

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
CARLOS R. OLARTE
office@olarteraisbeck.com

ASUNTO Radicación 09 057 907
 Trámite 11
 Evento 378
 Actuación 519 **E 1 4 6 1 3**
 Oficio
 Folios 25

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad
Via Nacional		
Via PCT (Fase Nacional)	☒	Capítulo I ☒ Capítulo II
No. Solicitud Internacional	PCT/EP2007/009573	
Fecha de Presentación Internacional	05/Noviembre/2007	

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 86 a 181	04/Junio/2009
Reivindicaciones:	Folios 182 a 193	04/Junio/2009
	Folios 215 a 223	17/Julio/2009
	Folios 277 a 278	01/Abril/2011
Dibujos:	Folios 195 a 206	04/Junio/2009
Oposiciones:	Folios 237 a 268	Gynopharm S.A.S 13/Octubre/2010
Respuesta del solicitante:	Folios 273 a 276	01/Abril/2011
Prioridad:	EP 06123642.8	07/Noviembre/2006

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: "Formas cristalinas de hemifumarato de aliskiren".

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar formas cristalinas de aliskiren estables física y químicamente, en particular, en presencia de humedad.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una forma de cristal de hemifumarato de aliskiren, que incluye una forma de solvato denominada "Modificación B", caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que

muestra los siguientes picos principales proporcionados en grados $2\theta \pm 0.3$ grados: 3.8, 6.5, 7.7, 8.0, 15.6 y 17.4.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K31/165, C07C237/20, A61P9/12.

4. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 1 y 2 no son claras porque hace referencia a una forma cristalina, pero en las mismas reivindicaciones indican "incluye una forma de solvato", término que no es limitativo, no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere eliminar esta expresión del pliego reivindicatorio.

Las reivindicaciones 1 y 2 no son claras porque no caracterizan apropiadamente la forma cristalina reivindicada, pues no presentan 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 reivindicaciones 3, 4, 6 y 7 no son claras cuando emplean los términos "especialmente", "preferentemente" o "por ejemplo", porque no son limitativos, hacen opcional a la característica y no limita el alcance de la reivindicación. Se sugiere incluir las características opcionales o preferentes en una reivindicación dependiente y/o eliminar estos términos del pliego reivindicatorio.

Las reivindicaciones 4 - 6 no son claras porque el porcentaje de pureza es un resultado a alcanzar, no definen al compuesto porque la invención no queda definida por el resultado a alcanzar, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere reemplazarlo por las características esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto.

La reivindicación 7 no es clara porque aunque trata de una forma cristalina, se define con las características técnicas esenciales de un procedimiento. Se sugiere reivindicar el procedimiento para la obtención de la forma cristalina con las condiciones y/o etapas que lo caracterizan. Además, emplea el término "apropiadas", el cual no es impreciso, no permite distinguir la invención del estado del arte. Se sugiere eliminar este término del pliego reivindicatorio, o sustituirlo por un término o rango concreto.

Descripción (Art 28 D 486)

La descripción no es clara porque en la tabla 15 (fl 180) algunos de los componentes de la composición farmacéutica se encuentran superpuestos sin que se pueda leer los componentes a que hace referencia. Se solicita hacer la corrección correspondiente.

5. Análisis de la oposición

Argumentaciones de Gynopharm S.A.S

Dice el oponente que esta solicitud y lo reivindicado no es objeto de patentabilidad porque no cumple con ninguno de los tres requisitos de patentabilidad:

- 1. Carece de novedad: a la fecha de prioridad, 07 de noviembre de 2006, "eran parte del estado anterior con base en el documento D1 [...] (US2003149303, publicado el 07 de agosto de 2003) [...] formas cristalinas de hemifumarato de aliskiren y encarnaciones relacionadas con las mismas".
- 2. Carece de nivel inventivo: "a la fecha de prioridad, 07 de noviembre de 2006, a partir del documento D1 "un experto en la materia puede llegar de manera evidente a formas cristalinas de hemifumarato de aliskiren y encarnaciones relacionadas con las mismas".
- 3. Carece de aplicación industrial: en el capítulo reivindicatorio se reclaman usos y estos no son aplicables industrialmente porque primero no se obtiene un producto o proceso y segundo no es reproducible o repetible a escala industrial.

Respuesta del Solicitante

En cuanto a la novedad el solicitante afirma que "el documento citado por el opositor no revela la forma cristalina de la presente invención (con el patrón de difracción de rayos X reivindicado) y mucho menos el procedimiento sintético para su obtención". Además, que "a partir del documento citado por el opositor como arte previo, ninguna persona versada en la materia habría podido predecir que la forma cristalina Modificación B de hemifumarato de aliskiren existiera". Agrega "no solo la estructura del cristal reclamado es inesperada, sino también sus propiedades, lo que constituye una clara evidencia de nivel inventivo". Respecto a las reivindicaciones que reclaman usos, estas han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio modificado que adjunta el solicitante.

Respuesta del Examinador Técnico

Si bien es cierto, el solicitante tiene razón en que el documento US2003149303, publicado el 07 de agosto de 2003, no revela la forma cristalina de la presente invención con el patrón de difracción de rayos X reivindicado, el documento presentado por el opositor desvirtúa el nivel inventivo del objeto de esta solicitud, debido a que enseña una forma cristalina de aliskiren hemifumarato; por lo cual se considerarán dentro del examen de patentabilidad. En cuanto a las reivindicaciones que reclaman usos, estas han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio modificado que adjunta el solicitante.

6. 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 07 de noviembre de 2006 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	Artículo ¹	A convergent synthesis of the renin inhibitor CGP60536B	16/Diciembre/2000
D2	US2003/149303	Process for the preparation of substituted octanoyl amides	07/Agosto/2003
D3	WO2006/024501	Alternative synthesis of renin inhibitors and intermediates thereof	09/Marzo/2006
D4	US 5 559.111	δ-amino-γ-hydroxy-ω-aryl-alkanoic acid amides	24/Septiembre/1996
D5	Libro ²	Farmacia Remington	1995
D6	Libro ³	Handbook of pharmaceutical salts	2002

¹ Sandham D, et al; A convergent synthesis of the renin inhibitor CGP60536B; Tetrahedron Letters; Volume 41, Issue 51, pgs 10091 – 10094, folios 280 – 281.

² A. R. Gennaro. "Remington Farmacia". 19 ed. Ed. Médica Panamericana. 1995 (fl 282 - 287).

³ Stahl P.; Handbook of pharmaceutical salts; Properties, selection and use; Wiley-VCH; 2002; pgs.

D1 (folios 280 – 281) divulga (pg. 10091 compuesto 1 y pg. 10094, ln 3) el compuesto hemifumarato de aliskiren en forma de cristal.

D2 (folios 253 – 268) divulga (fl 266, pg. 13, pár. 0162-0163, reivindicaciones) el compuesto hemifumarato de aliskiren en forma de cristal y composiciones farmacéuticas que lo comprenden.

D3
http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2006024501A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20060309&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP, divulga (ejemplo 11, pg. 47) el compuesto hemifumarato de aliskiren en forma de cristal y composiciones farmacéuticas que lo comprenden.

D4
<http://www.google.com/patents?id=3uQhAAAAEBAJ&printsec=frontcover&dq=us5559111&source=bl&ots=IYgNYtRV4y&sig=U7qa2qkyyYiaw5CwLXYC07Is0yQ&hl=en&sa=X&ei=KFEZUL3rK46E8QTII4D4DA&ved=0CDMQ6AEwAA>, divulga (col. 83, ejemplo 83, ln 84, reivindicaciones) el compuesto hemifumarato de aliskiren en forma de cristal y composiciones farmacéuticas que lo comprenden.

D5 (Folios 282 a 287) enseña el estudio del polimorfismo como una tarea rutinaria dentro del campo farmacéutico en la preformulación de preparados farmacéuticos y que la variedad de formas cristalinas de un compuesto permiten variar propiedades como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución entre otras.

D6 (folios 288 a 296) enseña que la cristalización y re-cristalización, que se basan ya sea en la disolución de la molécula en diferentes solventes, en diferentes proporciones, y/o en cambios de temperatura.

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en una forma de cristal de hemifumarato de aliskiren, denominada "Modificación B", caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que muestra los siguientes picos principales proporcionados en grados 2Teta±0.3 grados: 3.8, 6.5, 7.7, 8.0, 15.6 y 17.4.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del Estado de la Técnica:					
Características esenciales	D1	D2	D3	D4	D5
Forma de cristal de hemifumarato de aliskiren, denominada "Modificación B"	Forma de cristal de hemifumarato de aliskiren (pg. 10091 compuesto 1 y pg. 10094, ln 3)	Forma de cristal de hemifumarato de aliskiren (fl 266, pg. 13, pár. 0162-0163)	Forma de cristal de hemifumarato de aliskiren (ejemplo 11, pg. 47)	Forma de cristal de hemifumarato de aliskiren (col. 83, ejemplo 83, ln 84)	Enseña que el fenómeno de polimorfismo (formas cristalinas) es la capacidad de cualquier elemento o compuesto para cristalizar en más de un sistema cristalino y es un trabajo habitual en el campo de preformulación farmacéutico.
Modificación B: patrón de DRXP presenta picos principales proporcionados en grados 2θ ±	No se menciona	No se menciona	No se menciona	No se menciona	Enseña que la caracterización de formas cristalinas para un mismo compuesto por medio del patrón de difracción de rayos X en polvo (DRXP) es un método convencional

0.3 grados: 3.8, 6.5, 7.7, 8.0, 15.6 y 17.4.					
--	--	--	--	--	--

Aproximación método problema-solución para polimorfos (formas cristalinas)

1. Determinación del estado de la técnica más cercano:

Los documentos D1, D2, D3 y D4 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulgan el compuesto hemifumarato de aliskiren en forma de cristal (D1: fl 280, pg. 10091 compuesto 1 y fl 281, pg. 10094, ln 3; D2: fl 266, pg. 13, pár. 0162-0163; D3: ejemplo 11, pg. 47 y D4: col. 83, ejemplo 83, ln 84).

2. Determinación de las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado del estado de la técnica más cercano:

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el compuesto de los documentos D1, D2, D3 y D4 consiste en que revelan de manera específica las formas cristalina denominada modificación B, caracterizada por sus difractogramas de rayos X.

3. Determinación del efecto técnico obtenido por las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado de la técnica más cercano:

Según la descripción de la solicitud efecto técnico que logra la diferencia es proporcionar diferentes formas cristalinas de hemifumarato de aliskiren estables física y químicamente, en particular, en presencia de humedad

4. Establecimiento del problema técnico objetivo a solucionar con base en el estado de la técnica más cercano:

El problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular como la necesidad de obtener diferentes formas cristalinas del compuesto hemifumarato de aliskiren con mejores propiedades fisicoquímicas tales como estabilidad.

5. Comprobación de la solución al problema técnico objetivo de la solicitud:

Aunque el solicitante presenta en la tabla 8 (fl 168) datos de porcentaje en peso de absorción y desabsorción de agua respecto de la humedad relativa, estos no se comparan respecto del compuesto hemifumarato de aliskiren amorfo (la tabla 7 hace presenta los datos para la modificación A, y la tabla 8 para las modificaciones A y B). Además el solicitante señala "el hemifumarato de SPP100 Modificación A, Modificación B y forma amorfa muestran un fuerte comportamiento higroscópico. La asimilación del agua es reversible para una humedad relativa máxima del 60%. Arriba de este valor, el hemifumarato de SPP100, Modificación A, Modificación B y forma amorfa muestran un aumento importante de la humedad relativa hasta que la sustancia llega a ser una solución" (fl 168, ln 25 – fl 169, ln 7). También agrega respecto a la modificación B que "para una humedad relativa superior a 60% R.H. a una temperatura de 25°C, se observa el mismo comportamiento que en la modificación A y el amorfo lo cual es debido a una disolución del material en agua".

Por lo anterior esta evidencia técnica no permite comprobar la solución al problema técnico objetivo planteado en la solicitud porque no presenta propiedades fisicoquímicas superiores respecto a los compuestos del estado del arte cercano

porque continúa siendo altamente higroscópico y se disuelve a una temperatura de 25°C y 60% de H.R.

Por lo tanto se puede concluir que no existe un efecto técnico probado, porque no se demuestra las ventajas relacionadas con la estabilidad de las nuevas formas cristalinas del compuesto hemifumarato de aliskiren reclamadas en la actual solicitud, con respecto a la forma cristalina del mismo compuesto divulgado en D1, D2, D3 y D4.

6. Evaluar si habría sido obvio solucionar el problema técnico objetivo por la invención reivindicada:

De tal manera que la solución al problema técnico planteado por la invención reclamada se considera obvia porque la anterioridad D5, ya divulga que las diferentes formas cristalinas para un mismo compuesto difieren en sus propiedades fisicoquímicas tales como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución, higroscopicidad, biodisponibilidad entre otras, y es además una práctica habitual en estudios de preformulación dentro de los cuales se incluyen rigurosos trabajos para determinar su presencia en los medicamentos con el fin de evitar su inestabilidad o falta de efectividad. Dentro de estos estudios, se investiga habitualmente (i) la cantidad de polimorfos que existen, (ii) el grado relativo de estabilidad de los diversos polimorfos, (iii) las gamas de estabilidad térmica de cada polimorfo, (iv) solubilidades, (v) método de preparación de cada forma, (vi) efecto de la micronización o tableteo e interacción con los componentes de la formulación (fl 283, página 1913 ambas columnas), y una vez establecido que el compuesto hemifumarato de aliskiren presenta polimorfismo, existen procedimientos con los cuales el preformulador puede preparar las diversas formas en cantidades más grandes para su evaluación adicional y adecuarlas para incorporar en las formas posológicas (fl 284, página 1915 columna de la izquierda).

También es conocido en el campo técnico que los polimorfos son diferentes arreglos estructurales dentro de un cristal de una misma molécula o sustancia, por lo tanto una persona del oficio normalmente versada en la materia, conociendo que en D1, D2, D3 y D4 ya se divulga una forma de cristal de hemifumarato de aliskiren, y que en D5 se conoce que el fenómeno de polimorfismo se da ampliamente en los medicamentos de uso farmacéutico, esta persona se encontraría motivada a utilizar métodos como los revelados en D5 para identificar las formas polimórficas de la molécula en cuestión, que además pueden ser analizadas por métodos de cristalografía conocidos (ver folios 284 a 286). De tal manera, no es posible concluir que la identificación de la forma de cristal denominada "modificación B" reclamada en la actual solicitud envuelva actividad inventiva, como quiera que la molécula misma ya era conocida con anterioridad; es decir, la identificación de la forma cristalina reclamada y caracterizada mediante la técnica de DRX, no representa un avance técnico real y tampoco un salto cualitativo a la regla técnica porque el efecto asociado no fue demostrado en la descripción de la solicitud, comoquiera que las pruebas permitieron determinar que no hay ventajas reales de la modificación B de la forma de cristal de hemifumarato de aliskiren con respecto a la forma sólida del mismo compuesto conocida con anterioridad, que permitan afirmar un efecto realmente inesperado asociado con la estabilidad.

En consecuencia, una persona del oficio normalmente versada en la materia, encontraría la sugerencia o motivación suficiente aplicando los métodos y conocimientos que se tiene sobre el polimorfismo revelados en D5, a la forma de cristal de hemifumarato de aliskiren divulgada en D1, D2, D3 y D4, con el fin de

determinar la existencia de la forma cristalina "modificación B" de hemifumarato de aliskiren tal como la reivindicada.

De acuerdo con lo expuesto, la reivindicación 1 y sus dependientes 2 - 8 no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18), de acuerdo con los documentos D5 con D1, D5 con D2, D5 con D3 o D5 con D4.

La reivindicación 7 consiste en un procedimiento para obtener una forma de cristal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 – 6 que comprende: obtener de una solución con una proporción en peso (p/p) de acetonitrilo : etanol en el rango de 90:10 a 75:25, en temperaturas en el rango de 15°C – 40°C, enfriándolo de 37°C a 35°C y después que ocurre la nebulización enfriándola hasta 20°C, permitiendo que se cristalice el hemifumarato de aliskiren, filtrando y secando al vacío, bajo una presión de 10mbar a una temperatura de 40°C.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del Estado de la Técnica:				
Características esenciales	D2	D3	D4	D6
Procedimiento para obtener una forma de cristal (modificación B) de hemifumarato de aliskiren que comprende:	Procedimiento para obtener una forma de cristal de hemifumarato de aliskiren (fl 266, pg. 13, pár. 0163)	Procedimiento para obtener una forma de cristal de hemifumarato de aliskiren (ejemplo 11, pg. 47)	Procedimiento para obtener una forma de cristal de hemifumarato de aliskiren (col. 83, ejemplo 83)	Enseña que la cristalización y re-cristalización, que se basan ya sea en la disolución de la molécula en diferentes solventes, en diferentes proporciones, y/o en cambios de temperatura (fls 291-296, pgs. 195 – 198 y 204 -211)
Formar una solución con una proporción en peso (p/p) de acetonitrilo : etanol en el rango de 90 10 a 75:25	Disolver en acetonitrilo	Disolver en acetonitrilo	Cristalización en acetonitrilo : etanol 95:5	
Temperaturas en el rango de 15°C – 40°C, enfriándolo de 37°C a 35°C	35°C	35°C	No se menciona	
Después que ocurre la nebulización enfriándola hasta 20°C, permitiendo que se cristalice el hemifumarato de aliskiren	Enfriar a 0°C	Enfriar a 0°C	No se menciona	
Filtrando y secando al vacío, bajo una presión de 10mbar a una temperatura de 40°C.	Filtrar y secar al vacío a 35°C	Filtrar y secar al vacío a 35°C	Filtrar con succión y secar a 60°C	

Los documentos D2, D3 y D4 constituyen el estado de la técnica cercano a la invención porque dan a conocer un proceso de obtención de una forma cristalina de hemifumarato de aliskiren (D2: fl 266, pg. 13, pár. 0163; D3: ejemplo 11, pg. 47 y D4 col. 83, ejemplo 83).

El proceso de obtención de una forma cristalina de hemifumarato de aliskiren objeto de esta solicitud se diferencia del proceso de D2, D3 y D4 en que la proporción de acetonitrilo: etanol es 90:10.

El efecto que logra incluir esta característica es que proporciona un método de obtención de la forma de cristal "modificación B" de hemifumarato de aliskiren.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular como la necesidad de suministrar procedimientos de obtención de la forma de cristal "modificación B" de hemifumarato de aliskiren.

Sin embargo, es de conocimiento común de la persona del oficio normalmente versada en la materia, tal como lo enseña D6 (fls 291 - 296), que una forma de obtener polimorfos consiste en el empleo de técnicas de cristalización y re-cristalización, que se basan ya sea en la disolución de la molécula en diferentes solventes, en diferentes proporciones, y/o en cambios de temperatura (por calentamiento y remoción del solvente donde la agitación es necesaria y es un factor que determina la obtención de las formas cristalinas). Además, se sabe que el fundamento teórico para la obtención de cristales es la diferencia en solubilidad y que modificando parámetros adicionales como temperatura, velocidad de enfriamiento, agitación, presión, evaporación etc., es razonable obtener los ordenamientos cristalinos reivindicados.

La reivindicación es obvia, porque la persona del oficio normalmente versada en la materia enfrentada al problema de suministrar un procedimiento para la obtención de formas cristalinas de hemifumarato de aliskiren modificaría la polaridad del solvente modificando la proporción de la mezcla acetonitrilo: etanol así como la temperatura de enfriamiento, tal como se revela en D6, en los procedimientos de D2, D3 o D4, logrando de esta forma el proceso objeto de esta solicitud.

Por lo cual el procedimiento de la reivindicación 7 carece de nivel inventivo de acuerdo a los documentos D6 con D2, D6 con D3 o D6 con D4.

8. Conclusión

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

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Artículo	1 - 8	Nivel inventivo
D2	US2003/149303	1 - 8	Nivel inventivo
D3	WO2006/024501	1 - 8	Nivel inventivo
D4	US 5.559.111	1 - 8	Nivel inventivo
D5	Libro	1 - 8	Nivel inventivo
D6	Libro	7	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.

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)

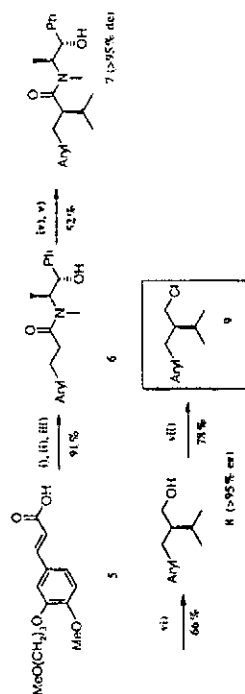
El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 21 ACO. 2012

Elaborado por: Rubiela Pacanchique Vargas
Revisado por: Jacqueline Alfonso Rozo 

1140

from methodology,¹ in conjunction with the known *trans* selectivity in halolactonisation of *N,N*-substituted butenyl amides.^{6,7}

The approach to the left-hand moiety **3** (Scheme 7) began with cinnamic acid **5**, which was obtained by Knoevenagel condensation of the isovanillin-derived aldehyde with maleic acid in 82% yield. Hydrogenation and amidation with (+)-pseudoephedrine delivered amide **6**, which was then deprotonated and alkylated with 2-iodopropane in refluxing THF to afford **7** as a single diastereomer. Reduction of the amide functionality in **7** proceeded without epimerisation,⁸ as confirmed by the formation of Mosher's ester derivatives of **8** and its enantiomer. The chiral auxiliary could also be efficiently recovered at this stage. Chlorination furnished **9** as the organometallic precursor.¹



Scheme 3. Preparation of the left-hand fragment. Reagents: (i), Pd/C, EtOAc; (ii), (COCl)₂, DMF; (iii), (i)-pseudoephedrine, NaOH, PAME, H₂O; (iv), LDA, LiCl, THF, 0°C; (v), 2-iodopropane, n-reduc; (vi) BH₃, NH₄Cl, THF; (vii), POX₂, DME, PhMe, 80°C.

Synthesis of the right-hand fragment **4** (Scheme 3) commenced with (+)-pseudoephedrine isovaleramide **10**, which was efficiently deprotonated and alkylated using allyl bromide; diastereomerically pure **11** could be obtained on crystallisation of the crude reaction mixture. Attempted bromolactonisation of this material did not provide lactone **14**, instead, *in the absence of acetic acid*, amide acetal **12** was cleanly formed with a single configuration at the spirocentre and a 6:1 mixture of *trans:cis* ring substituents. Crystallisation delivered diastereomerically pure **12**,⁹ assigned as (*R*) at the spirocentre on the basis of NOE studies. This is in contrast to the stereochemistry proposed by Dragovich et al. for their related amide acetal.⁴

Mild acidic hydrolysis of **12** did provide the desired bromolactone **14**, along with recovered pseudoephedrine. However, attempted conversion to hydroxylactone **15** by treatment with a variety of nucleophilic oxygen sources resulted in competing lactone ring opening. Instead, we were able to exploit the amide spiroacetal functionality in **12** as an effective protecting group, with acetate displacement and *in situ* basic hydrolysis efficiently providing alcohol **13**. Acidic hydrolysis of this material enabled chemical correlation of the *trans* stereochemistry in **15**.¹⁰ However, oxidation of this hydroxylactone had earlier been shown to give a highly unstable aldehyde.¹ In contrast, activated DMSO oxidation of **13** proceeded without epimerisation to furnish the masked lactone aldehyde **16**.

Coupling of the two fragments (Scheme 4) was achieved by treatment of **16** with the Grignard reagent prepared from **9** and transmetalated with cerium chloride. Hydrolysis of the crude spirocyclic addition product revealed that the hydroxylactone **17** had been formed as an

PERKINS
LITERS

Perkins
LITERS

A convergent synthesis of the renin inhibitor CGP60536B

David A. Sandham,* Roger J. Taylor, John S. Carey and Alexander Fässler

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd, Horsham Research Centre, Bumblehurst Road, Horsham, West Sussex, RH12 5JF, UK

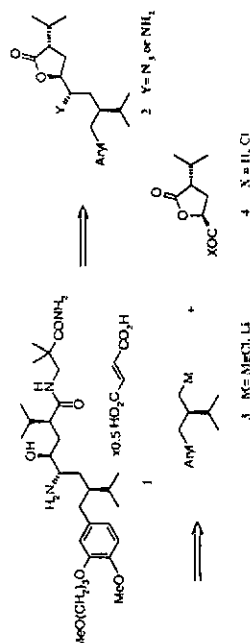
Received 25 August 2000; revised 27 September 2000; accepted 1 October 2000

Abstract

Pseudoephedrine serves as a dual purpose chiral auxiliary and protecting group in the synthesis of the novel orally active renin inhibitor CGP60536B. © 2000 Elsevier Science Ltd. All rights reserved.

Keywords: asymmetric synthesis; lactonisation; renin inhibitor; spiro compounds.

CGP60536B **1** is a potent non-peptide inhibitor of human renin, the discovery and synthesis of which has been described elsewhere.^{1–3} The report by Dragovich et al. on the use of pseudoephedrine amides for the synthesis of simple dipeptide isosteres⁴ prompts us to disclose a similar application of this methodology as an alternative convergent synthesis of **1**. We planned to prepare lactone **2** (Scheme 1) by the union of left- and right-hand fragments **3** and **4**.⁵ For assembly of both fragments we envisaged application of Myers' pseudoephedrine amide alkyl-

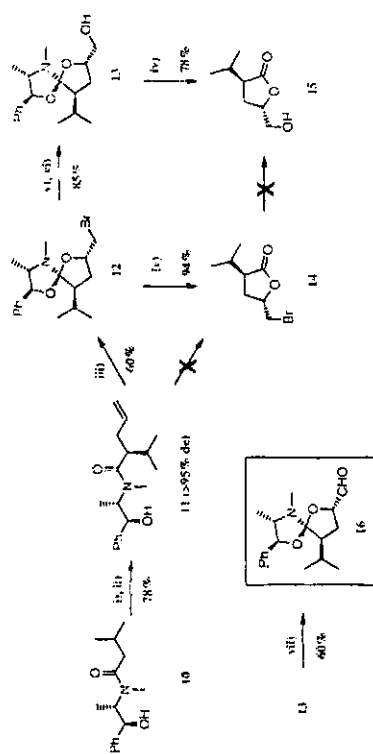


Scheme 1. Strategy for the synthesis of CGP60536B

* Corresponding author. Fax: +44 (0)1323 421837; e-mail: david.sandham@pharma.novartis.com

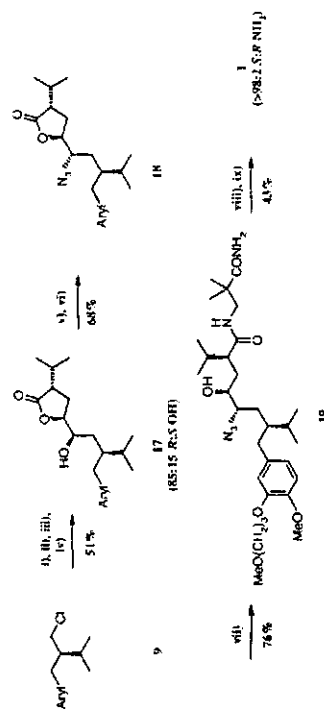
0958-2019/00 \$ - see front matter © 2000 Elsevier Science Ltd. All rights reserved.
PII: S0958-2019(00)00176-3

14995



Scheme 3. Preparation of the right-hand fragment. Reagents: (i) LDA, LiCl, THF, 0°C; (ii) alkyl bromide, 0°C; (iii) NBS, DME, H₂O, 0°C; (iv) AcOH, THF, H₂O (3:1:1), 50°C; (v) *n*-Bu₄NOAc, acetone, reflux; (vi) K₂CO₃, MeOH, H₂O; (vii) Py, SO₂, Et₃N, DMSO, CH₂Cl₂, 0°C.

inseparable epimeric mixture with a Felkin-Anh selectivity of 85:15, verified by spectroscopic comparison with an independently prepared authentic sample.⁴ The use of TMEDA as an additive gave enhanced 96:4 selectivity, albeit at the expense of a reduction in the yield of 17 to 33%.



Scheme 4. Completion of the synthesis. Reagents: (i) Me, 1,2-dibromomethane, THF, reflux; (ii) AcOH, THF, H₂O (3:1:1), 50°C; (iii) *p*-bromobenzoyl chloride, DMAP, CH₂Cl₂, rt; (iv) Na₂S₂O₈, NMP, 60°C; (vii) 3-amino-2,2-dimethylpropanamide, 2-hydroxypyridine, Et₃N, 80°C; (viii) H₂, Pd/C, ethanolamine, MeOH, rt; (ix) tartaric acid, H₂O, MeCN, MeOH.

14996

The requisite nitroepoxide functionality was installed via the bromoate to give azido lactone 18. Annulyses with the 3-amino-2,2-dimethylpropanamide moiety⁵ led to formation of the open chain azido alcohol 19 in good yield. The synthesis was completed by azide hydrogenolysis and formation of the acemifumarate salt, crystallisation of which removed the residual amino (*R*)-epimer carried through from the Grignard addition step.

An alternative method for stereoselective incorporation of nitroepoxide utilising nucleophilic attack on an imine prepared from 16 was also investigated. Although a variety of such derivatives was readily obtained, they proved uniformly unreactive towards organometallics prepared from 9.

In conclusion, we have described an approach to the novel, resin inhibitor C(1605)163, featuring pseudophedrene amide alkylation to incorporate two of the chiral centres in >95% ee. The formation of amide spiroacetal 12 has been exploited as a novel lactone protecting group, allowing a stereoselective Grignard addition reaction, which is the linchpin of this convergent synthesis. Moreover, the chemistry described herein is amenable to large-scale operation, underscoring the utility of pseudophedrine as an inexpensive and versatile chiral auxiliary.

Acknowledgements

We are grateful to Drs. Jürgen Maibaum and Dirk Sartor for the supply of precursors and reference compounds; to Dr. Brian Everett for the NOE experiments and to Mr. Steven Collis, Ms. Lindsay Hamilton, Mr. Steven McKown and Mr. Friedrich Schürch for their invaluable technical assistance.

References

1. Maibaum, J.; Stutz, S.; Goschke, K.; Rigdler, P.; Yanaguchi, Y.; Schilling, W.; Wood, I. M. *ATCh EFMC Symposium on Medicinal Chemistry*, Edinburgh, UK, Abstract book, p. 230.
2. Rahuel, J.; Rasetto, V.; Maibaum, J.; Rüeger, H.; Goschke, K.; Cohen, N.-C.; Stutz, S.; Cumini, F.; Palmer, W.; Wood, I. M.; Ginter, M. G. *Chem. Biol.* 2000, 7, 493-504.
3. Rüeger, H.; Stutz, S.; Goschke, K.; Spindler, F.; Maibaum, J. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 10085-10089.
4. Dragovich, P. S.; Pines, T. J.; Zhou, R. J. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 7872-7876.
5. Myers, A. G.; Yang, H.; Chen, H.; McKinstry, L.; Kopecky, D. J.; Gleason, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 6496-6511.
6. Tamura, T.; Mizutani, M.; Furukawa, Y.; Kawamura, S.; Yoshida, Z.; Yanagi, K.; Minobe, M. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 1079-1085.
7. Bartlett, P. A.; Holm, K. H.; Morimoto, A. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 5179-5183.
8. Herold, P.; Duthaler, R.; Rös, G.; Angst, C. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 1178-1185.
9. Selected data for 12: δ_{H} (400 MHz, CDCl₃) 10.85 (d, *J* 6.5, 3H), 9.97 (d, *J* 6.4, 3H), 1.03 (d, *J* 6.0, 3H), 1.70-2.0 (m, 4H), 2.27 (s, 4H), 2.81 (dd, *J* 6.9, 8.9, 1H), 3.34 (dd, *J* 6.6, 10.1, 1H), 3.39 (dd, *J* 4.2, 10.1, 1H), 4.25-4.50 (m, 1H), 4.38 (d, *J* 8.9, 1H), 7.29-7.35 (m, 5H); δ_{C} (100 MHz) 15.49, 21.34, 22.23, 28.64, 31.14, 32.77, 36.74, 45.33, 65.42, 72.45, 86.33, 122.25, 127.06, 127.36, 140.39, 196.00, 146.00 (460 cm⁻¹, mp 72-74°C (hexanes), C₂₁H₂₄BrN₃O), requires C, 58.70%; H, 7.12%; N, 3.89%; found C, 58.83%; H, 7.23%; N, 3.67%.
10. Housman, S.; McNaughton-Smith, G. *Tetrahedron* 1997, 53, 6281-6292.

Remington 2

Titolo del original en ingles
 REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 17th ed.
 © 1985 The Philadelphia College of Pharmacy and Science.
 Publicado en su 165^o aniversario e impreso por
 Mack Publishing Company - Easton - Pennsylvania

1ª edición, 1896	5ª edición, 1907	9ª edición, 1948	13ª edición, 1965
2ª edición, 1899	6ª edición, 1917	10ª edición, 1951	14ª edición, 1970
3ª edición, 1897	7ª edición, 1926	11ª edición, 1956	15ª edición, 1975
4ª edición, 1905	8ª edición, 1936	12ª edición, 1961	16ª edición, 1980

Traducción de
EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA S. A.
efectuado por el
Dr. MARIO ARNALDO MARINO
y la Dra. LUCÍA BARCELONA DE GUERRERO
Supervisión a cargo del
Dr. RAÚL ALBERTO PORTA
Profesor adjunto interno de la Cátedra
de Farmacología III de la
Facultad de Farmacia y Bioquímica
de la Universidad Nacional
de Buenos Aires

17ª edición

El uso de partes del texto de USP XX, NF XV y el USAN y el USP Dictionary of Drug Names se hace con autorización de la Conferencia USP.

Now: "Estas tres no están en el universo de la United States Pharmacopoeia (USP) y/o de la National Formulary (NF), ni se debe considerar como tal. En caso de que haya alguna diferencia o discrepancia entre los estándares referidos, comentes de la USP o de la NF sobre fuerza, calidad, pureza, empaque o rotulación de los drogas y sus representantes aquí, prevalecerán el contacto y el amonío de los compradores, vendedores."

[ISBN 950-06-1845-1 (Tomo I)
950-06-1846-X (Tomo 2)
950-06-5019-7 (Obras completas)]

IMPRESO EN LA ARGENTINA

Hecho el depósito que dispone la ley 11.721.
 Todos los derechos reservados.
 Este libro o cualquiera de sus partes
 no pueden ser reproducidas ni almacenadas en sistemas recuperables,
 ni transmitidas en ninguna forma o por ningún medio,
 ni transformadas o electrostáticas, fotocopiables,
 ya sean mecánicas o electrónicas, sin el permiso previo
 por escrito del autor o titular de los derechos.
 Ediciones Mideka. Paraguay S. A.

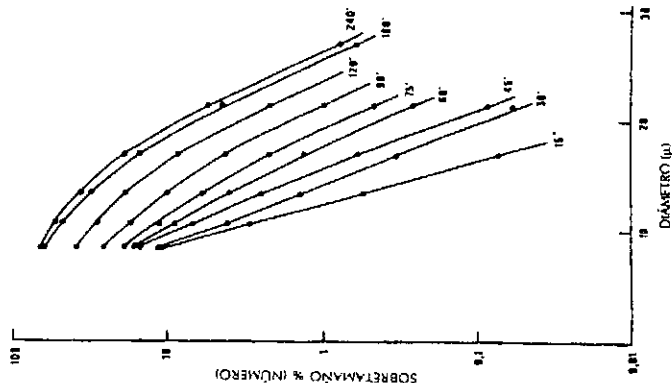
© 1987 EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA S.A.
Junín 831 - 1° piso - Buenos Aires

Esta edición se terminó de imprimir
en el mes de julio de 1987
en los talleres de Editorial Médica Panamericana S.A.
San José 831, Buenos Aires

EDITORIAL MEDICA
panamericana

JUNÍN 834 - BUENOS AIRES
BOGOTÁ - CARACAS - MADRID - MÉXICO - SANTIAGO DE CHILE - SÃO PAULO

Fig. 76-3. Cambio del tamaño de las partículas en función del tiempo para una suspensión acuosa de la forma I de una droga cristalina.



(Véase cap. 37 sobre Absorción, acción y destino de las drogas)

Conociendo el efecto de partición y la constante de disolución se puede estimar el sitio de absorción de una nueva entidad química. Presumiendo que en el estómago el pH es 1.5 y en el intestino delgado 5.5, en la mayoría de los casos las drogas ácidas (pK_a 3) se absorberán más pronto en el estómago y las más básicas (pK_a 8) lo harán más pronto en el tracto intestinal, pero existen excepciones porque algunas drogas tienen bajos coeficientes de partición y/o se ionizan mucho en toda la gama de pH fisiológicos, aunque siempre despliegan una buena biodisponibilidad a pesar de eso.

Polimorfismo

El polimorfismo es una fase cristalina sólida de un compuesto dado que se debe a que pueden ocurrir por lo menos dos ordenamientos distintos de las moléculas del compuesto en el estado sólido. La molécula misma puede ser de distinta forma en los polimorfos pero eso no es necesario y, en efecto, ciertos cambios de forma entrañan la formación de moléculas distintas y, por ende, no constituyen polimorfismo. A los isómeros geométricos o tautómeros, aunque sean interconvertibles y lo hagan en forma reversible, no se los puede denominar polimorfos, si bien pueden comportarse de manera concluyentemente similar.

Un criterio seguro para clasificar como polimórfico a un sistema es el siguiente: dos polimorfos serán de estructura cristalina distinta pero idénticos en el estado líquido o de vapor. Los isómeros diastéricos funden a temperaturas distintas, lo mismo que los polimorfos, pero los productos fundidos son de composición distinta. Con el tiempo cada uno de estos productos fundidos se convierte en una mezcla equilibrada de los dos isómeros y sus composiciones son termodinámicamente idénticas. Es indudable que algunos casos publicados de polimorfismo son isomerismos diastéricos porque los dos se comportan de manera muy similar.

Polimorfismo es la capacidad de cualquier elemento

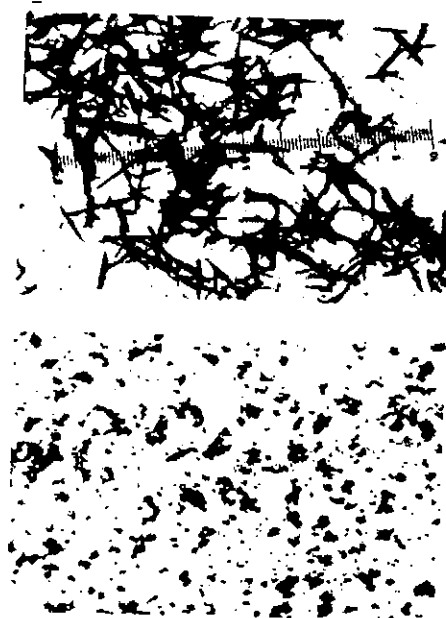


Fig. 76-4. Micrografía del cambio de tamaño de las partículas en una suspensión de la forma I de una droga experimental.

En el compuesto para cristalizar en más de un sistema cristalino, como sucede con el carbono, que en el diamante cristaliza en el sistema cúbico y en el grafito en el sistema hexagonal. En general, los distintos polimorfos de un compuesto dado tienen una estructura y propiedades tan distintas como los cristales de dos compuestos diferentes. Así, la solubilidad, punto de fusión, densidad, dureza, forma de los cristales, propiedades ópticas y eléctricas, presión de vapor, estabilidad, etc., varían según la forma polimórfica. En general, se tiende a poder obtener cristales de formas distintas de una droga y modificar así las propiedades de descomposición de ese compuesto. Para hacer esto hay que conocer el comportamiento de los polimorfos. Se han publicado muchas revistas sobre el tema del polimorfismo. Además en la bibliografía aparecen muchas indicaciones de la importancia del polimorfismo en productos farmacéuticos. Los trabajos de Kübler, Brandstätter y col., con esteroides, barbitúricos y antihistamínicos representaban el estudio más intensivo que se ha hecho sobre polimorfismo y drogas. En la literatura, Mesley y col., valiéndose de la espectroscopia infrarroja, describieron el polimorfismo de esteroides, barbitúricos y sulfonamidas. Los estudios de preformulación suelen incluir rigurosos trabajos para determinar la presencia de polimorfos en drogas nuevas a las cuales se prepara para hacer investigaciones preliminares en animales de experimentación.

a) Fíjese por completo una pequeña cantidad del compuesto en un pastillero y obsérvese la solidificación entre polares cruzadas. Si luego de la solidificación espontánea se produce una transformación espontánea o se puede inducir por el medio de un agente, o mediante el uso de un agente, se puede inducir por lo menos dos formas polimórficas del compuesto. Es esencial prevenir la mezcla de la forma estable inducida con una muestra pequeña, manteniendo el tiempo de inducción 30 segundos más por encima del punto de fusión, dejada cuidadosamente el compuesto de la muestra sin sacudidas, fluir antes de observarlo y mediante enfriamiento rápido del compuesto.

b) Colóquese una muestra del compuesto sobre una placa

del compuesto. Así, el sólido suspendido, tomase la precaución de mantener la temperatura mientras se realiza este paso. Ensayese el material enfriado con una muestra original enfriando el procedimiento que se detalla en c).

El reconocimiento del compuesto a partir de la solución mediante enfriamiento rápido y observarse una porción del material precipitado suspendido en una gota del líquido madre. Luego se puede sembrar la gota con el compuesto original para verificar la transformación de fase de la solución. Si el precipitado es un polimorfo distinto, tiene que tener lugar una transformación de fase en la solución.

Una vez que se ha establecido que ocurre polimorfismo, existen procedimientos con los cuales el formulador puede preparar las diversas formas en cantidades más grandes para su evaluación adicional y adecuadas para incorporar en formas posológicas.

Habiéndose comprobado que un compuesto existe en más de una forma cristalina, existen varias técnicas para identificar sus distintas fases polimórficas. Cada una de estas técnicas podría servir para identificar la fase, pero adoptando una combinación de métodos se puede aislar e identificar cada modificación cristalina.

A los efectos de confirmar la presencia de más de una

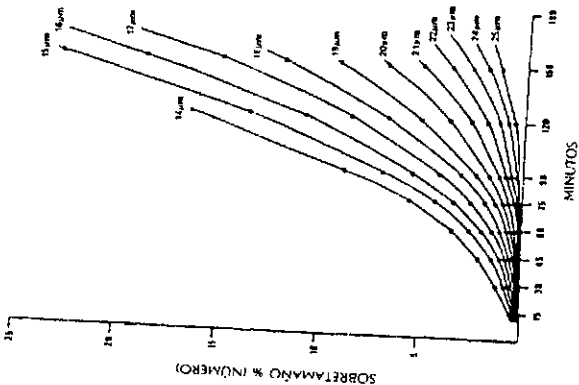


Fig. 7b-5. Cambio en el recuento de partículas sólidas en función del tiempo para una muestra con una actividad de la forma I de una droga en per.

caliente y observar si ocurre una transformación sólida durante el calentamiento.

c) Sintetice una pequeña cantidad del compuesto y pruebe inducir una transformación entre el sublimado y la muestra original por enfriamiento en una gota de solución saturada de uno de ellos. Si los dos son polimorfos, el más estable será más insoluble y habrá de crecer a expensas de la

forma metastable más soluble. Este proceso prosiguirá hasta que la forma metastable se haya transformado por completo en la forma estable. Si las muestras no son polimorfos, las dos pueden convertirse pero la otra no crecerá. Si ambas son formas idénticas, no pasa nada.

d) Muestre que un exceso del compuesto en una pequeña cantidad de disolvente mantenido cerca del punto de fusión

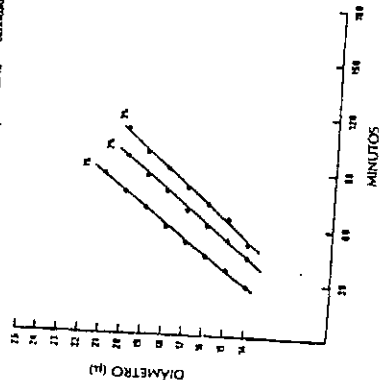


Fig. 7b-6. Velocidad del crecimiento de la forma I de una droga en per.

forma cristalina de un compuesto, conviene identificar las modificaciones con más de un método porque a veces si se usa un solo método para confirmar los polimorfismos pueden ocurrir equívocos.

Microscopía. Para identificar polimorfos se usa la cristalografía óptica. En su medida sobre cristalográfica, tiene como meta esta aplicación. Los cristales crecen en formas isométricas y anisométricas. En presencia de cristales isotrópicos la velocidad de la luz es la misma en todas direcciones, en tanto que los cristales anisotrópicos tienen dos o tres velocidades luminosas u índices de refracción. Este método requiere los servicios de un cristalógrafo experto.

Métodos de enfriamiento. El microscopio polarizante iluminado de una patina caliente o fría es muy útil para investigar polimorfos. El microscopista experimentado sabe en seguida si existe polimorfismo, el grado de estabilidad de las formas metestables, las temperaturas de transición y los puntos de fusión, los índices de transición en diversas condiciones térmicas y físicas y si se debe aprovechar el polimorfismo como recurso para mejorar una forma posológica. Kodlars y McCrene hacen un comentario detallado de estos métodos.

Difracción de rayos X en polvos. Los materiales cristalinos

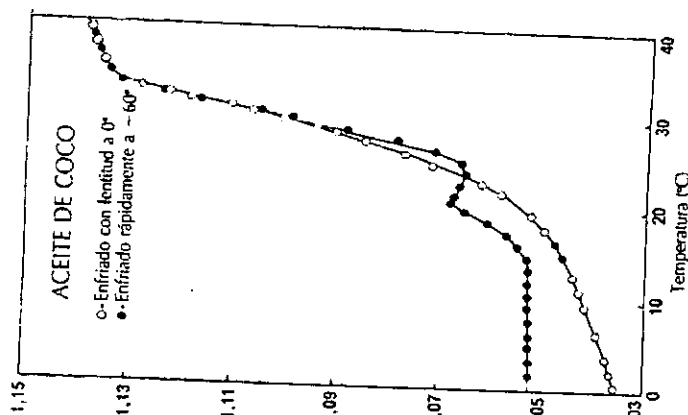


Fig. 7b-7. Curvas dilatométricas, aceite de vico teibonol enfriado con lentitud y con rapidez.

Los polímeros producen imágenes de difracción de rayos X características que consisten en picos en determinadas posiciones y de intensidades variables. Cada trazado del patrón de difracción es característico de un determinado polímero, que puede ser la muestra, o bien, otras técnicas de identificación, un que se examina la muestra tal como se presenta. Hay que tener en cuenta que la muestra tal como se presenta puede ser diferente de la muestra real y puede ser el resultado del tratamiento de la muestra. Se requiere una muestra pura y el modo de preparación de la muestra puede ser muy importante y el modo de preparación de la muestra puede ser muy importante y el modo de preparación de la muestra puede ser muy importante.

Los polímeros pueden clasificarse en dos tipos: 1) cristalinidad, en que una forma polimérica puede convertirse de manera reversible en la otra modificando la temperatura o la presión, como el azúcar, y 2) amorfos, en que una forma polimérica es irreversible a todas las temperaturas y presiones, como los plásticos. Los polímeros amorfos pueden ser transformados en una forma polimérica cristalina por enfriamiento, pero pueden existir en formas metaestables en las mismas condiciones. Estas formas metaestables pueden ser transformadas en la forma estable por el calor o el tiempo. La primera indicación de la importancia de una transformación polimérica en un sistema farmacéutico se notó con la neobisfenol A. La droga amorfía se absorbió bien, pero al formularla en suspensión ocurría una reacción de la forma metaestable a otra cristalina más estable, de modo que se absorbía mal.

Habiéndose determinado que una droga existe en más de una forma cristalina, se deben establecer las condiciones en que se puede producir cada una de ellas. De este modo se pueden mantener las condiciones de cristalización apropiadas de lotes en base para asegurar una materia prima uniforme y aceptable. El disolvente de la recristalización, la velocidad de cristalización y otros factores pueden hacer que predominar una forma de cristal. En esta investigación preliminar, para establecer estas condiciones hay que investigar las formas preparadas. Por ejemplo, durante los trabajos preliminares con un derivado del indol se hizo calorimetría de calor diferencial, análisis con rayos X y análisis infrarrojo para establecer la presencia de polimorfos, y que se los podría preparar satisfactoriamente. En las figuras 76-8 a 76-10 aparecen los datos respectivos para llegar a esta conclusión. Cuando se demuestra que hay polimorfos se deben preparar e investigar para determinar si las propiedades difieren o no lo suficiente como para afectar su comportamiento farmacéutico o biológico.

Al principio se pueden hacer pruebas de disolución para detectar diferencias en las solubilidades de equilibrio aparentes, siempre que se utilice un sistema de

Para estudiar el polimorfismo se usa a veces la resonancia magnética nuclear, la resonancia magnética nuclear y la microscopía electrónica.

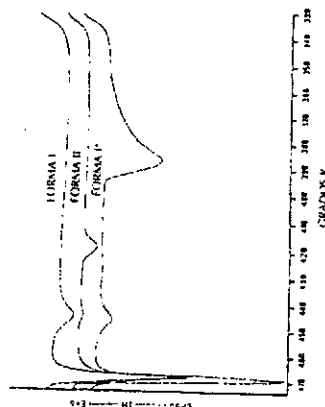
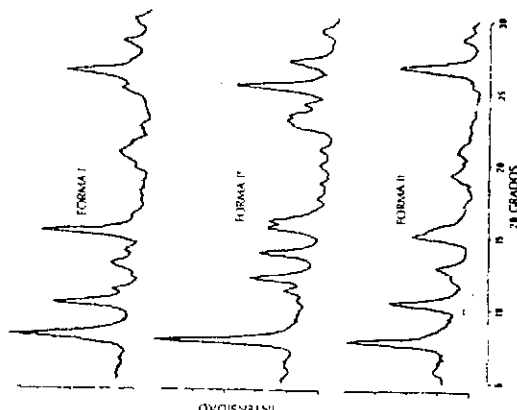


Fig. 76-8. Termogramas para las formas I, II y III de SKF 30971.

Fig. 76-9. Difractogramas de rayos X de las formas I, II y III de SKF 30971.



disolventes discriminativos. La figura 76-11 ilustra los datos de disolución para dos polímeros de un derivado del indol que tenían una disolución similar en el medio empleado, pero al emplearse un medio de disolución más discriminativo aparecieron diferencias en sus características de disolución. Esto se representa en la figura 76-12. De acuerdo con los datos presentados para el derivado del indol se llegó a la conclusión de

que no habría ninguna diferencia apreciable en la disponibilidad de las dos formas si se las administrase por vía oral como forma posológica sólida. Esto se confirmó después en animales de experimentación.

La ecuación de Nernst relaciona el índice de aumento de la concentración con la solubilidad de un sólido que se está disolviendo y se la suele escribir así:

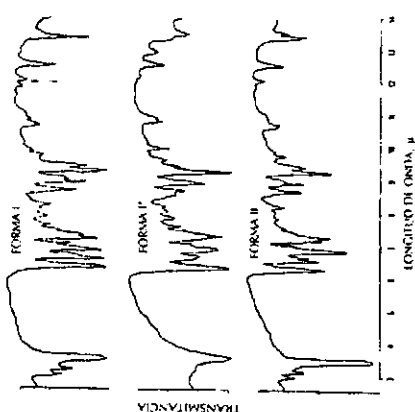


Fig. 76-10. Espectros infrarrojos de las formas I, II y III de SKF 30971.

Cuadro 76-1. Valores termodinámicos calculados para los polímeros A, B, C del polímero de clorfenol

Polímero	Temperatura (°C)	Entalpía de fusión (cal/g)	Entropía de fusión (cal/g°C)	Temperatura (°C)	Entalpía de fusión (cal/g)	Entropía de fusión (cal/g°C)
A	21.5	21.5	0.15	35.5	21.5	0.15
B	15.5	15.5	0.15	30.5	15.5	0.15
C	15.5	15.5	0.15	30.5	15.5	0.15

* Calculado para la estructura del polímero A.

donde: A es el área de interfase del sólido en vías de disolución, D el coeficiente de difusión del soluto en el disolvente, V el volumen del disolvente, h el espesor de la capa de difusión y C₁ y C₂ las concentraciones del soluto a saturación y en el momento t, respectivamente. La ecuación se reduce a:

$$\frac{dC}{dt} = \frac{AD}{Vh} (C_s - C_t)$$

para las condiciones experimentales donde C₁ > C₂. Siendo D una propiedad de la molécula de soluto y del disolvente, no depende de la forma en estado sólido. Se pueden seleccionar las condiciones experimentales de modo que A, V y h se mantengan constantes para medir las velocidades de disolución de distintas formas poliméricas. Entonces la velocidad de disolución es directamente proporcional a C₁ y la solubilidad de saturación y las diferencias en las solubilidades se pueden relacionar con sus energías libres. Se ha determinado la solubilidad y el comportamiento de disolución de varios polímeros del polímero de clorfenol. En las figuras 76-13 y 76-14 se ilustran los datos obtenidos a varias temperaturas. Del comportamiento de disolución se desprende que los

valores máximos obtenidos fueron buenas aproximaciones de la solubilidad de las diversas formas. En consecuencia, obteniendo datos a varias temperaturas se podrían calcular las cantidades termodinámicas afectadas en la transición de la forma metacristalina estable. En la figura 76-15 se han diagramado los datos de solubilidad en función de la temperatura en un trazado típico de van't Hoff. La relación resultante permite calcular los calores de solución para las diversas formas y también aproximar, mediante extrapolación, las temperaturas de transición para las diversas formas. Estos valores se consiguen en el cuadro 76-1.

A temperatura y presión constantes se pueden calcular las diferencias de energía libre entre los polímeros por:

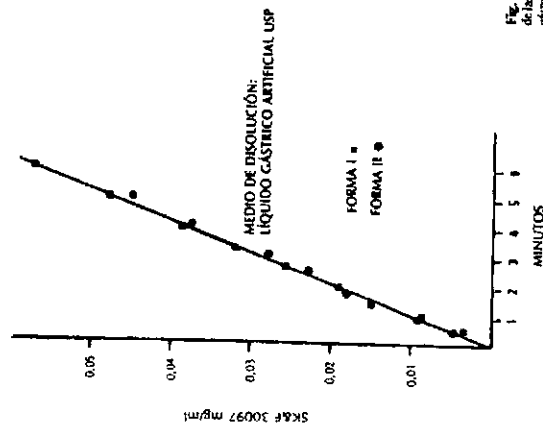


Fig. 76-11. Comportamiento de disolución de las formas I y II de SK&F 30097 en líquido gástrico artificial.

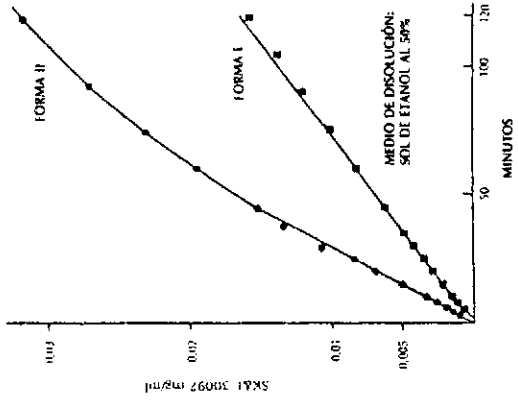


Fig. 76-12. Comportamiento de disolución de las formas I y II de SK&F 30097 en solución de etanol al 50%.

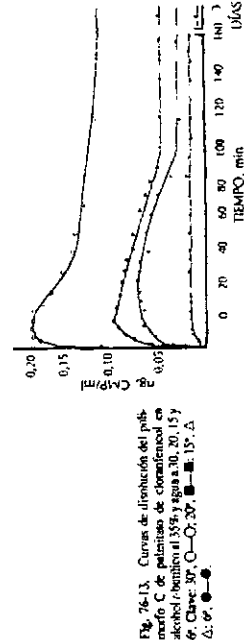


Fig. 76-13. Curvas de disolución del polímero C de palmitato de clorfenol en alcohol/benceno al 35% y agua 30 y 38°C. Clave: 30°, O—O—O; 38°, —●—●; 30°, △—△—△.

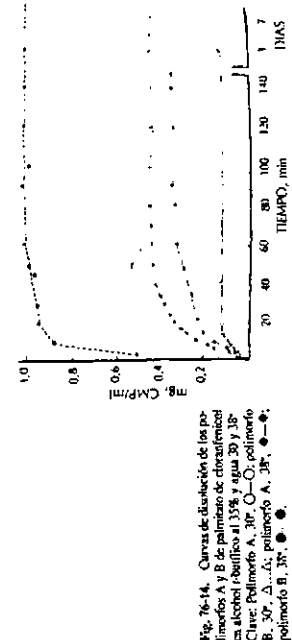


Fig. 76-14. Curvas de disolución de los polímeros A y B de palmitato de clorfenol en alcohol/benceno al 35% y agua 30 y 38°C. Clave: Polímero A, 30°, O—O—O; polímero B, 30°, △—△—△; polímero A, 38°, —●—●; polímero B, 38°, —●—●.

$$\Delta G_i = RT \ln \frac{C_i \text{ polimorfo A}}{C_i \text{ polimorfo B}}$$

Esta ecuación relaciona a la solubilidad C_i de las formas polimórficas a una temperatura dada T , con las diferencias de energía libre ΔG_i . El cuadro 76-1 también contiene las diferencias de energía libre calculadas para los polimorfos. También se pueden determinar los cambios de entalpía para las diversas transiciones resando el calor de solución obtenido para la forma estable del correspondiente a la forma metaestable. Además, a cualquier temperatura en particular T , la entropía para la transición de polimorfos se puede evaluar con la siguiente relación:

$$\Delta S_i = \frac{\Delta H_i - A - \Delta G_i}{T}$$

En el cuadro 76-1 también se incluyen los valores calculados para las transiciones. A la temperatura de transición el ΔG_i es igual a cero y la entropía se puede calcular despreciando el término de la energía libre en la ecuación precedente.

Las relaciones termodinámicas que acabamos de comentar se basan en la presunción de que se cumple la Ley de Henry. El conocimiento de estas relaciones termodinámicas permite que el formulador elija de manera más racional la forma polimórfica más energética de la droga que se investiga para estudios farmacológicos adicionales y también tenga una estimación preliminar de su probable solubilidad.

Cuando un grupo de preformulación investiga de manera inadecuada las formas polimórficas de las drogas pueden surgir problemas durante la etapa de desarrollo. El crecimiento (falta de uniformidad, mal aspecto, mala biodesponibilidad, transformaciones que ocurren durante la molienda o granulaciones que alteran las características físicas y biológicas, respuestas farmacológicas inadecuadas y mala estabilidad química, son problemas típicos que se ponen de manifiesto después.

Solubilidad

Al trabajar con drogas nuevas es de extraordinaria importancia conocer algo acerca de sus características

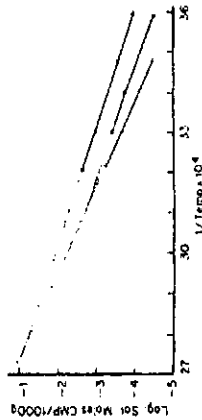


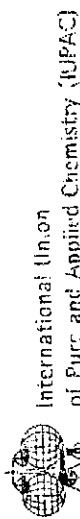
Fig. 76-15. Diagrama tipo van't Hoff para los polimorfos A, B y C de paracetamol clorhidrato. Curva: Polimorfos A —, B — y C —.

de solubilidad, en especial en sistemas acuosos, por que deben poseer alguna solubilidad limitada en medios acuosos para suscitar una respuesta terapéutica. Si una droga tiene una solubilidad acuosa menor de 1 mg/ml en la gama de pH fisiológico (1 a 7) puede plantearse un problema de biodesponibilidad y hay que emprender estudios de preformulación para mejorar el problema. La solubilidad de equilibrio de la droga se debe determinar en un disolvente o sistema disolvente que no surta ningún efecto tóxico en el animal de experimentación. Esto se hace colocando un exceso de droga en un frasco ampolla con el disolvente. Se agita el frasco a temperatura constante y se determina periódicamente la cantidad de droga analizando el líquido sobrenadante. No se alcanza el equilibrio hasta que por lo menos dos muestras sucesivas arrojan el mismo resultado. La experiencia con determinaciones de la solubilidad indicaría que se suele alcanzar el equilibrio agitando de un día para otro (unas 24 horas). Las determinaciones de solubilidad se pueden hacer a varias temperaturas porque los productos resultantes de la droga en última instancia estarán sujetos a amplias variaciones térmicas.

Si la solubilidad de la droga es menor que la concentración necesaria para la dosis recomendada, hay que tomar medidas para mejorar su solubilidad. El entorno que se adopte suele depender de la índole química de la droga y del tipo de producto que se desea preparar con ella. Si la droga es ácida o básica, su solubilidad puede ser influida por el pH. Mediante la aplicación de la ley de acción de masas se puede prever con bastante exactitud la solubilidad de las drogas que son ácidos o bases débiles en función del pH empleando las siguientes ecuaciones para las drogas ácidas y básicas débiles.

$$\begin{array}{l} \text{Ácido débil} \qquad \qquad \qquad \text{Base débil} \\ S_i = K_s \left(1 + \frac{K_a}{[H^+]} \right) \qquad S_i = K_s \left(1 + \frac{[H^+]}{K_a} \right) \end{array}$$

Existen muchas drogas que no se disuelven aunque se ajuste el pH. Las drogas que son ácidos o bases muy débiles pueden requerir un pH que está fuera de los límites fisiológicos tolerables o causar problemas de estabilidad con los componentes de la fórmula. Por ejemplo, un indol experimental tiene una solubilidad de equilibrio de unos 50 mg/ml a pH 1.2 pero al aumentar el pH de este sistema a cerca de 2, la solubi-



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

Foreword

The surprise with this very first book on Pharmaceutical Salts is that it has appeared so late. Problems concerning the physical form, of drug substances have been with us for nearly 10 years at the interface between the disciplines essential to the development of new drugs: chemical process development, analytical chemistry, pharmaceutical sciences, pharmacokinetics, toxicology, and clinical studies. These problems have for many years figured prominently in the nightmares of industrial chemists and pharmacists, not to mention those of their quality assurers, regulatory writers, and project managers.

The answer to the question 'Why has this book appeared so late?' may perhaps have something to do with the fact that pharmaceutical crystal and powder engineering should be founded on crystal and powder science. But such a science does not yet exist as a single concept since knowledge in this field is scattered among different disciplines such as crystallogenes, crystallography, the physical chemistry and thermodynamics of multiphase systems, powder flow characteristics and mechanics, piezo-electrostatics, the physics of complex micellar systems, etc.

Academics, whose vocation it is to edit this type of book, therefore, heard about the specific problems related to pharmaceutical crystal and powder engineering fairly late from industrial colleagues who are often reticent to air their difficulties in public. Thus, it is only now that efforts at unification have begun.

This book is perhaps an attempt to found such a science, but in the sense of a market-driven effort bringing together contributions from academics and industry. The book deals not only with the problems raised by salt selection strategies and process scale-up, but also with the industrial property and regulatory aspects at the heart of the highly regulated pharmaceutical industry.

I cannot end without emphasizing that further exploration is required in areas where theoretical and practical knowledge is still lacking. For instance, the mechanisms involved in crystallogenes need to be elucidated since we still cannot predict the solubility of a given salt. Will it be oily or solid? Will it show several polymorphs? The crystal chemistry of crystalline surfaces – regulated by specific interactions between functional groups exposed on the

Chapter 8

Large-Scale Aspects of Salt Formation: Processing of Intermediates and Final Products

by Stanley Lee and Christian Hoff

Contents

1. Introduction
2. Principal Techniques of Isolation and Purification
 - 2.1. Crystallization
 - 2.2. Chromatography
 - 2.3. Distillation
 - 2.4. Other Techniques
3. Fundamentals and Significance of Crystallization
 - 3.1. Quality Aspects of Crystallization
4. Control of Industrial Crystallization
 - 4.1. Choice of the Polymorphic Form of the Drug Substance
 - 4.2. Choice of the Solvent
 - 4.3. Choice of Particle Size
5. Control of the Crystallization Process
 - 5.1. Crystallization Steps
 - 5.2. Supersaturation
 - 5.3. Seeding
 - 5.4. Cooling Rate
 - 5.5. Stirring Rate
6. Control of Crystallization by Measurement
7. Filtration and Drying
 - 7.1. Avoiding Contamination
 - 7.2. Stability of the Moist Product
 - 7.3. Optimizing the Filtration Process
8. Acids and Bases for Salts
 - 8.1. Acids for Salts of Organic Bases
 - 8.2. Bases for Salts of Organic Acids

8.2 Diastereoisomeric Salts

9 Example: Using Salts to Isolate Products and Intermediates

REFERENCES

I. Introduction

The life history of a new compound, from research to industrial production, involves many stages. The preparation of the crystallized solid begins with very small quantities at the chemical research level, but then quickly requires chemical-engineering problems to be solved as soon as the scale-up is initiated, to obtain quantities of the order of one kilogram, which are required for studies on safety and toxicity, pharmacokinetics, and stability studies; then it passes through *Process Development* for optimization of the synthetic route and the *Pilot Plant* for scaling up, and eventually it is transferred to the full-scale operation for the production of hundreds of kilograms or even tons.

Numerous synthetic organic compounds are produced on a large scale because of their desirable therapeutic effects. In every case, it is necessary that the compound is obtained in the physical form best suited for the intended use. Whilst there are examples of gases and liquids being produced on a large scale, the vast majority of synthetic organics are produced as solids. This is particularly true in the pharmaceutical field.

As made apparent within the context of industrial drug development and production, there are major reasons for the preference of solids:

- i) The first reason is the *ease of handling*. Viscous oils and amorphous solids are very difficult to handle on a large scale. In the *Research Laboratory* countless compounds are generated and evaluated prior to the final choice for development. Usually, the material is isolated from the synthetic reaction by column chromatography and evaporation to dryness of the appropriate column fractions. This very often leaves the product as a sticky oil or amorphous solid. Nevertheless, it is usually suitable to be used in the various tests for biological activity. However, once the compound is selected for development and larger quantities of material are required, the limitations of this approach rapidly become apparent.
- ii) The second reason is the *ease of purification*. Compounds intended for pharmaceutical use need to have a particularly high degree of purity. This is very difficult to achieve with a sticky oil, since separation from impurities is hardly possible, as it is likewise nearly impossible to remove the last traces of solvent. In the course of present-day development large amounts of a drug candidate must be provided within a few weeks, to enable safety and biological studies to be conducted. In early phases, the

chemistry is usually not yet optimized, hence the synthetic reactions employed frequently lead to reaction solutions that not only contain the desired product but also high levels of impurities. The formation of a solid is a valuable technique both to isolate and purify the desired product.

- ii) Stability:* Solids are much more stable to oxidation and hydrolysis than liquids. Therefore, solids are generally expected to have longer shelf life.
- iv) Solid drug substances* including drug salts are formulated into and manufactured as solid oral dosage forms, which are by far the most popular and widely used drug products.

However, there are also some negative aspects in handling solids:

- i)* The low bulk density of finely milled solids renders them bulky to store and difficult to handle for manufacturing dosage forms (insufficient flowability, problems with compressibility).
- ii)* Handling highly active solids requires high alertness and extensive engineering, and procedural measures for avoiding cross-contamination by airborne particles and for protecting operating personnel.

This chapter covers an overview of general techniques, concentrating on the physicochemistry and the chemical-engineering aspects of controlling the crystallization of solids and concludes with examples where salt formation has been successfully applied for intermediate steps within a synthetic route. It is appreciated that in no way are they exclusive. They are intended to convey an idea of the principles and issues involved.

2. Principal Techniques of Isolation and Purification

2.1. Crystallization

Crystallization is one of the most valuable and widely used technique for the isolation and purification of organic compounds both in the laboratory and on the manufacturing scale. It is a procedure that is reproducible and especially suited to use on a manufacturing-plant scale, since the results obtained in laboratory experiments often translate smoothly into large scale. Most other methods suffer from major disadvantages that make them less suitable for general use.

2.2. Chromatography

Chromatography is a superb technique for isolation of products in the research laboratory, and it has a high probability of success. However, it is a

low-output procedure and requires large volumes of solvent and solid phase to achieve the desired separation. Typical loadings, for example, are ca. 20:1 solid phase/substrate and elution using ca. 1 l of solvent to elute ca. 1 g of product. The procedure can be difficult to scale up due to 'edge effects', which mean that there is no longer 'plug' flow down along wide columns resulting in poorer separations.

Great advances have been made recently in improved scale-up of chromatography, and now, for example, columns of 300-mm diameter or greater are available. Nevertheless, the procedure still remains as a low-output one and is only used on the large scale when most other procedures fail.

Chiral chromatography, in fact, chromatography on columns with chiral stationary phases, can also be performed on an industrial scale. It is frequently the technique of choice for the resolution of isomers, *i.e.*, the separation of the enantiomer (the desired isomer) from the diastomer (the unwanted isomer), and it is occasionally the only technique left where separation by fractional crystallization of diastereoisomeric salts is impossible.

2.3. Distillation

Distillation is an efficient high-throughput procedure for isolation and purification of volatile organic compounds. However, many compounds are not sufficiently volatile and stable for the technique to have universal applicability. Use of continuous-feed, short-path distillation can to some extent overcome some of these restrictions. In reality, distillation is confined to removal of reaction solvent and is used for purification of relatively few compounds only.

2.4. Other Techniques

Various specialized techniques are available which have advantages for purifying a particular material. These include zone refining (zone melting), freeze drying, ion exchange and counter-current extraction.

3. Fundamentals and Significance of Crystallization

Crystallization is one of the earliest recorded forms of molecular self-assembly. In its simplest form, it can be envisaged as deposition of molecules in an orderly fashion onto a template (unit cell of the crystal lattice). Only molecules that 'fit' are deposited onto the template. The driving force of the

process is the release of energy due to formation of a stable crystal lattice. For the process to be effective, it is important that a selection process occurs at the surface of the growing crystal. In an ideal world, only the desired molecules are deposited, and all the impurities/by products remain in solution. A successful crystallization controls the parameters (solubility and supersaturation) that affect the rate of crystal growth. In general, the slower the rate of crystal growth, the more effective is the selection process and a purer crystalline product results. 'Crash cooling/crystallization' often leads to occlusion of impurities.

3.1. Quality Aspects of Crystallization

After the synthesis is completed, crystallization is the first step in the last phase of manufacturing the solid. It is intensively studied, usually over many months to obtain the best possible control, because most of the problems mentioned below depend on it. Specifically, the properties of the crystalline powder obtained can often be modified considerably by making only a minor change in the crystallization operating procedure. It is imperative in the current regulatory environment that the crystallization process is firmly established and validated as soon as possible, and that absolutely no variations are permitted to this process, except with full regulatory approval. The following considerations are thought as a reminder that strict requirements are indeed justified in order to safeguard high standards of quality and reliability of the final drug product.

3.1.1. Steps Involved from the Solid to the Final Product

From the time the crystals of drug substance are formed until that when the pharmaceutical product is manufactured in its commercial form, the solid undergoes many operations and the resulting tablet (or other dosage form) reflects, as it were, a 'history' of all the steps.

For a typical tablet product, these are essentially:

- crystallization,
- filtration,
- delumidification and drying,
- milling and sieving,
- mixing with other powders (excipients),
- wet granulation with subsequent drying, or dry compaction,
- final compression yielding the tablet and packaging.

3.1.2. Potential Problems Related to the History of the Solid

For the same active substance and the same dosage form, variations related to the manufacture of the solid may involve:

- solubility and especially the dissolution rate [1];
- surface properties: adsorption, wettability, pore size, specific surface area;
- powder properties related to flow, angle of repose, cohesion, bulk density, mixing behavior, compressibility, generation of static electricity, minimum ignition energy;
- tablet properties: hardness, homogeneity, divisibility, friability, disintegration, stability in the presence of heat and humidity;
- other physical or chemical changes during each of the above operations and storage of the finished tablets in the packaging proposed for marketing.

As any of several of those parameters vary to an undue extent, the bioavailability of the active substance and the reliability of the drug product may be at stake.

4. Control of Industrial Crystallization

4.1. Choice of the Polymorphic Form of the Drug Substance

The first crystallization tests in the research stage are usually carried out with several grams or even milligrams of substance, under somewhat random conditions of temperature, stirring, and supersaturation. The first crystal forms obtained generally follow *Ostwald's rule* [2], which stipulates that rapid crystallization initially involves the formation of the least stable polymorphs.

Historically and rather frequently, the first polymorph to crystallize is developed rapidly, taking into account the contemporary competitive situation, and the first kinetic tests are carried out on this crystal form. After several years of intense study, sometimes even leading to final industrialization and marketing, a newer polymorph occasionally appears that is more stable thermodynamically. Once this new structure exists, it is very difficult to reproduce the previous form, as the most stable seeds preferentially induce crystallization of this new structure.

At this point, tests must again be carried out on the bioequivalence of the two polymorphs, the pharmaceutical form, the analyses, stability tests, etc., i.e., practically the whole pharmaceutical dossier based on the first polymorph. Consequently, it is extremely important to carry out intensive screen-

ing of the different potential polymorphs as soon as possible (see *Chapt. 3*), at the risk of a sudden withdrawal of the product from the market, if it is no longer possible to manufacture the first polymorph registered. A recent example of this occurrence is with the antiviral, *Ritonavir*, reported in the world's press in August, 1998. The manufacturers (*Abbott*) had a potentially disastrous situation on their hands, when a different polymorphic form started to be routinely produced in their crystallization process, and it was reported that they had only one month's supply of *Ritonavir* capsules remaining worldwide. The press reported 'the drug is forming a different crystalline structure which makes it less soluble, so the correct dose of drug is not released inside the patient's body'.

This research has now become a strategic issue for the large pharmaceutical companies, and there have been examples of individual polymorphs of some drug substances being patented. Another risk is the discovery of a new polymorph by a competitor, which can then be patented.

4.2. Choice of the Solvent

This is also an important parameter, for various reasons:

- the toxicity of trace levels of residual solvent in the dry product,
- the possibility of stable solvates or hydrates,
- the productivity of the process depending on solubilities varying with temperature,
- the crystallization yield depending on the solubility limit when cold,
- the definition of a crystal form, as the crystals can vary in terms of polymorphism and also habit, i.e., the apparent form for the same crystal lattice, depending on the solvent.

4.3. Choice of Particle Size

Chemical and pharmaceutical production requirements are often quite different. However, to ensure reproducible bioavailability, it is crucial to develop a chemical production process that is consistent in terms of the final properties of the solid described above. Particle size is a key parameter that must be adapted to suit formulation difficulties. The control of particle size, to give consistency from one batch to another, is most critical for drugs with poor solubility and absorption characteristics. For low-dosed solid dosage forms, certain limits of particle size must not be exceeded in order to comply with the requirement of content uniformity.

The problem is that there are practically no general definitions; each product is essentially a special case, which means that, at the beginning of development, powders with different characteristics must be prepared and formulation tests carried out so that the particle size can be chosen by *Pharmaceutical Development* scientists from among different samples provided by *Chemical Development* scientists.

Rather often, the tendency is for the *Pharmaceutical Development* scientists to request a very fine and uniform powder (typically with a median in the range 30–300 µm) for bioavailability requirements and for the *Chemical Development* scientists to prefer the formation of large crystals for ease of filtration and drying requirements. Compromises have to be found, and spherical agglomeration is a promising new approach.

For almost all drug substances, the final treatment is a mechanical comminution step: at least homogenizing for destroying agglomerates, and frequently milling for reducing the particle size.

5. Control of the Crystallization Process

5.1. Crystallization Steps

Generally, the final crystallization of a pharmaceutical active substance has two simultaneous objectives: to obtain the specified crystals and to purify the product so that traces of compounds resulting from the chemical synthesis are removed. This final crystallization is carried out either directly in the last synthetic step or more often on the 'crude' product. The crystallization steps are, conventionally defined as follows:

- dissolution in a given solvent by raising the temperature, generally followed by filtration to eliminate foreign particles and decolorization on activated charcoal,
- nucleation after cooling, or seeding,
- crystal growth by programmed cooling,
- agglomeration of crystals (sometimes),
- attrition, due to particle collisions, which is proportional to the stirring speed.

What are the essential parameters?

To control crystallization, the following parameters must first be studied:

- supersaturation,
- seeding,
- cooling-rate,
- stirring speed.

6. Control of Crystallization by Measurement

The complexity of the crystallization process, i.e., the need to control polymorphism, crystal habit, and particle-size distribution to guarantee consistent powder quality and thus consistent bioavailability, lead the industrial chemist or chemical engineer to use more and more powerful measuring instruments starting in laboratory development.

Temperature is of course the primary parameter to measure and adjust. The reactors must be equipped with precise sensors and a computerized measurement and control system to allow control of temperature gradients as well as isotherms.

Particle size during crystallization is traditionally monitored with a laser particle sizing apparatus, which involves sampling the medium for analysis and tends to alter the crystal population. A new method consists of using a laser probe introduced directly into the reactor during stirring [5].

Supersaturation can be monitored with a densitometer [6] in the liquid phase, with a conductivity meter, or *in-situ* IR spectroscopy. It should be noted, however, that the measurement is often disturbed by crystals depositing and growing on the sensors [7]. Another method that avoids this drawback is monitoring the heat released by crystallization with a reaction calorimeter. The crystal mass formed is proportional to the heat released and can be evaluated directly without sampling. Based on the mass of solute added, the supersaturation of the medium can be calculated by subtraction [8]. By coupling the laser probe in the medium with heat-flow measurements, the crystallization process can be monitored and optimized rather precisely (Figs. 5 and 6). This method can also be used to obtain solubility and supersaturation curves automatically, as the calorimetric reactor can be programmed.

The particle size of the final powder is obtained by various methods: sedimentation, specific flow resistance through a diaphragm, laser diffraction, sieving, etc. The error of the determination increases with the form factor:

$$f = \text{particle length} / \text{particle width}$$

Conventional particle sizing gives a single value for crystal size, which is exact for cubic and spherical particles for which $f = 1$. As the form factor increases, the size can no longer be indicated by a single value. This is true for the acicular habit (needle shaped crystals), which requires an evaluation of length and width. This can be carried out with image analysis software coupled with microscopy. The method provides excellent digital results, which can be used to model crystallization conditions [9] [10].

Polymorphism is detected early, usually by microscopic examination of crystal appearance, which often shows differences. However, this is not al-

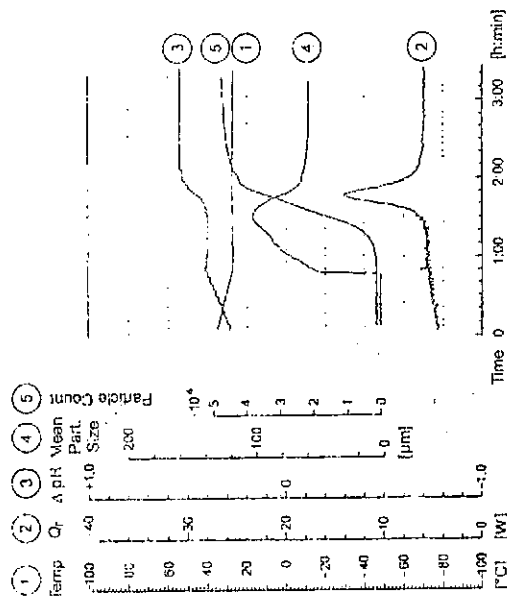


Fig. 5. Multichannel stripchart recording of a typical batch crystallization process without seeding, isothermal mode. Initiated by slow cooling (Trace 1), at time 0:50 h first crystals begin to appear (Trace 4), from which time on constant temperature is maintained. The number of particles rises slowly (beginning at 1:00 h, Trace 5). At 1:30 h, secondary nucleation occurs resulting in a increasing number of small particles thereby reducing the mean particle size (Trace 4). Between 1:30 and 2:00 h, massive nucleation and crystal growth run in parallel, thereby producing the exotherm (Trace 2), the area of which is proportional to the mass of solid generated. A slight and insignificant shift of the pH is also recorded during the process (Trace 3).

ways true. There are cases when different polymorphs may have identical appearance. Even the reverse can occur: the same polymorph may crystallize to yield crystals of different appearance. The microphotographs in Fig. 7 present the same substance in three different shapes. Frame a shows crystals of one polymorph, while frames b and c show a second polymorph, which crystallized in two different habits, i.e., with the same crystal lattice (X-ray diffraction pattern), but with quite different morphologies. The crystals in frame b were crystallized very rapidly at high supersaturation, and those in frame c were crystallized slowly at low supersaturation.

Bulk-density measurement provides also a very simple means of detecting a polymorph. A simple graduated test tube and a balance is all what is needed for this measurement.

The most widely used method is DSC (differential scanning calorimetry), which enables the determination of endothermic events on the DSC thermo-

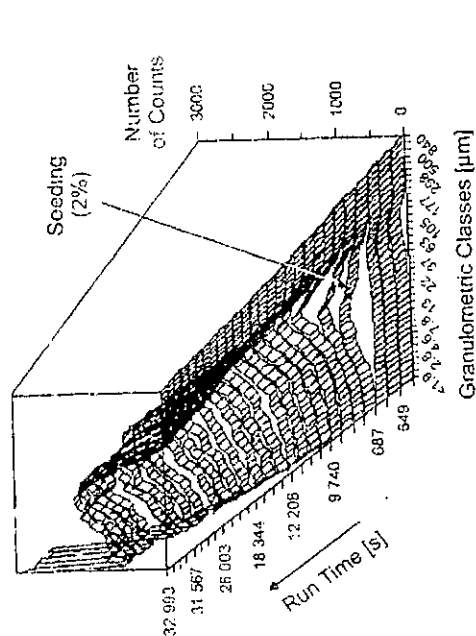


Fig. 6. Time profile of particle size distribution during a batch crystallization process. Crystallization was induced by seeding.

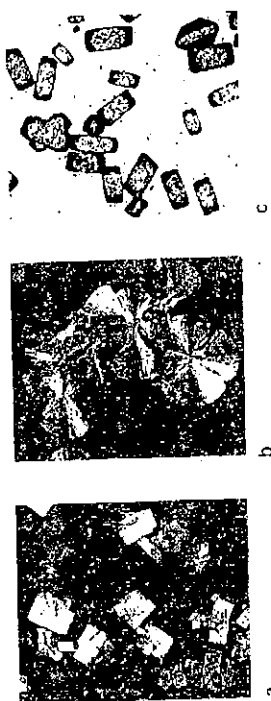


Fig. 7. Microphotographs of three crystalline forms of a drug substance (see text)

gram, corresponding to the fusion of each crystal variety and characterized by the values for temperature and enthalpy. It should be noted, however, that any measurement undertaken by DSC should ideally be complemented by a temperature scan of the X-ray powder diffraction (XRPD) on a temperature programmable hot-stage.

Infrared (IR) spectroscopy can be used to distinguish polymorphs, on condition that the interactions in the solid differ enough to shift some bands.

Near IR spectroscopy is a promising new method in this field, particular for online monitoring. The difficulty is that a large number of factors can affect the data and thus many calibrations are required to obtain reliable results.

X-Ray analysis always provides ultimate proof of polymorphism, as the spectra depend directly on the crystal structure. Ideally a monocrystal is prepared, which provides very precise information on the crystal lattice and makes it possible to index the crystal faces with a goniometer. With a synchrotron, the crystal lattice can now be determined with powder spectra.

Lattice modelling can be then carried out on a computer. There are many applications: determining the absolute density of the solid, representing the surface atoms on each face, lacunae, etc. It is possible to deduce the hydrophobic or hydrophilic properties, the faces where growth can be predicted to be slow, or those faces where it could be predicted to be fast, the possibilities for 'poisoning' the growth on certain faces by the use of additives ('crystal engineering'), etc. [11] [12].

7. Filtration and Drying

When the crystallization process finally yields the desired crystals in terms of polymorphs and particle size, they must then be suitably separated from the mother liquors and dried. Often too frequently, chemists tend to focus in depth on the development of organic synthesis and the reduction of the cost per kilogram of the final drug substance. Crystallization is considered to be a secondary matter, with filtration and drying receiving even less attention. However, the successful final preparation of a medicinal product is highly dependent on these two steps.

7.1. Avoiding Contamination

The resulting drug substance powder must be as pure as possible, of course, with only limited concentrations of impurities arising from the synthetic route and very low residual levels of any catalysts used. It must also be free of cross-contamination by other active substances that are manufactured in the same equipment or stored on the same site, as manufacturing campaigns are often carried out simultaneously. Most of the processing and handling of the powder tends to be undertaken in closed vessels to reduce the risk of contamination by air borne, sub-micrometer dust particles that can remain in the atmosphere for some time and settle very slowly.

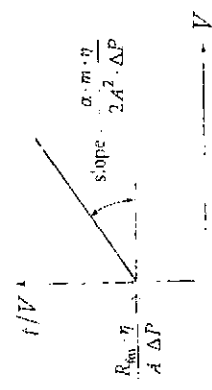


Fig. 9. Obtaining relevant filtration characteristics from plot according to Darcy's law

By plotting the curve in $\alpha = f(\ln \Delta P)$, the cake compressibility is obtained from the slope n :

- If $n = 0$, the cake is incompressible.
- If $n > 1$, the cake is very compressible.

The use of a scaled filter dryer requires crystals with a specific resistance of ca. 10^8 to $10^{10} \text{ m} \cdot \text{kg}^{-1}$ to obtain reasonable process times (from several hours to ca. 48 h). Beyond this, a centrifuge is preferable.

7.3.1. Change of Temperature

The solubility of most materials is lower in cold solvent than in hot solvent. This is the typical principle applied in traditional crystallization. The material to be crystallized is dissolved in hot solvent, and the resulting solution is cooled. Nucleation (initial deposit of solid material) occurs, when the concentration in solution exceeds the supersaturation threshold at the given temperature. Control of the cooling rate controls the rate of change of solubility and hence the rate of crystal growth.

7.3.2. Change in Polarity/Solvent Composition

Many materials have high solubility in one solvent and low solubility in a second solvent. Advantage can be taken of this difference by dissolution in the high-solubility solvent and addition of the low-solubility solvent either in a controlled manner at constant temperature or in combination with a change in temperature.

7.3.3. Supersaturation and Seeding

When a solution of a solid is cooled in absence of particulate matter, often no crystals are deposited even though the equilibrium solubility at a given temperature has been exceeded. This phenomenon is known as supersaturation. Control of supersaturation is vitally important in achieving a controlled crystallization, as poor control often leads to the material 'crashing out' of solution in a poor physical form and impure state.

One common way that the supersaturation can be reduced is by seeding. This has a twofold effect. First, it provides a template of the correct shape for the new material to be deposited onto and promotes additional nucleation. Second, once the crystallization has been induced, the material being deposited as a solid is continually reducing the solution supersaturation concentration. This leads to a more uniform product quality.

7.3.4. Control of Polymorphism

The topic of polymorphism is dealt with in *Chapt. 3*. For most pharmaceutical purposes, it is preferable to use the most stable polymorphic form. Control of crystallization parameters is vital in large scale manufacture to ensure a reproducible product. In general, a rapid crystallization at low temperatures can lead to the 'kinetic' crystalline product that may be a less stable (metastable) polymorph. Crystallization at a higher temperature and over a longer period of time will lead to the thermodynamically stable product, ideally, the most stable polymorph.

7.3.5. Salt Formation

As exemplified in detail later, salt formation essentially lowers the equilibrium solubility of organic bases and acids in the organic processing solvent, because the salt formed is a new species, which is typically less soluble in such solvents. The driving force for the process is again the energy released by formation of the stable crystal lattice.

8. Acids and Bases for Salts

Focussing here on chemical-technical properties, the more common acids and bases which have been used on both the laboratory and plant-manufacturing scale are briefly described in the following sections (for other descriptions see the monographs, *Chapt. 12*).