

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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado CARLOS ORLANDO MAYA

ASUNTO Radicación 08-67531
 Trámite 011
 Evento 378
 Actuación 519
 Oficio
 Folios 011

112511

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Vía Nacional

☐

Vía PCT (Fase Nacional)

☐

Cap. I

☐

Cap. II

☐

No. Solicitud Internacional PCT/US2006/061895

Fecha de Presentación Internacional 12 Diciembre 2006

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

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 75 a 128	02/Julio/2008
Reivindicaciones:	Folios 129 a 132	02/Julio/2008
Dibujos:	Folios 134 a 139	02/Julio/2008
	Folio 141	02/Julio/2008
Prioridad:	US 60 752 781	21/Diciembre/2005

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: "Sal de Sulfato de Hidrogeno Novedosa de (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico" (modificado en el folio 174).

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar una sal de sulfato de hidrogeno novedosa.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una sal de sulfato de hidrogeno del compuesto 1, que posee propiedades farmacéuticas mejoradas.

Expediente 08 067 531 1er Art 45

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A 61 K 31/4184 // A 61 P 35/100

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

El objeto de las reivindicaciones 16 que hace referencia a su uso para el tratamiento de estados de enfermedad mediados a través de MEK tratamiento de la mucosa gástrica, no es patentable de acuerdo con el Art citado.

5. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 D 486)

El uso de las reivindicaciones 15 no es patentable, de acuerdo con el Art 21.

6. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1 y sus dependientes no son claras porque el termino "compuesto 1", no se encuentra definido. Se sugiere hacer la aclaración respectiva puesto que tal como se encuentra reclamado no puede hacerse una comparación con el estado de la técnica.

Las reivindicaciones 4 a 7 correspondientes a un cristal no se encuentran adecuadamente caracterizadas por sus parámetros fisicoquímicos, tales como, espectroscopia Ramman e IR, RMN-C13. Se sugiere caracterizar la forma cristalina de acuerdo a lo anterior.

La reivindicación 7 no es clara debido hace referencia a figuras, se debe colocar todas y cada una de las características de la invención, es decir, picos e intensidades. Se sugiere realizar las aclaraciones respectivas.

La reivindicación 9 no es clara porque el término "recuperar", no especifica el procedimiento, condiciones o características específicas para realizarlo. Se sugiere sustituirlo por términos preciso que describa una serie de pasos concretos

La reivindicación 9 no es clara porque el término "liquido orgánico", no especifica el producto o sustancia química específica para realizarlo. Se sugiere sustituirlo por términos preciso que describa una serie de pasos concretos

La reivindicación 9 no es clara porque emplea el "por lo menos una cantidad estequiométrica", el cual es impreciso, por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término preciso o un rango concreto.

La reivindicación 14 no es clara debido que la invención no puede caracterizarse por su uso. Se sugiere realizar la aclaración respectiva.

La reivindicación 2 no es concisa, debido que no se encuentre sustentado la formación de solvatos del compuesto 1. Se sugiere restringir la solicitud a compuestos que se encuentren debidamente sustentados en la descripción.

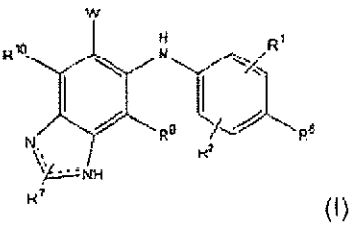
7. Determinación del Estado de la Técnica

El Estado de la Técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la Solicitud de Prioridad: Diciembre 21 de 2005

y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO 03 077914	N3 Alkylated Benzimidazole Derivates As MEK Inhibitors	25/Septiembre/2003
D2	Pharmaceutical Salts	Journal of pharmaceutical sciences	31/Enero/1977

D1http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=03077914A1&K=C=A1&FT=D&ND=3&date=20030925&DB=EPODOC&locale=en_EP Divulga un compuesto de estructura (página 4, Línea 10). Compuestos inhibidores MEK, útiles en el tratamiento enfermedades proliferativas como cáncer e inflamación en mamíferos.



D2 Dar a conocer la sales comúnmente utilizadas en medicamentos.

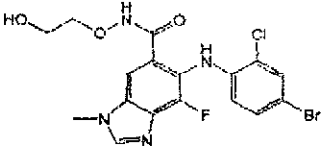
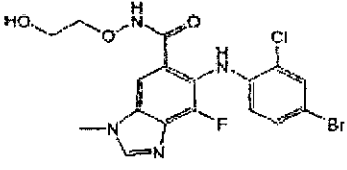
8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Debido a que la reivindicación 1 no hace referencia a la estructura del compuesto 1 esta oficina utilizo la información divulgada del compuesto de interés en la descripción para así realizar el examen de patentabilidad.

Nivel Inventivo (Art18 D486)

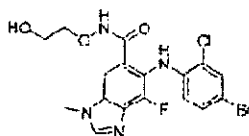
La reivindicación 1 consiste en una sal del sulfato de hidrogeno del compuesto 1.

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

Características esenciales	D1	D2
Compuesto 1 	Compuesto de Estructura  (Pág. 59)	No menciona
Sal De Sulfato	Y sus Sales	Sal de Sulfato

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque

El documento D1 revela un compuesto de estructura (ver Ejemplo 10 pág. 59-60)



Y sus sales, formada por el tratamiento con un compuesto ácido, particularmente, un ácido inorgánico, clorhídrico, Bromhídrico, Yodhídrico, fosfórico y sulfúrico o sus sales seleccionado de los siguientes compuestos, cloruro, bromuro, Ioduro. (Ver Pág. 18, línea 1 – 4).

EL documento D2 enseña que la formación de sales farmacéuticamente aceptables incluye gran número de alternativas de aniones y cationes, en donde diferentes sales del mismo compuesto pueden mostrar diferencias respecto a la biodisponibilidad, solubilidad y toxicidad del compuesto. Adicionalmente, el documento D1 enseña que la actividad de los compuestos es influenciado por dos factores: Su estructura química y su efecto en un lugar específico y su habilidad para llegar a el, además las propiedades fisicoquímicas de los compuestos influyen su absorción, distribución, metabolismo, excreción, toxicidad y las posibles vías de administración. (Folio 186 – 187).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la sal formada en el compuesto de D1 consiste en que la formación de la sal de sulfato del compuesto de la invención.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y lo divulgado en el documento D2 consiste en la formación de la sal del compuesto específico de la invención.

El hecho de incluir la formación de la sal de sulfato de compuesto 1, no evidencia un efecto técnico inesperado, asociado una ventaja respecto a sus características fisicoquímicas que mejoren la absorción, biodisponibilidad, excreción ni toxicidad del compuesto.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "cómo modificar el compuesto conocido en D1 para de compuestos alternativos que incluyan las sales de sulfato del compuesto.

Sin embargo, la utilización de de formación de sales de sulfato en compuestos con fines farmacéuticos, ya está divulgada en el documento D2. Adicionalmente es conocido en el estado de la técnica que el ácido sulfúrico es un ácido fuerte ampliamente utilizado para la formación final de una sal farmacéutica, teniendo en cuenta la relación estequiométrica (Folio 183).⁽¹⁾

En consecuencia, el la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría la formación de una sal de sulfato de D2 incluyendo el compuesto de D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

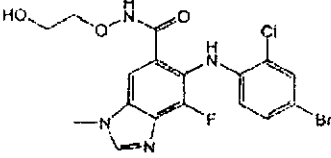
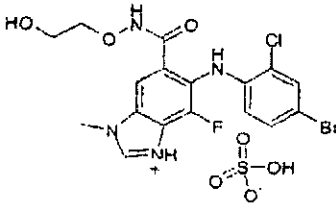
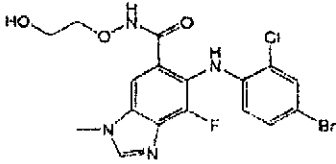
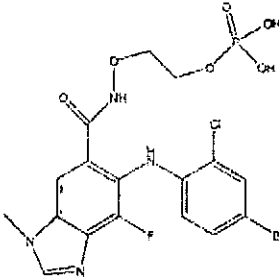
En conclusión, la reivindicación 1 no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

1 P. Sthahl, C. Wermuth. Handbook of Pharmaceutical Salts. Pág. 212

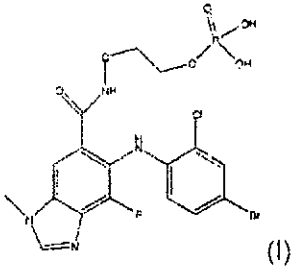
La reivindicación 9 consiste en un método para preparar una sal de sulfato de hidrogeno del compuesto 1, el cual comprende

- (i) Hacer reaccionar el compuesto 1 en un liquido orgánico con por lo menos una cantidad estequiométrica de ácido sulfúrico y agua
- (ii) Recuperar la sal desde la solución resultante
- (iii) Si se dese o es necesario formar un solvato de ella.

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

Características esenciales	D2
Hacer reaccionar el compuesto (1)  (1) Con Acido Sulfúrico H ₂ SO ₄ Para preparar  Sal Acida de Sulfato del compuesto (1)	Hacer reaccionar el compuesto  (I) Con Di-terbutil Diisopropil Fosforamidita Y Obtener  Sal De Fosfato del compuesto (I)
Recuperar la sal de la solución resultante	

El documento D2 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicacion 9 porque divulgan un proceso para la preparación de una compuesto de formula, colocando en contacto el compuesto (1) con Di-terbutil Diisopropil Fosforamidita, formando la sal de fosfato. Indicando el usos de ácidos inorgánicos dentro de los que se encuentra el ácido fosfórico y el ácido sulfúrico (Ver pág. 13 línea 27 – 30)



La diferencia entre la invención, definida en la reivindicacion 9 y el procedimiento de D2, consiste en la obtención de una sal no ácida de fosfato del compuesto (I), por el empleo de una sal de fosfato, di-terbutil Diisopropil Fosforamidita, como aportante de ion fosfato.

El efecto que logra el incluir en uso de Di-terbutil Diisopropil Fosforamidita es la obtención de de la sal de fosfato del compuesto (I)

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así, el empleo de ácido, conocido en D1 para conseguir la formación de su respectiva sal ácida.

Sin embargo, la utilización de un ácido para la obtención de la sal ácida del compuesto, ya está divulgada en el documento D2 (Ver pág. 13, línea 27 – 30)

En consecuencia, el la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría el uso de un ácido de D2 para llegar así al objeto de la reivindicación 9 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

En conclusión, la reivindicación 1 no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

9. Conclusión

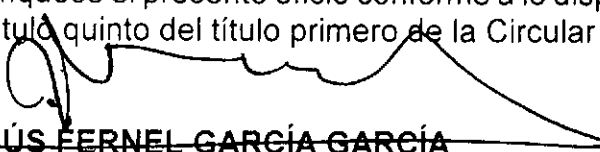
Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 03 077914	1 -4 y 9 - 13	Nivel Inventivo
D2	Pharmaceutical Salts	1 – 4	Nivel Inventivo

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

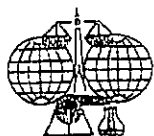
Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

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


~~JESÚS FERNEL GARCÍA GARCÍA~~
Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
18 JUL. 2012

Elaborado por: Paola Duarte 
Revisado por: Ana Pinzón
Aprobado por: Jesús Fernel García García



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

8.1. Acids for Salts of Organic Bases

8.1.1. *Hydrochloric Acid*

This acid is the most widely used acid for formation of salts both for the isolation of synthetic intermediates and for the final pharmaceutical dosage form. It is a very strong acid and so forms salts with most bases. However, loss of the volatile HCl can give rise to long-term stability concerns with very weak bases.

Chlorides and hydrochloric acid can cause stress corrosion/pitting in stainless steel equipment particularly at low pH. On a large scale, this necessitates use of glass lined vessels or equipment such as centrifuges and pressure filters being fabricated from special resistant alloys (e.g., Hastelloy).

Hydrochloric acid is conveniently used as the 36% (w/w) solution in water. If, however, water interferes with the formation and isolation of a solid crystalline product, it is possible to use the anhydrous gas from cylinders.

8.1.2. *Sulfuric Acid*

This strong acid has also been widely used both for isolation of intermediates and as the final pharmaceutical salt form. The dibasic acid can give either neutral (i.e., two moles of base to one mole of sulfuric acid) or acid salts. It is important, therefore, to ensure that the correct stoichiometry is used in the formation of a sulfate salt.

8.1.3. *Hydrobromic Acid*

Retrospectively, hydrobromic acid is the third most frequently used acid for final pharmaceutical products, but, because of the potential of adverse reactions to bromide ions, it is becoming less favored for new products.

It is still widely used for isolation of intermediates, since hydrobromides are often of lower solubility and better crystallinity than the corresponding hydrochlorides.

Hydrobromic acid is also volatile and attacks stainless steel. It is used both as the anhydrous gas and as a 48% (w/w) solution in water.

8.1.4. *Maleic Acid*

Many pharmaceutical final products are isolated as maleates because of high crystallinity of the salts. Its two carboxyl groups may form both neutral

Journal of Pharmaceutical Sciences

JANUARY 1977
VOLUME 66 NUMBER 1



REVIEW ARTICLE

Pharmaceutical Salts

STEPHEN M. BERGE^{*,†}, LYLE D. BIGHLEY^{*}, and
DONALD C. NONKHOUSE^{*}

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

CONTENTS

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

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

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

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

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

133

Table I—FDA-Approved Commercially Marketed Salts

Anion	Percent ^a	Anion	Percent ^a
Acetate	1.26	Iodide	2.02
Benzenesulfonate	0.35	Isethionate ^b	0.35
Benzoate	0.51	Lactate	0.76
Bicarbonate	0.13	Lactobionate	0.13
Bitartrate	0.63	Malate	0.13
Bromide	4.65	Maleate	3.03
Calcium edetate	0.25	Mandelate	0.36
Camylate ^c	0.25	Mesylate	2.02
Carbonate	0.35	Methylnbromide	0.76
Chloride	4.17	Methylnitrate	0.35
Citrate	3.03	Methylsulfate	0.65
Dihydrochloride	0.51	Mucate	0.13
Edetate	0.25	Napsylate	0.25
Edisylate ^d	0.35	Nitrate	0.64
Estolate ^e	0.13	Paraoate (Carbonate)	1.01
Ethylate ^f	0.13	Pantothenate	0.25
Fumarate	0.25	Phosphate/diphosphate	3.16
Glucaptate ^g	0.13	Polygalacturonate	0.13
Glucuronate	0.51	Salicylate	0.35
Glutamate	0.25	Stearate	0.25
Glycylglycylarsanilate ^h	0.13	Subacetate	0.35
Hexylresorcinate	0.13	Succinate	0.35
Hydrazine ⁱ	0.25	Sulfate	7.46
Hydrobromide	1.90	Tannate	0.59
Hydrochloride	42.92	Tartrate	3.54
Hydroxynaphthoate	0.25	Tecolate ^j	0.13
		Triethiodide	0.13
Cation	Percent ^a	Cation	Percent ^a
Organic:		Metallic:	
Benzathine ^k	0.65	Aluminum	0.65
Chlorprocaine	0.35	Calcium	10.49
Choline	0.35	Lithium	1.64
Diethanolamine	0.93	Magnesium	1.31
Ethylene diamine	0.65	Potassium	10.32
Meglumine ^l	2.29	Sodium	61.97
Procaine	0.55	Zinc	2.93

^a Percent is based on total number of anionic or cationic salts in use through 1974. ^b Camphorsulfonate. ^c 1,2-Ethanedithiolate. ^d Lauryl sulfate. ^e Ethanesulfonate. ^f Glucoheptonate. ^g *p*-Glycylamidophenylarsanilate. ^h *N,N'*-Di(hydroxyethyl)ethylenediamine. ⁱ 2-Hydroxyethanesulfonate. ^j 5-Chlorothioethylamine. ^k *N,N'*-Dibenzylethylenediamine. ^l *N*-Methylglucamine.

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

POTENTIALLY USEFUL SALTS

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

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 monoprotonic hydrochlorides have been by far the most frequent choice of the available anionic salt-forming radicals, outnumbering the sulfates nearly six to one. For similar reasons, sodium has been the most predominant cation.

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

134

Table II.—Non-FDA-Approved Commercially Marketed Salts

Anion	Percent ^a
Adipate	0.13
Alginate	0.13
Aminosalicylate	0.25
Anhydromethylenesulfate	0.13
Aracoline	0.13
Aspartate	0.25
Eisulfate	0.25
Buylbromide	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
Methylenesulfate(salicylate)	0.13
Napadisylate ^c	0.13
Oxalate	0.25
Pectinate	0.13
Persulfate	0.13
Phenylethylbarbiturate	0.13
Picrate	0.13
Propionate	0.13
Thiocyanate	0.13
Tosylate	0.13
Undecanoate	0.13
Cation	Percent ^a
Organic:	
Benethamine ^b	0.33
Clemizole ^b	0.33
Diethylamine	0.33
Piperazine	0.33
Tromethamine ^b	0.33
Metallic:	
Barium	0.33
Bismuth	0.33

^a Percent is based on total number of anionic and cationic salts in use through 1974. ^b 1,3-Naphthalenedisulfonate. ^c N-Benzylphenethylamine. ^d 1-p-Chlorobenzyl-2-pyrrolidin-1'-ylmethylenbenzimidazole. ^e Tris(hydroxymethyl)aminomethane.

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

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

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

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

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

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

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

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

Often the salt form is chosen by determining a salt