the other at pH ca. 2 ($pH_{max,2}$). This is shown in Fig. 10. It is evident from

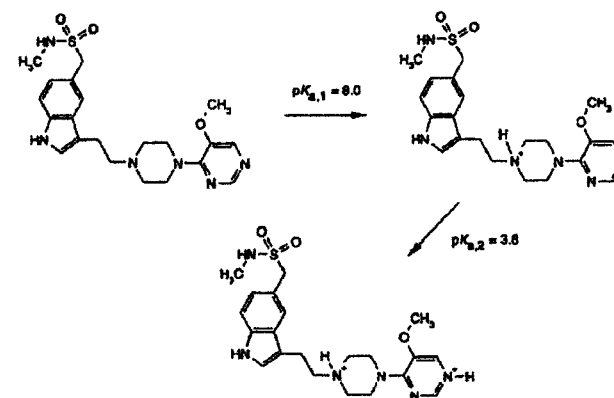


Fig. 9. Protonation of avitriptan corresponding to its two pK_a values

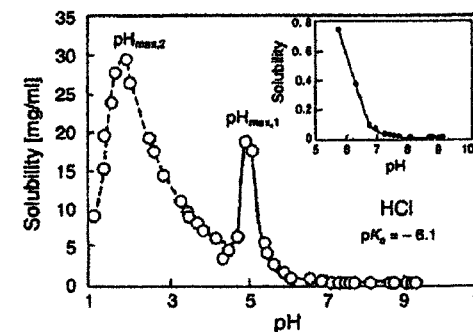


Fig. 10. pH-Solubility profile of avitriptan at 25 °C where HCl was used to adjust pH, indicating two pH_{max} values. Solubility profile at pH above 5 is shown in the inset.

Fig. 10 that both mono- and dihydrochloride salts can possibly be prepared for avitriptan; the monohydrochloride salt would be the equilibrium species at pH between 2 and 5, and the dihydrochloride salt would be the equilibrium species at pH below 2. Among various acids used by Lakkaraju *et al.* [20] to form salts with avitriptan, only HCl could lower the pH of a saturated av-

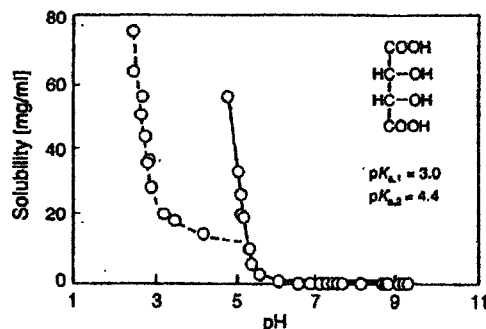


Fig. 11. pH-Solubility profile of avitriptan at 25°C where tartaric acid was used to adjust pH, indicating the presence of only one pH_{max} value

itriptan solution below 2 and thus could form a disalt. The pH of an avitriptan solution could be lowered below 5 ($pH_{max,1}$) but not below 2 ($pH_{max,2}$), when methanesulfonic acid, acetic acid, lactic acid, tartaric acid, and succinic acid were used, indicating that these acids would form only mono-salts with avitriptan. As a typical example, the pH-solubility profile of avitriptan in presence of tartaric acid is shown in Fig. 11, where the pH could not be lowered below 2.5 by adding excess amount of tartaric acid. In agreement with these pH-solubility considerations, the salt-selection program of avitriptan yielded mono-salts for all counter-ions used except for hydrochloride, although the existence of two basic moieties in the molecule intuitively suggested that attempts for the synthesis of disalts using various counter-ions should be made. Thus, conducting a feasibility analysis based on pH-solubility relationships can save considerable time and efforts in a salt-synthesis program.

2.4.2. Feasibility of Salt Formation for Diprotic Acids

Equations analogous to Eqns. 5–7 above can also be derived for acids with two ionizable groups in order to study the feasibility of mono- or disalt formation. For such a compound, the solubility of the acid initially increases with an increase in pH due to the ionization of the first ionizable group (i.e., the stronger ionizable group with lower pK_a value). At a certain pH, the first pH_{max} ($pH_{max,1}$) will be reached, and above that a mono-salt will form.

With a further increase in pH, the solubility of the mono-salt will increase due to the ionization of the second ionizable group in the molecule, and the second pH_{max} ($pH_{max,2}$) will be reached. A disalt will be formed above $pH_{max,2}$. The relevant equations are given below:

$$\text{At } pH < pH_{max,1}: S_T = [AH]_s + [A^-] = [AH]_s \cdot (1 + K_{a,1}/[H_3O^+]) \quad (8)$$

$$\text{At } pH > pH_{max,1} \text{ but } < pH_{max,2}: S_T = [A^-]_s + [A^{2-}] = [A^-]_s \cdot (1 + [H_3O^+]/K_{a,1}) \quad (9)$$

$$\text{At } pH > pH_{max,2}: S_T = [A^{2-}]_s + [A^-] = [A^{2-}]_s \cdot (1 + [H_3O^+]/K_{a,2}) \quad (10)$$

In any salt-screening program for diprotic acids, the pH-solubility relationships can be studied either experimentally or by theoretical considerations using Eqns. 8 and 9. Then, whether a compound will at all form a salt, and, if it forms a salt, whether it will form a mono- or disalt can be ascertained by studying the effect of counter-ion on the pH of a saturated solution. If the pH of a saturated solution cannot be raised above $pH_{max,1}$ by adding a particular counter-ion, a salt would not be formed. If the pH remains between $pH_{max,1}$ and $pH_{max,2}$, a mono-salt would be formed. A disalt would be formed only if the pH rises above $pH_{max,2}$. In other instances, when pK_a values of two acidic moieties are closer, and, as a consequence, $pH_{max,1}$ and $pH_{max,2}$ are also closer or indistinguishable, it might be difficult to isolate mono-salts in pure forms; either a disalt or a mixture of mono- and disalts might be formed. Under such a situation, the preparation of only disalts may be considered, and, if acceptable disalts are not available, due consideration to the free form of the drug should be given.

2.5. Effect of Counter-Ions on Salt Solubility

It has been reported extensively in the literature that aqueous solubilities of different salt forms of a compound may vary depending on counter-ions used [9][16][17][22–25]. *Streng et al.* [16] attributed the difference in aqueous solubilities of lactic acid, methanesulfonic acid, HCl, and H_3PO_4 salts of terfenadine on the difference in their K_{sp} values with different counter-ions. *Anderson and Flora* [4] reviewed the literature for this aspect of salt formation; however, no predictive relationship emerged. It is often difficult to predict *a priori* how solubilities of different salt forms of a particular drug will differ from each other. The reported differences in salt solubilities could sometimes be due to artifacts; some possible difficulties in the determination

268

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
Apoderado

ASUNTO

Radicación	05-097869
Trámite	002
Evento	001
Actuación	430
Oficio	064471
Folios	12

Patente de Invención

☒

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Vía Nacional

☐

Vía PCT (fase nacional)

☒

Cap. I

☐

Cap. II

☒

No. Sol. Internacional

PCT/JP2004/002375

Fecha de Presentación Internal.

27/02/2004

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios: 117 a 154 y 159 como se radicó inicialmente
Reivindicaciones:	Folios: 155 a 158 y 470 como se radicó inicialmente
	Folios 162 a 167 modificadas (Enmienda PCT)
	Folios: 241 a 242 modificadas
	Folios: 261 modificadas
Dibujos:	Folios 168 a 191 como se radicó inicialmente
Prioridad:	Folios: 01
	28/02/03, JP, 2003-052700
Respuesta del solicitante:	Folios: 233 a 238; Folios: 252 a 260

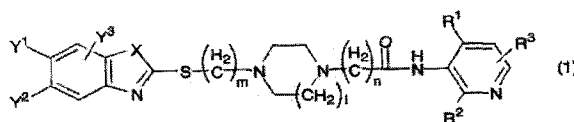
2. Objeto de la Invención

Título de la invención: "Método para preparar sales de adición de ácidos de compuestos poliácidos básicos"

Problema Técnico Planteado: "proveer un método de preparación de una sal de adición de un compuesto poliácido básico o un aducto de agua que tiene un sitio (s) básico más fuerte que la piridina"

Solución: Un método para preparar una sal de adición de ácido de derivado de piperazina representado por la fórmula I o un aducto de agua de la sal de adición de

17-03-17



IPC: CO7D 401/12, C07D 413/12, 417/12, A61K 31/496

3. De la solicitud de Patente

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

La reivindicación 1 se encuentra caracterizada por "controlar el número de moles del ácido adicionado", sin encontrarse definidas las proporciones utilizadas en las reivindicaciones dependientes.

No se encuentran sustentadas todas las sales ácidas de piridina mediante ejemplos que representen la mejor forma de realizar la invención y que con todas las que enuncia, se obtienen las misma eventuales ventajas técnicas y por lo tanto el mismo producto.

Las reivindicaciones 2 y 3, se encuentran de forma independiente de la reivindicación 1.

7. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

- Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: 28 de Febrero de 2003

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 28/02/2003 se encontraron los siguientes documentos del estado de la técnica relacionados, que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

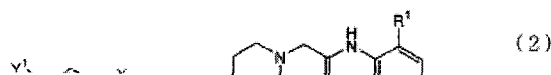
Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	EP 0987254	Novel cyclic diamine compounds and medicine containing the same	22/03/2000
D2	WO 00/32593	Method of producing paroxetine hydrochloride	08/06/2000

8. Análisis de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La reivindicación 1 consiste en:

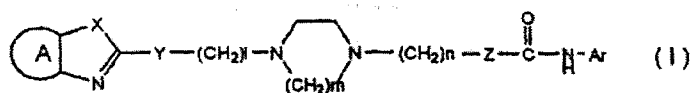
El método para preparar una sal de adición de ácido de un derivado de piperazina representado por la siguiente fórmula (2) o un aducto de agua de la sal de adición del ácido mencionada, el cual está caracterizado por controlar el número de moles del ácido adicionado por medio de la reacción del derivado de piperazina con una sal ácida de piridina:



271

269 270

El Estado de la Técnica más cercano es **D1**, que da a conocer el proceso de preparación de las sales de adición del compuesto de fórmula (I), utilizando los métodos comunes. También pueden ser preparados como solvato(s) con un solvente para la reacción o para la recristalización especialmente como hidrato. (Ver página 18, líneas 35-40) (Ver resumen)



Ejemplos de la preparación para las sales de adición del compuesto (I) son las obtenidas a partir de ácidos inorgánicos como clorhidrato, sulfato, nitrato y fosfato y sales orgánicas ácidas como metanosulfonato, maleato, fumarato y citrato. (Ver página 11, líneas 53-55-**D1**) y donde se enseña el proceso de reacción para la obtención de la sal **diclorhidrato** del compuesto 2-[4-[2-(benzimidazol-2il-tio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(metiltio)-6metil-3-piridil]acetamida (Ver página 56, ejemplo 32, líneas 24-40).

El método objeto de esta solicitud se diferencia del procedimiento de **D1**, en que para el proceso de preparación de la sal de adición, se emplea la sal ácida de piridina como fuente de anión, a partir de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido trifluoroacético, entre otros. En la solicitud presentada, se enseña preparación del compuesto 2-[4-[2-(benzimidazol-2il-tio)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(metiltio)-6metil-3-piridil]acetamida en su sal **monoclorhidrato**. En **D1** se emplean los métodos convencionales en el estado del arte para obtención de sales como es partir de ácidos orgánicos o inorgánicos.

El hecho de incluir otra fuente de anión que se daban a conocer en **D1**, causa que por medio del método de preparación, se obtengan otras sales de adición alternas de un compuesto poliacídico básico o un aducto de agua que tiene un sitio básico más fuerte que la piridina.

El Problema Técnico Objetivo fundamental el cual es "proveer un método de preparación de una sal de adición de un compuesto poliacídico básico o un aducto de agua que tiene un sitio (s) básico más fuerte que la piridina"

D2 describe una manera de solucionar el problema técnico, mediante un método de producción de clorhidrato de paroxetina que evita la formación de impurezas causadas por el uso de ácidos minerales fuertes para la formación de sales (Ver resumen), donde provee una fuente de cloruro de hidrógeno sólida, conveniente, barata y suave sin el empleo de instalaciones de manejo de gases tóxicos bajo condiciones leves; para lo cual se trata con el clorhidrato de una amina, donde por ejemplo se puede usar clorhidrato de piridina (Ver página 3, líneas 10-36) (Ver reivindicaciones 1 y 7)

La reivindicación es obvia, porque el Experto en la Materia enfrentado al problema de "proveer un método de preparación de una sal de adición de un compuesto poliacídico básico o un aducto de agua que tiene un sitio (s) básico más fuerte que la piridina", incluiría "la sal ácida de piridina" que se revela en **D2**, dentro del procedimiento que se enseñan en **D1**, logrando de esta forma el procedimiento objeto de esta solicitud. Por tanto, la reivindicación 1 no tiene Nivel Inventivo.

Las reivindicaciones dependientes 2-3 no mencionan alguna característica que haga inventiva a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que

271

9. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	EP 0987254	1-10	Nivel Inventivo
D2	WO 00/32593	1-10	Nivel Inventivo

10. Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante refiere en el Folio 253, que el examinador "no está en lo correcto al mencionar que los patrones de difracción de rayos X anexados en el memorial presentado comparan el monoclórhidrato de **D1** con el de la solicitud presentada"

De acuerdo con la anterior aclaración por parte del solicitante, la comparación realizada es entonces entre los patrones de difracción de rayos X de la sal diclorhidrato de **D1**, con la sal monoclórhidrato presentada en la actual solicitud, corrigiéndose de esta forma el error presentado por parte de esta oficina. Se encuentra que las sales presentan diferentes patrones de rayos X

El solicitante en el Folio 254 enuncia "es deseable proporcionar una sal de adición de ácido" y cita el documento Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use de P. Heinrich, CG Wermuth, Wiley (Helvetica Chiica Acta), 135-160, 2002. Adicionalmente se refiere a: "el derivado de piperazina específico utilizado en la presente invención contiene cuatro átomos de nitrógeno básico en el cual se puede adicionar un ácido, cuando por ejemplo la sal ácida es clorhidrato, las formas de sales son, tetraclorhidrato, triclorhidrato, diclorhidrato y monoclórhidrato".

Al respecto es claro para el experto en la materia que **D1** enseña la sal diclorhidrato del compuesto de la solicitud presentada, evidenciándose que la sal se forma exitosamente, y que existe la posibilidad tangible que se forme la sal monoclórhidrato, mediante los métodos conocidos por el experto en la materia como se describe en el documento Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use de P. Heinrich, CG Wermuth, Wiley (Helvetica Chimica Acta); y donde enseña que antes de iniciar un programa de elección para preparar sales, es necesario conocer si el ácido o la base es factible de formar una sal y así determinar cuál es el posible contra-ión adecuado para dicha preparación. (Ver página 137, sección 2) Adicionalmente, dicho documento enseña la factibilidad de formación de la sal dibásica y monobásica para el compuesto avitriptan, el cual posee un anillo de piperazina y donde dependiendo de la adición controlada de moles de ácido, se obtienen las sales monoclórhidrato y diclorhidrato. (Ver páginas 145-147- Información). De acuerdo a lo anteriormente expuesto, en **D1** ya se enseñaba la preparación de la sal diclorhidrato del compuesto de la solicitud presentada, derivándose de forma obvia la preparación de la sal monoclórhidrato, mediante la adición controlada de moles de ácido, como lo enseña el documento citado por el solicitante, careciendo por lo tanto de nivel inventivo.

El solicitante en el Folio 255, se refiere a: "El estado del arte más cercano **D1**, no menciona ningún método común para preparar la sal de adición de ácido a clorhidrato"

De acuerdo con lo anterior, el documento **D1**, sí menciona en el ejemplo 32 la preparación de la sal diclorhidrato del compuesto de la solicitud presentada, de acuerdo con el método del ejemplo 24. A lo largo de **D1**, se ha enunciado que para la preparación de las sales y solvatos se emplean métodos comunes (Ver página 11, últimos párrafos) (Ver página 14, líneas 35-38) (Ver página 18, líneas 38-39).

No se puede predecir si la sal ácida seleccionada de los métodos comunes, va a presentar dichos problemas en la cristalización, sin embargo para el método de preparación de la solicitud presentada, que tiene como fin de obtener la sal monoclórhidrato, previamente ya se divulgaba la existencia de la sal diclorhidrato en forma cristalina, siendo evidente obtener la sal monoclórhidrato, conforme a la metodología conocida por un experto medio en la materia (Ver Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use de P. Heinrich, CG Wermuth, Wiley (Helvetica Chimica Acta), páginas 136-137).

Para el experto en la materia de acuerdo con la tabla 1, es claro que el compuesto obtenido presenta una mejora frente a los demás, como resultado alcanzado; sin embargo emplea un método conocido en el estado del arte como es emplear una sal ácida de piridina bajo condiciones suaves como lo enseña el documento **D2**, para obtener la sal monoclórhidrato de **D1**.

El solicitante afirma en el Folio 256: "la diferencia que existe entre el contenido de la nueva reivindicación 1 y **D1** es que éste último no representa un método que esté caracterizado por controlar el número de moles de ácido a adicionar por medio de la reacción del derivado de la piperazina con una sal ácida de piridina".

Al respecto es claro que dicho enunciado es general y amplio, el cual hace parte del conocimiento medio del experto en la materia del procedimiento para obtención de sales mediante la graduación del pH y donde enseña la factibilidad de formación tanto de la sal dibásica y monobásica para el compuesto avitriptan, el cual posee un anillo de piperazina y donde dependiendo de la adición de moles de ácido, para el control del pH, se obtienen las sales monoclórhidrato y diclorhidrato. (Ver Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use de P. Heinrich, CG Wermuth, Wiley (Helvetica Chimica Acta) páginas 145-147).

El solicitante en el Folio 256 se refiere: "dicho problema no es resuelto con el estado del arte previo **D1**"

De acuerdo con lo anterior el problema surge del ajuste del número de moles, siendo evidente que se resuelve con base en el conocimiento medio del experto en la materia, como se menciona en el texto citado por el solicitante; mediante la adición controlada de ácido con el fin de obtener sales monoclórhidrato y diclorhidrato.

El solicitante en el Folio 256, enuncia las propiedades y características del resultado alcanzado con el método de preparación como es "un alto nivel de cristalinidad, no presenta higroscopicidad, tiene una estabilidad térmica excelente sin estar acompañada de ningún cambio de peso substancial"