

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO			
RAD:	13-236625- -6	FECHA:	2014-08-13 11:09:01
DEP:	2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE:	378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA:	11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS:	19
ACT:	519 PRESENTACION		

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA

Asunto: Radicación: 13-236625- -6
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 519
 Oficio: 9952
 Folios: 19

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/EP2012/055600				
Fecha de Presentación Internacional	29/03/2012				

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:	Rad. No. 13-236625-00001-0000	07/Octubre/2013
Reivindicaciones:	Rad. No. 13-236625-00001-0000	07/Octubre/2013
	Rad. No. 13-236625-00005-0000	07/Mayo/2014
Dibujos:	Rad. No. 13-236625-00001-0000	07/Octubre/2013
Oposiciones:	Rad. No. 13-236625-00002-0000	Lafrancol; 30/Enero/2014
Respuesta del solicitante:	Rad. No. 13-236625-00005-0000	07/Mayo/2014
Prioridad:	EP 11161111.7	05/Abril/2011

2. Análisis de la Prioridad

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

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: “Sales de 2,3-dihidroimidazol[1,2-c]quinazolina sustituida”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar sales del compuesto 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo-[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona la sal diclorhidrato de 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo-[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D487/04; A61K31/519; A61P35/00.

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

El objeto de las reivindicaciones 9 y 10 no es patentable de acuerdo con el Art citado.

5. De la Solicitud de Patente

Titulo

El título no corresponde con el objeto de la solicitud porque es muy general. La solicitud se refiere a la sal diclorhidrato de 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo-[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida, por lo cual se sugiere hacer la corrección correspondiente.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 1 y 2 no son claras porque hacen referencia a un “solvato”, “hidrato” o “forma cristalina”, pero estos no se caracterizan apropiadamente debido a que no presentan el patrón de difracción de rayos X en mono cristal, el patrón de difracción de rayos X en polvo (DRXP) con por lo menos los 20 picos correspondientes a las intensidades de los haces difractados o a los espacios interplanares d_{hkl} según los índices de Miller (hkl) medidos de acuerdo con el ángulo de difracción de Bragg 2θ en el intervalo más representativo comprendido entre 5° hasta 90° , las espectroscopías Raman e IR, la espectroscopía RMN- C^{13} , o, los métodos de análisis térmico: TGA, DTA y DSC. Se solicita eliminar las expresiones del pliego reivindicatorio o definir los polimorfos según sus características técnicas esenciales.

Las reivindicaciones 3, 4 y 5 no son claras cuando emplean los términos “preferentemente”, “tal como”, “por ejemplo”, “opcionalmente”, entre otros porque son imprecisos y no son limitativos, por lo que no permiten distinguir la invención del estado de la técnica y hacen opcionales las características que preceden sin que limiten la invención. Se sugiere eliminar dichos términos del pliego reivindicatorio.

Las reivindicaciones 8 y 9 no son claras cuando emplean los términos “un agente farmacéutico adicional” y “uno o más agentes farmacéuticos adicionales” porque no definen los componentes de la composición por un compuesto específico, lo que hace que se obtengan un número indefinido de composiciones y combinaciones que no encuentran soporte en la descripción. Se sugiere al solicitante eliminar del pliego reivindicatorio dichas expresiones toda vez que no se encuentra soporte de alguna composición o combinación farmacéutica que comprenda la sal de la invención con otro principio activo.

Las reivindicaciones 9 y 10 no están soportadas en el capítulo descriptivo toda vez que en ninguna parte de la misma se ejemplifica la combinación de la sal de la invención con otro principio activo, sólo se hace alusión a un conjunto de principios activos “*que se pueden administrar como agente farmacéutico único o en combinación con uno o más de otros agentes farmacéuticos...*” en el contexto de “*Terapias que usan la sal de la presente invención: uno o más agentes farmacéuticos adicionales*” (págs. 69 – 78),

lo que demuestra que dichas reivindicaciones se refieren a un método de tratamiento, por lo que se sugiere eliminarlas del pliego reivindicatorio.

6. Análisis de la oposición

Argumentaciones de Lafranco

Afirma el oponente que *“...las composiciones y combinaciones farmacéuticas que se refieren a la sal de diclorhidrato descrita en la fórmula (I) y adicionalmente a combinaciones que comprenden dicho compuesto junto con otros agentes farmacéuticos como Alemtuzumab, Carboplatino, Cetuximab, entre muchos otros son prácticas y eventos totalmente conocidos en la industria farmacéutica...”* Sustenta lo anterior con base en “The Merck Index”, citando las patentes EP 564409, US 5521184, NL 7307863, US 4140707, WO9409010 y US 5665772. Además, señala que *“...la solicitud en comento pretende reivindicar de acuerdo con sus puntos, métodos de tratamiento, los cuales no se consideran invenciones. (...) además, la mezcla (Combinaciones) de productos (Moléculas) conocidos y su variación, bien sea en uso, forma, dimensión o de materia, NO se consideran invenciones por cuanto no son susceptibles de aplicación industrial, nivel inventivo y novedad, luego NO pueden acceder a beneficios patentarios (...) un efecto sinérgico nuevo no se considera inventivo como tal, dado que puede ser obvio para una persona versada en la materia...”* Finaliza diciendo que la solicitud carece de novedad y nivel inventivo frente a los documentos WO2008/070150, EP2168582 y WO2010/034414.

Respuestas del Solicitante

Manifiesta que modifica el capítulo reivindicatorio donde ha eliminado las reivindicaciones relativas a un uso o un método de tratamiento. Señala también que el Opositor arguye la supuesta falta de novedad y nivel inventivo con base en declaraciones generales y referencias muy antiguas, las relacionadas con las patentes que cita The Index Merck, que mencionan algunos ingredientes activos adicionales usados en la composición y combinación de la invención, sin embargo, dichas anterioridades no dan a conocer el problema técnico de la invención, ni la solución. En cuanto a los documentos WO2008/070150, EP2168582 y WO2010/034414 señala que corresponden a las consideradas por la EPO, de los cuales la autoridad de búsqueda consideró que la invención tiene novedad y nivel inventivo frente a las mismas, por lo que la invención satisface los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial de acuerdo con la Decisión 486 de 2000.

Respuesta del Examinador Técnico

Es cierto que la solicitante modificó el capítulo reivindicatorio eliminando de este lo relacionado con usos, sin embargo, mantiene alusión a combinaciones que, de acuerdo con lo soportado en la descripción, están en el marco de terapias que incluyen la sal de la invención y otros agentes farmacéuticos, es decir, se refieren a métodos de tratamiento que están exceptuados de patentabilidad conforme a lo establecido por la normatividad andina, como se explicó anteriormente.

En cuanto al documento The Merck Index, y la mención de las patentes EP 564409, US 5521184, NL 7307863, US 4140707, WO9409010 y US 5665772 referenciadas en dicho documento, no resultan útiles para afectar la novedad o el nivel inventivo de la invención toda vez que no pertenecen al campo técnico de la misma, es decir, no se refieren o siquiera mencionan el compuesto 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo-[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida, ni sus sales.

Finalmente, respecto de los documentos WO2008/070150, EP2168582 y WO2010/034414, si bien la autoridad de búsqueda consideró que no afectan la novedad o el nivel inventivo de la invención, se recuerda que imperan, en materia de patentes, los principios de territorialidad, autonomía e independencia, siendo cada país

autónomo e independiente al momento de conceder o denegar un privilegio de patente de invención, en virtud de sus propios análisis, exámenes de patentabilidad, el caso particular y normatividad aplicable. De análisis de dichos documentos esta Oficina considera que desvirtúan el nivel inventivo de la invención como se expone adelante.

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, 05 de abril de 2011, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2008/070150	Substituted 2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazoline derivatives useful for treating hyper-proliferative disorders and diseases associated with angiogenesis	12/Junio/2008
D2	EP 2168582	Combinations of substituted 2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolines	31/Marzo/2010
D3	WO2010/034414	Use of substituted 2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolines for the treatment of myeloma	01/Abril/2010
D4	Libro	Handbook of pharmaceutical salts	2002

D1¹ divulga (Ejemplo13, pág. 22, líneas 22-24) el compuesto 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida y su formación de sales con ácido clorhídrico.

D2² divulga (pág. 13, líneas 24-25, pág. 18, líneas 1,2) el compuesto 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida y su formación de sales con ácido clorhídrico.

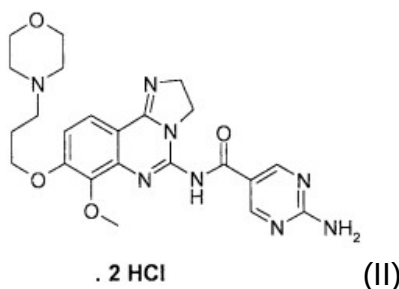
D3³ divulga (pág. 80, líneas 18-19, pág. 36, líneas 22-25 y 30-33) el compuesto 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida y su formación de sales con ácido clorhídrico.

D4 divulga (todo el documento; págs. 145-147, 163, 167, 212, 250-251, 289-290) ácidos y bases empleados en la formación de sales farmacéuticamente aceptables, así como el mejoramiento de las propiedades fisicoquímicas y mecánicas de los fármacos mediante la formación de sales.

8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en la sal diclorhidrato de 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida de fórmula (II).



1 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=worldwide.espacenet.com&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20080612&CC=WO&NR=2008070150A1&KC=A1

2 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=EP&NR=2168582A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20100331&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP

3 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2010034414A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20100401&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2	D3	D4
Sal diclorhidrato de	Sal con ácido clorhídrico de:	Sal con ácido clorhídrico de:	Sal con ácido clorhídrico de:	Sal de ácido clorhídrico
2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida	2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida	2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida	2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida	De diversos compuestos (págs. 289-290)

Los documentos D1, D2 o D3 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulgan el compuesto 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida (D1: Ejemplo13; D2: pág. 13, líneas 24-25; D3: pág. 80, líneas 18-19) y se refieren a la formación de sales farmacéuticamente aceptables del mismo (D1: pág. 22, líneas 22-24; D2: pág. 18, líneas 1,2; D3: pág. 36, líneas 30-33).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el los compuestos de los documentos D1, D2 o D3 consiste en que divulga de manera expresa que la sal formada es la sal diclorhidrato del compuesto 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida.

El efecto que logra el incluir esta característica es que proporciona una sal estable y soluble del compuesto 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular como la necesidad de suministrar sales estables y solubles del 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida.

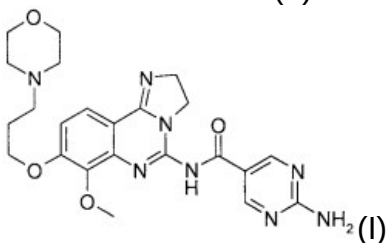
Sin embargo, la formación de sales con el ácido clorhídrico, y otros ácidos, del compuesto 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida ya había sido divulgada en los documentos D1, D2 o D3 (D1: pág. 22, líneas 22-24; D2: pág. 18, líneas 1,2; D3: pág. 37, líneas 1-10). Asimismo, el documento D4 enseña la utilización de ácido clorhídrico para la formación de sales farmacéuticamente aceptables (págs. 289-290); también, que el mejoramiento de la velocidad de disolución de fármacos que son ácido o bases débiles poco solubles es uno de los principales motivos para la formación de sales (pág. 19 y 28); que la selección y la preparación de una sal adecuada da la oportunidad de modificar características fisicoquímicas y mecánicas de los fármacos lo que permite el desarrollo de formas farmacéuticas con mejor biodisponibilidad, estabilidad, entre otros (pág. 163). Asimismo, da a conocer que la elección de una sal en particular está determinada por la acidez o basicidad del grupo ionizable, la seguridad del grupo potencial para la formación de la sal (contra-ion), indicaciones del medicamento, ruta de administración y la dosis, ya que la mayoría de las sales se desarrollan con el fin de aumentar su solubilidad (pág. 167) y la factibilidad de la formación de disales en compuesto dibásicos se puede calcular, siendo más factible lograrlo con ácido clorhídrico que con otros ácidos (págs. 145-147).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia se vería motivada para utilizar ácido clorhídrico, para formar una sal farmacéuticamente aceptable con el compuesto 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida, divulgado en D1, D2 o D3,

para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud, por lo cual se considera obvia y sin nivel inventivo.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 y 7-10 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

La reivindicación 3 consiste en un método para preparar la sal e diclorhidrato de acuerdo a la reivindicación 1 o 2, en donde dicho método comprende agregar ácido clorhídrico a un compuesto de fórmula (I) preferentemente en suspensión, formando de esa manera dicha sal de diclorhidrato de fórmula (II):



Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2	D3	D4
Método para preparar la sal diclorhidrato de 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida, que comprende:	Sal con ácido clorhídrico con 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida	Sal con ácido clorhídrico con 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida	Sal con ácido clorhídrico con 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida	La formación de clorhidratos algunas veces requiere cantidades controladas de agua. El procedimiento típico consiste en disolver la base en un solvente con poca agua, calentar si es necesario y agregar la cantidad necesaria de HCl, luego del enfriamiento es posible separar la sal (págs. 250-251).
agregar ácido clorhídrico a 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida, preferentemente en suspensión	Obtenida por la reacción del compuesto con un ácido inorgánico como ácido clorhídrico (pág. 22, líneas 22-24)	Obtenida por la reacción del compuesto con un ácido inorgánico como ácido clorhídrico (pág. 18, líneas 1-2)	Obtenida por la reacción del compuesto con un ácido inorgánico como ácido clorhídrico (pág. 36, líneas 22-25; pág. 37, línea 6)	

Los documentos D1, D2 o D3 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 3 porque divulgan el compuesto 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida (D1: Ejemplo13; D2: pág. 13, líneas 24-25; D3: pág. 80, líneas 18-19) y su formación de sales farmacéuticamente aceptables con ácido clorhídrico mediante la reacción de los dos compuestos (D1: pág. 22, líneas 22-24; D2: pág. 18, líneas 1,2; D3: pág. 36, líneas 22-25 y 30-33).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el los compuestos de los documentos D1, D2 o D3 consiste en que divulga de manera expresa que la sal formada es la sal diclorhidrato del compuesto 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida.

El efecto que logra el incluir esta característica es que proporciona una sal estable y soluble del compuesto 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular como la necesidad de suministrar un procedimiento para obtener la sal

diclorhidrato del compuesto 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida.

Sin embargo, la formación de disales de compuesto dibásicos ya había sido divulgada en el documento D4, señalando que se puede calcular y que su formación es más factible con la utilización de ácido clorhídrico en lugar de otros ácidos (págs. 145-147). Asimismo, el mismo documento indica que la formación de clorhidratos algunas veces requiere cantidades controladas de agua, donde el procedimiento típico consiste en disolver la base en un solvente con poca agua, calentar si es necesario y agregar la cantidad necesaria de HCl, luego del enfriamiento es posible separar la sal (págs. 250-251); también que el ácido clorhídrico que se debe usar para la formación de sales es 36% (pág. 212).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia se vería motivada para utilizar el procedimiento sugerido en el documento D4, es decir, adicionar ácido clorhídrico al compuesto básico 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida, divulgado en D1, D2 o D3, para llegar así al objeto de la reivindicación 3 de la solicitud, por lo cual se considera obvia y sin nivel inventivo.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 5-6 no mencionas características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

9. Conclusión

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

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2008/070150	1 - 10	Nivel inventivo
D2	EP 2168582	1 – 10	Nivel inventivo
D3	WO2010/034414	1 – 10	Nivel inventivo
D4	Libro	1 - 10	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 del día siguiente 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.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

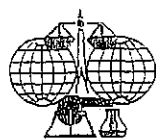
Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2014-08-19

Elaboró: Rubiela Pacanchique Vargas
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza



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

or tartaric acid, and, therefore, the salt formation with any of these counter-ions 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

Eqns. 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

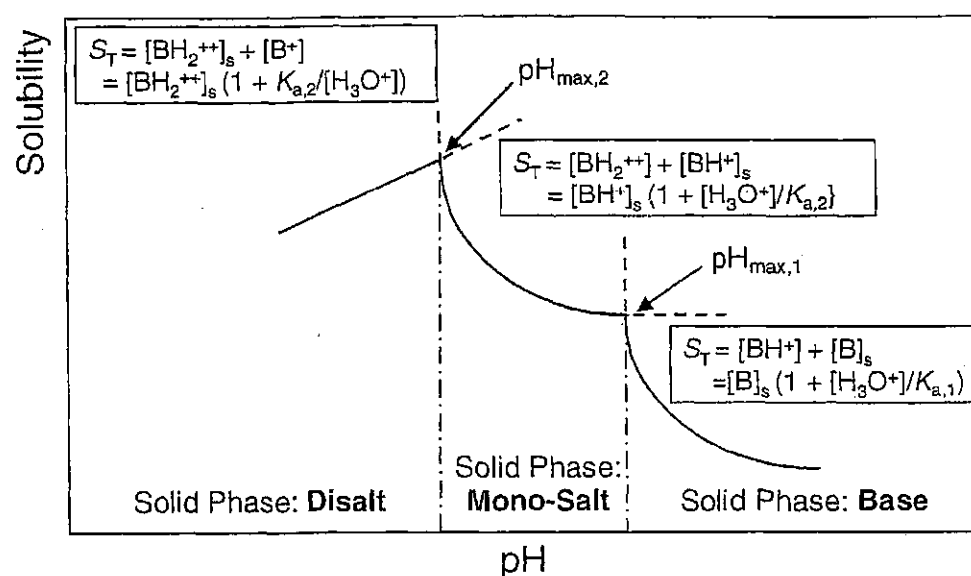


Fig. 8. A schematic representation of the pH-solubility profile of a dibasic compound, showing that solubilities of the base and its mono- and disalt forms can be expressed by three independent curves corresponding to three independent equations. The profile indicates that two pH_{max} values, $\text{pH}_{\text{max},1}$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

phases are given below:

$$\begin{aligned} \text{At } \text{pH} > \text{pH}_{\text{max},1}: \quad S_T &= [\text{BH}^+] + [\text{B}]_s \\ &= [\text{B}]_s \cdot (1 + [\text{H}_3\text{O}^+]/K_{a,1}) \end{aligned} \quad (5)$$

$$\begin{aligned} \text{At } \text{pH} < \text{pH}_{\text{max},1} \text{ and } > \text{pH}_{\text{max},2}: \quad S_T &= [\text{BH}_2^{++}] + [\text{BH}^+]_s \\ &= [\text{BH}^+]_s \cdot (1 + [\text{H}_3\text{O}^+]/K_{a,2}) \end{aligned} \quad (6)$$

$$\begin{aligned} \text{At } \text{pH} < \text{pH}_{\text{max},2}: \quad S_T &= [\text{BH}_2^{++}]_s + [\text{B}^+] \\ &= [\text{BH}_2^{++}]_s \cdot (1 + K_{a,2}/[\text{H}_3\text{O}^+]) \end{aligned} \quad (7)$$

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 $\text{p}K_a$ and/or pH_{max} 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 $\text{p}K_a$ 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 ($\text{pH}_{\text{max},1}$) and the other at pH *ca.* 2 ($\text{pH}_{\text{max},2}$). This is shown in Fig. 10. It is evident from

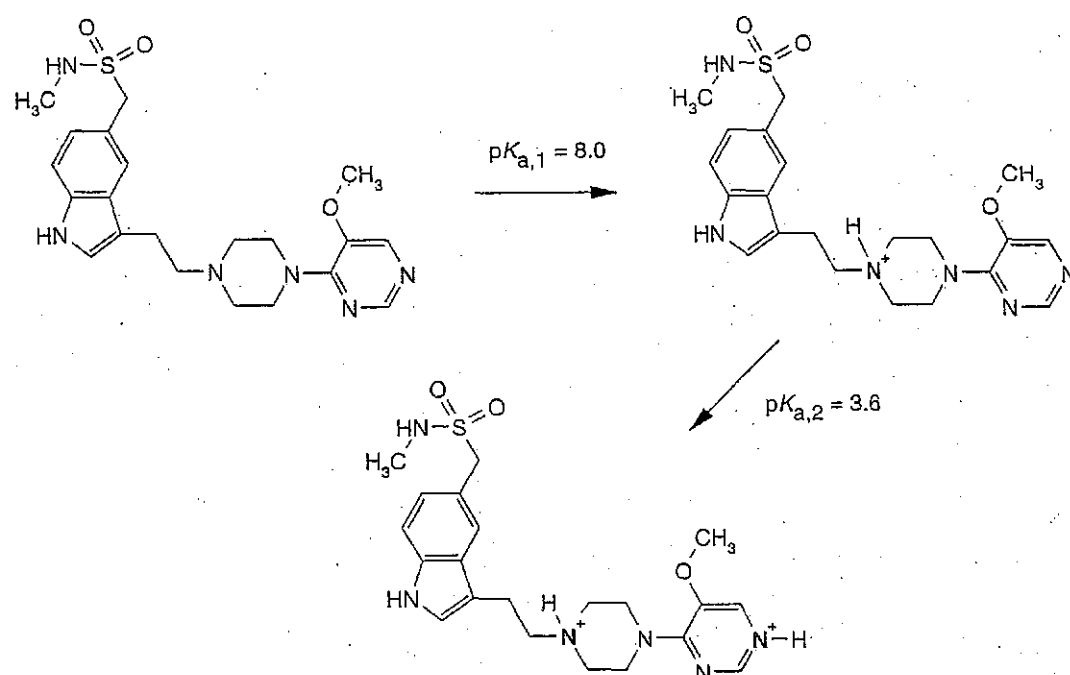


Fig. 9. Protonation of avitriptan corresponding to its two pK_a values

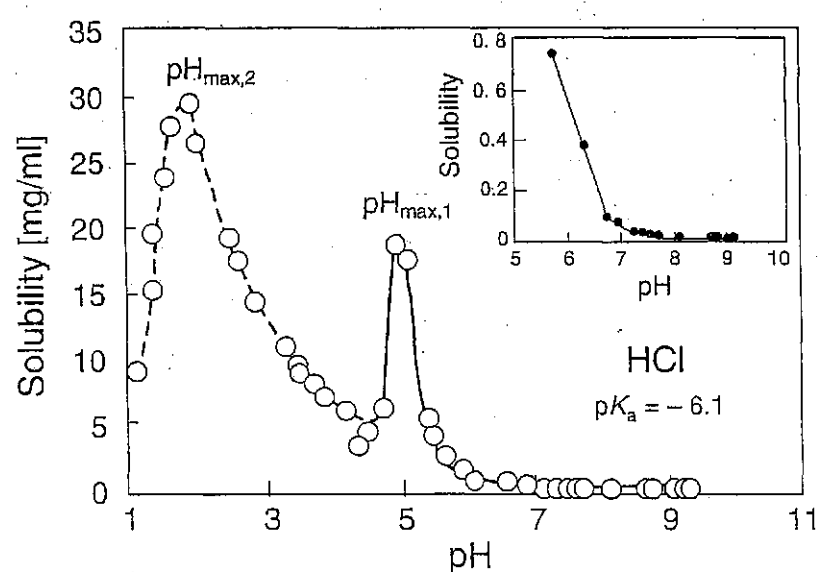


Fig. 10. pH-Solubility profile of avitriptan at 25 °C where HCl was used to adjust pH, indicating two pH_{max} values. Solubility profile at pH above 5 is shown in the inset.

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-

formation and thus increased hydrophilicity. This salt formation also gives the pharmaceutical chemist and formulation scientist the opportunity to modify the physicochemical (*e.g.*, melting point, hygroscopicity, chemical stability, dissolution rate, solution pH, crystal form *etc.*) and mechanical (*e.g.*, hardness, elasticity *etc.*) characteristics of the potential drug substance and to develop dosage forms with good bioavailability, stability, manufacturability, and patient compliance.

For weakly basic drug substances, salts of an inorganic acid (*e.g.*, hydrochloride, sulfate or phosphate), a sulfonic acid (mesylate, esylate, or isethionate), a carboxylic acid (acetate, maleate, or fumarate), a hydroxy acid (citrate or tartrate), or possibly an amino acid (arginine or lysine) could be considered. In the past, hydrochloride salts have often been the first choice for weakly basic drugs, since, as a consequence of the low counter-ion pK_a , salts can nearly always be formed, and recrystallization from organic solvents is normally straightforward. However, the potential disadvantages of hydrochloride salts include unacceptably high acidity in formulations (*e.g.*, parenteral products), the risk of corrosion of manufacturing plant and equipment, less than optimal solubility due to the risk of salting out, and the potential for poor stability, if the drug is acid labile and hygroscopic [2].

Historically, prior to the severe regulatory constraints that abound today, it had been possible to develop the neutral species (free acid or free base) together with one or more different salts. These different chemical forms were often used for specific purposes. An excellent example of this concerns the phenothiazine drug substance, prochlorperazine. The free base was used in suppositories, as it was the most lipophilic form, the mesylate salt was used in injections and in sachets for the preparation of an oral solution, whilst the less soluble maleate was used for the manufacture of tablets.

Occasionally, salts were also prepared in former times to decrease drug substance solubility for use in suspension formulations where very low solubility is necessary to prevent 'Ostwald ripening', for taste masking (*e.g.*, dextropropoxyphene napsylate suspension), or to prepare an extended release product. Embonate salts have been used in suspension formulations to increase the duration of action (*e.g.*, chlorpromazine embonate). On some occasions, the selection of a salt with only modest aqueous solubility may be more suitable for use in tablet products prepared by wet granulation, since the use of highly soluble salts can be detrimental to the granulation process. Depending on the dose required, aqueous solubilities in the range of 0.1–1.0 mg/ml will normally be sufficient to satisfy the dissolution requirements for standard, solid, oral dosage forms of drugs with good-to-moderate potency. However, for parenteral solution products, higher solubilities, perhaps 10 mg/ml or greater, depending on the required dose and dose volume, may be required. For parenteral formulations, the pH of solution (normally

and hot-stage microscopy are also used in the evaluation process. Most of these studies can be accommodated, if care is taken, on 20–25 mg of sample.

In parallel with these studies, a preliminary HPLC method is developed within *ca.* one week, and, after completion of minimal validation, it is used to give an estimate of the purity of the original sample, whilst IR and other spectroscopic techniques may be used to define the salt and the stoichiometry. Knowledge of the approximate purity is important at this stage, as the presence of high levels of some impurities can often hinder crystallization by 'poisoning' crystal growth or promote the formation of a specific polymorphic form. Immediately after the development of this HPLC method for use in the assessment of the main manufacturing impurities, the analytical chemists turn their attention to the development of the corresponding stability-indicating method. The development and partial validation of this method involves the use of degraded solutions of the drug substance produced in accelerated stress studies. This method takes *ca.* three weeks to complete and can then be used in the early stability evaluation of salts, their solutions and, ultimately, simple formulations.

Thus, by carefully planned studies using a small quantity of drug substance, it is possible to identify quickly the possibilities for the chemist to investigate, once larger quantities of drug substance are made. These studies may point to a small group of potential salt formers for initial evaluation; they also give the chemist ideas on possible recrystallization solvents that can be tried.

3. The Salt-Optimization Process – First Phase

3.1. Choice of the Salt Former (Counter-Ion)

The choice of salt former (counter-ion) depends on several factors. Obviously the primary factor is that it should yield a crystalline salt. Crystallinity in a salt affords a means of purification and removal of unwanted impurities. Lack of crystallinity (*i.e.*, the salt is amorphous) normally would be expected to lead to severe problems and uncertainties, if the product intended to be developed is a solid, oral dosage form. The prospect of unexpected and uncontrolled crystallization at some stage with just one batch, creating a product recall, is something that the *Quality, Regulatory, and Marketing* groups could not live with. Absence of crystallinity is often less of a problem if the dosage form intended is a liquid.

The choice of salt is also governed largely by the acidity or basicity of the ionizable group, the safety of the counter-ion and the drug indications.

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

1. Introduction

The preparation of pharmaceutical salts is usually not a matter of university teaching, and most of the organic chemists are not trained to prepare salts. For this reason, it appeared useful to the authors to collect some preparation methods from the literature and to present them in this chapter as possible models. Most of the 'recipes' stem from the patent literature and, therefore, are not optimized. Nevertheless they illustrate the state of the art and sometimes propose several variants for the preparation of a given salt form.

2. Preparation of Salts of Basic Drug Substances

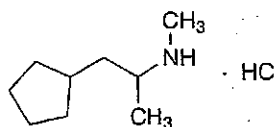
2.1. Hydrochlorides

Hydrochlorides do sometimes require strictly anhydrous conditions to be prepared (*e.g.*, HCl gas in anhydrous diethyl ether (Et_2O)), at other times they require stoichiometric amounts of H_2O to be present in order to yield hydrated crystals. A typical procedure is to dissolve the organic base in the minimal amount of hot isopropanol (*i*-PrOH) and to add the calculated volume of concentrated HCl (85 ml $\approx$ 1 mol). If, after cooling, crystallization does not occur, it can be induced by progressive additions of Et_2O . Only if both procedures fail, salt formers other than HCl should be envisaged.

Cyclopentamine Hydrochloride

Clopane® (Lilly)

Procedure [1]



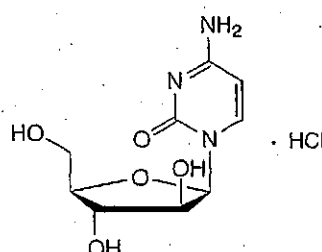
Dissolve 141 g (1 mol) of 3-cyclopentyl-*N*-methylpropan-2-amine in 500 ml of dry Et_2O , and pass dry HCl into the solution, until the weight of the mixture and container has increased by 36 g. During the addition of the HCl, the HCl salt of 3-cyclopentyl-*N*-methylpropan-2-amine precipitates as a white powder. The salt is filtered off and washed with dry Et_2O . 3-cyclopentyl-*N*-methylpropan-2-amine hydrochloride thus prepared melts at *ca.* 113–115 °C. The yield is practically quantitative.

Caution!

When this procedure is performed on a small scale, it is often observed that the initially formed hydrochloride re-dissolves. This is due to the fact that an excess of gaseous HCl in anhydrous Et_2O produces the very polar di-

ethyloxonium chloride, which solubilizes the initially precipitated hydrochloride.

Cytarabine Hydrochloride
Cytosar® (Upjohn)

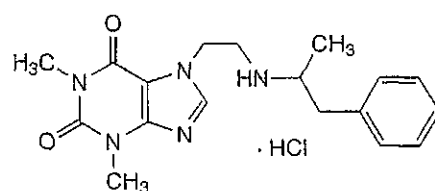


Procedure [2]

A solution of 250 mg D-1- β -arabinofuranosylcytosine in absolute methanol (MeOH) was warmed and stirred with decolorizing charcoal. The mixture was filtered through a bed of filter aid, and the filter bed was washed repeatedly with absolute MeOH. The combined filtrate and washings were pale yellow. The solution was diluted to faint cloudiness with anhydrous Et₂O, and an excess of anhydrous HCl was introduced. Crystallization began at *ca.* 25 °C and further crystallization was induced by chilling at 0 °C for 14 hours. The crystalline product was collected on a filter, washed with anhydrous Et₂O, and dried in air. There was thus obtained 180 mg of pale yellow D-1- β -arabinofuranosylcytosine hydrochloride melting at 186 to 189 °C.

The pale yellow product was dissolved in warm, absolute MeOH, and after treatment with decolorizing charcoal the solution was filtered through a bed of filter aid. The filter bed was washed with warm absolute MeOH, and the combined methanolic filtrate and washings were warmed and diluted with anhydrous Et₂O to incipient crystallization. The MeOH/Et₂O mixture was kept at *ca.* 25 °C for *ca.* 1 hour and then chilled, first at 0 °C, and then at -20 °C. The resulting colorless needles were collected on a filter, washed with anhydrous Et₂O, and dried at 85 °C, yielding 100 mg of D-1- β -arabinofuranosylcytosine hydrochloride with a melting point of 186–188 °C.

Fendiline Hydrochloride
Sensit® (Thiemann)



Procedure [3]

The freshly distilled base, 25.38 g of 1,7-dihydro-1,3-dimethyl-7-{2-[(1-methyl-2-phenylethyl)amino]ethyl}-2*H*,6*H*-purine-2,6-dione is dissolved in 134 ml of 96% EtOH, whereupon 26.8 ml of concentrated HCl and 201 ml of hot H₂O are added while cooling with ice-water. The precipitate is filtered off and dried *in vacuo* at 100 °C: 22.98 g of hydrochloride salt are obtained. M.p. 200–201 °C. On recrystallization from 285 ml of a 2:1 mixture of H₂O and 96% EtOH the melting point remains unchanged.

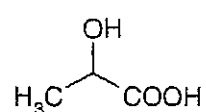
Use and Examples	<i>Bromides</i> are frequently obtained from quaternization of <i>tert</i>-amines by means of CH_3Br: ambutionium, bibenzonium, homatropine methylbromide, clidinium, etybenztropine, fempiverinium, glycopyrronium, octatropine methylbromide, oxitefonium, oxypyrronium, pinaverium, pipenzolate, pirfinium, propantheline, propyromazine, rocuronium, tropenziline, xenytrpium. <i>Hydrobromides</i>: butopiprine, citalopram, dextromethorphan, fenoterol, galantamine, rimiterol, scopolamine (= hyoscine), tigloidine; Li.
Remarks	In the past, bromides have been used as sedative.

Hydrochloric Acid

	HCl , M_r 36.46
$\text{p}K_a$	Estimations: ~ -6.1 to -3 (A) (25°C).
Properties	Colorless gas, hygroscopic and corrosive. Aq. solutions: $\sim 38\%$ (fuming); 20.22% (constant boiling azeotrope, b.p. 108.58°C).
Safety, Toxicology	<i>Acid</i>: LD_{50}: mouse i.p., 40 mg/kg; rabbit oral, 900 mg/kg. <i>Sodium salt</i>: LD_{50}: rat oral, 3 g/kg; mouse oral, 4 g/kg; i.p., 2602 mg/kg; s.c., 3 g/kg; i.v., 645 mg/kg; $LDLo$: man oral, 1 g/kg; dog i.v., 2 g/kg; rabbit oral, 8 g/kg; i.v., 1100 mg/kg; guinea pig, 2160 mg/kg; i.v., 300 mg/kg.
Salt	Hydrochloride, chloride. <i>Note</i>: 'Hyclate' is a contracted term used for the <i>hydrochloride hemiethanolate hemihydrate</i> of doxycycline.
Use and Examples	No examples are shown here, since almost half of all salts of basic drug substances are hydrochlorides or chlorides.
Remarks	Because of the easy availability and for physiological tolerability, the hydrochlorides and chlorides have been by far the most frequent choice

for salts of basic drugs; 650 out of 1346 salts are hydrochlorides. Hydrochloride salts of the drugs frequently exhibit less than desirable solubility in gastric and other physiological fluids because of the abundance of chloride ion in such media [17] [18] due to the law of mass action (so called 'common-ion effect').

(+)-L-Lactic Acid, (±)-DL-Lactic Acid



$\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_3$, M_r 90.08

pK_a

3.86 (A) (25 °C)

Properties

(+)-L: m.p. 53 °C

(±)-DL: m.p. 16.8 °C

Supplied as aq. solution in various concentrations, up to ca. 90%.

Safety, Toxicology

Acid: LD_{50} : rat oral, 3543 mg/kg; mouse oral, 4875 mg/kg; rabbit skin, >2 g/kg; guinea pig oral, 1810 mg/kg; $LDLo$: rabbit oral, 5 g/kg.

Sodium salt: LD_{50} : rat i.p., 2 g/kg; i.v., >1 g/kg; mouse i.v., 2190 mg/kg.

L-Potassium salt: LD_{50} : rat i.v., 299 mg/kg; mouse i.v., 245 mg/kg.

Calcium salt (2:1): $LDLo$: mouse i.v., 140 mg/kg.

Magnesium salt (2:1): $LDLo$: mouse i.v., 45 mg/kg.

Salt

Lactate

Use and Examples

Amoxicillin, ethacridine, haloperidol, isoxsuprine, prenylamine, trimethoprim.

Remarks

1. Otherwise sparingly soluble and weak bases could be dissolved by means of lactic acid [22].
2. Aq. lactic acid solutions contain varying amounts of lactoyllactic and higher polylactic acids as intermolecular esters of lactic acid. The quantities depend on the concentration and age of the solution. Aq. solutions as weak as 6.5 wt-% will contain ca. 0.2 wt-% lactoyllactic acid; an 88 wt-% solution contains ca. 60% free lactic