

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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogada
ALICIA LLOREDA RICAURTE

ASUNTO	Radicación	09 107 340
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	519
	Oficio	
	Folios	32 1 286-0

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad
Vía Nacional		
Vía PCT (Fase Nacional)	☒ Capítulo I ☒ Capítulo II	
No Solicitud Internacional	PCT/EP2008/055804	
Fecha de Presentación Internacional	13/Mayo/2008	

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 33 a 100	30/Septiembre/2009
Reivindicaciones:	Folios 101 a 106	30/Septiembre/2009
	Folios 163 a 168	15/Septiembre/2010
Dibujos:	Folios 107 a 122	30/Septiembre/2009
Prioridad:	EP 07108176.4	14/Mayo/2007
	US 60 917 821	14/Mayo/2007

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.

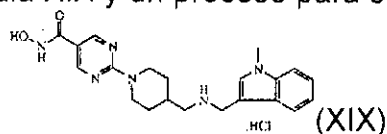
3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Sales monoclorhidrato de un inhibidor de histona deacetilasa".

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar formas cristalinas de la sal monoclorhidrato y sales del compuesto JNJ-26481585,

asimismo un proceso para la obtención de la sal monoclórhidrato y sales del compuesto JNJ-26481585 con alto rendimiento y pureza.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una sal monoclórhidrato de la fórmula XIX y un proceso para su obtención:



El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la clasificación internacional de patentes (CIP): A61K31/506, A61P35/00, C07D211/26//401/14.

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

El uso de las reivindicaciones 22 – 23 y 25 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

5. De la Solicitud de Patente

Título

El título no corresponde con el objeto de la solicitud porque es general y no divulga de manera clara el objeto de la invención. De acuerdo a la descripción y las reivindicaciones la invención trata de sales monoclórhidrato de N-hidroxi-2-[4-[(1-metilindol-3-il)metilamino]metil]piperidin-1-il]pirimidina-5-carboxamida, por lo cual se sugiere al solicitante hacer la corrección necesaria.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 2 no es clara porque hace referencia a la sal monoclórhidrato que se encuentra en "forma cristalina en la forma I, la forma II o en forma de hidrato" que no se caracterizan apropiadamente debido a que no presenta 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 la reivindicación del pliego reivindicatorio o caracterizar las formas cristalinas de acuerdo a lo que se encuentre debidamente soportado en la descripción.

Las reivindicaciones 11 – 13 no son claras cuando emplean el término "esencialmente pura", del cual en la descripción señala (fl 59) "se refiere a más de 90% de pureza, convenientemente más de 95% de pureza, más convenientemente más de 97% de pureza, mucho más convenientemente más de 99% de pureza", que 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.

Las reivindicaciones 14 y 16 no son claras porque hacen referencia al compuesto de la fórmula XVIII, pero no aparece la estructura del compuesto en dichas reivindicaciones. Se solicita hacer la aclaración correspondiente.

La reivindicación 16 no es clara porque emplea el término "preferentemente" precediendo una característica, el cual no es limitativo porque hace 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 eliminar el término del pliego reivindicatorio.

Las reivindicaciones 17 y 19 no son claras porque emplean los términos "disolvente apropiado", "reactivo de acoplamiento apropiado", los cuales no definen el procedimiento, no suministran suficiente información para que la persona del oficio normalmente versada en la materia pueda llevar a cabo el procedimiento reivindicado. Se sugiere al solicitante definir la invención por sus características esenciales como las condiciones específicas o los reactivos específicos en que debiera realizarse el proceso.

La reivindicación 20 no es clara porque emplea el término "N-óxido" del cual en ninguna parte de la descripción señala como se pueden formar u obtener. Se sugiere al solicitante eliminar este término del alcance del pliego reivindicatorio.

La reivindicación 21 no es clara porque indica el uso que puede darse al compuesto reivindicado, lo cual no es una característica técnica que defina la invención o aporte algo adicional al compuesto ya reclamado. Se sugiere eliminar esta reivindicación del alcance del pliego reivindicatorio.

La reivindicación 26 no es clara, concisa, ni se encuentra soportada en la descripción porque no se encuentran composiciones farmacéuticas que contengan la combinación mencionada, además, utiliza el término "agente anticáncer", que define los componentes de la composición por su función pero no por un compuesto como tal, lo que hace que se obtenga un número indefinido de composiciones que no encuentran soporte en la descripción. Se sugiere al solicitante eliminar esta reivindicación del capítulo reivindicatorio.

6. Unidad de invención (Art 25 D 486)

La solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere 2 grupos inventivos. Los grupos inventivos están definidos por las siguientes características esenciales:

1° Compuesto de fórmula XIX, proceso para su preparación y los intermediarios de fórmula XIII, XVII y XVIII (reivindicaciones 1 – 16 y 20). (Divulgado en D1)

2° Compuesto intermediario de fórmula XI y proceso para su preparación (reivindicaciones 17-19).

El grupo inventivo 1, donde están presentes los intermediarios de fórmula XIII, XVII y XVIII es divulgado en D1 (ejemplo A1). La característica técnica esencial es la formación de la sal mediante el grupo amino de los intermediarios y del producto final. Esta característica no es compartida con el intermediario de fórmula XI. No hay alguna característica común que compartan los anteriores grupo inventivos, por lo tanto, no cumplen con el requisito de unidad de invención. Se sugiere presentar las

solicitudes divisionales que considere necesarias, ó limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones.

Debido a la falta de unidad de invención, el examen de patentabilidad se limita al grupo inventivo 1.

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 14 de mayo de 2007 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2006/010750	Substituted indolyl alkyl amino derivatives as novel inhibitors of histone deacetylase	02/Febrero/2006
D2	Libro ¹	Farmacia Remington	1995
D3	Libro ²	Handbook of pharmaceutical salts	2002

D1
http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument;jsessionid=B7D4FC3E6D8D74CBF21193D8EDA8AABA.espacenet_levelx_prod_0?CC=WO&NR=2006010750A1&KC=A1&FT=D&ND=&date=20060202&DB=&locale=en_EP, divulga (ejemplo B1, compuestos 1a y 1b, página 62, lns 1 – 17) las sales diclorhidrato y trifluoroacetato del compuesto JNJ-26481585.

D2 (Folios 186 a 190) 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.

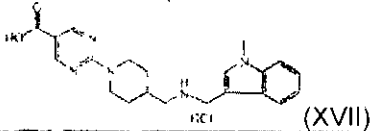
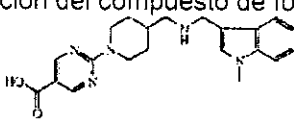
D3 (fls 170 - 184) divulga ácidos y bases empleados en la formación de sales farmacéuticamente aceptables, procesos para la elaboración de sales, así como el mejoramiento de las propiedades fisicoquímicas y mecánicas de los fármacos mediante la formación de sales.

8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 20 consiste en un compuesto de fórmula XI, XIII, XVII o XVIII, un N-óxido, sal de adición o forma estereoquímicamente isomérica de los mismos.

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

Características esenciales	D1
Sal de adición del compuesto de fórmula XVII:  (XVII)	Sal de adición del compuesto de fórmula:  .Na

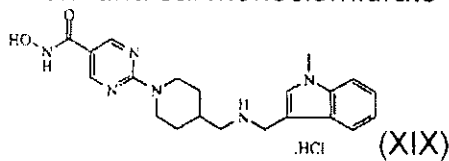
¹ A. R. Gennaro. "Remington Farmacia". 19 ed. Ed. Médica Panamericana. 1995 (fl 183 -188).
² Handbook of pharmaceutical salts. Properties, selection and use; Chapter 12 "Monographs on acids and bases"; Wiley-VCH; 2002; pgs. 193 - 198, 250 - 252, 289 - 290; Chapter 7 "A procedure for salt selection and optimization"; pgs. 161-173; (fls 170 - 182).

Las características esenciales del compuesto de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en D1, el cual enseña la sal de adición de sodio del compuesto JNJ-26481585 (pg. 29, ejemplo A1, intermediario 2).

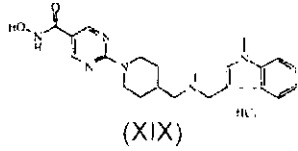
En consecuencia, la reivindicación 20 no es nueva según lo divulgado en el documento D1.

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en una sal monoclórhidrato de la fórmula XIX:



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

Características esenciales	D1	D3
Sal monoclórhidrato de la fórmula XIX: 	Sal diclorhidrato de la fórmula: 	Enseña que la selección y la preparación de una sal adecuada dan la oportunidad de modificar características fisicoquímicas y mecánicas de los fármacos que permiten el desarrollo de formas farmacéuticas con mejor biodisponibilidad, estabilidad, entre otros (pg. 163, fl 176) y que el ácido clorhídrico es el ácido que se emplea con mayor frecuencia para la elaboración de sales de principios activos básicos (pg. 289-290, fl 182)

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga las sales diclorhidrato y trifluoroacetato del compuesto JNJ-26481585.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el compuesto de D1 consiste en que divulga de manera específica la sal monoclórhidrato del compuesto JNJ-26481585.

El efecto que logra el incluir esta característica es que suministra una sal monoclórhidrato del compuesto JNJ-26481585.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular como la necesidad de obtener sales alternativas del compuesto JNJ-26481585 conocido en D1.

Sin embargo, el documento D3 enseña que la selección y la preparación de una sal adecuada dan la oportunidad de modificar características fisicoquímicas y mecánicas de los fármacos que permiten el desarrollo de formas farmacéuticas con mejor biodisponibilidad, estabilidad, entre otros (pg. 163, fl 176). 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-ión), 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 (pg. 167, fl 178). También enseña que el ácido clorhídrico es el ácido que se emplea con

mayor frecuencia para la elaboración de sales de principios activos básicos (pg. 289-290, fl 182). Por otra parte, la utilización de ácidos orgánicos e inorgánicos, específicamente ácido clorhídrico, para la formación de sales de adición del compuesto JNJ-26481585 está divulgada en D1 (pg. 6)

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, elegiría el ácido clorhídrico divulgado en D1y D3 como un ácido para la formación de sales monoclórhidrato del compuesto JNJ-26481585 de D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

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

Puesto que la reivindicación dependiente 2 no menciona características inventivas adicionales tampoco se puede considerar inventiva.

La reivindicación 3 consiste en la sal monoclórhidrato de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 en la forma I, en la cual dicha forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos a $15,1^{\circ}\pm0,2^{\circ}$, $17,2^{\circ}\pm0,2^{\circ}$, $23,4^{\circ}\pm0,2^{\circ}$, $24,4^{\circ}\pm0,2^{\circ}$ y $27,7^{\circ}\pm0,2^{\circ}$.

La reivindicación 8 consiste en la sal monoclórhidrato de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 en forma hidrato, en la cual dicha forma hidrato tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos a $10,0^{\circ}\pm0,2^{\circ}$, $13,4^{\circ}\pm0,2^{\circ}$ y $26,5^{\circ}\pm0,2^{\circ}$.

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

Características esenciales	D1	D2
Forma I de la sal monoclórhidrato de N-hidroxi-2-[4-[[[(1-metilindol-3-il)metilamino]metil]piperidin-1-il]pirimidina-5-carboxamida	Sal diclorhidrato de N-hidroxi-2-[4-[[[(1-metilindol-3-il)metilamino]metil]piperidin-1-il]pirimidina-5-carboxamida	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.
Forma hidrato de la sal monoclórhidrato de N-hidroxi-2-[4-[[[(1-metilindol-3-il)metilamino]metil]piperidin-1-il]pirimidina-5-carboxamida		
Forma I: patrón de difracción de rayos X en polvo picos a $15,1^{\circ}\pm0,2^{\circ}$, $17,2^{\circ}\pm0,2^{\circ}$, $23,4^{\circ}\pm0,2^{\circ}$, $24,4^{\circ}\pm0,2^{\circ}$ y $27,7^{\circ}\pm0,2^{\circ}$	No se menciona	Enseña que la caracterización de formas cristalinas para un mismo compuesto por medio del patrón de difracción de rayos X es un método convencional
Forma hidrato: patrón de difracción de rayos X en polvo picos a $10,0^{\circ}\pm0,2^{\circ}$, $13,4^{\circ}\pm0,2^{\circ}$ y $26,5^{\circ}\pm0,2^{\circ}$.		

Aproximación método problema-solución para polimorfos (formas cristalinas)

1. Determinación del estado de la técnica más cercano:

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 3 porque divulga la sal diclorhidrato de N-hidroxi-2-[4-[[[(1-metilindol-3-il)metilamino]metil]piperidin-1-il]pirimidina-5-carboxamida (ejemplo B1, compuesto 1b, página 62, lns 1 – 17).

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 las reivindicaciones 3 y 8, y el compuesto del documento D1, consiste en que revela de manera específica las forma polimórficas I y el hidrato de la sal monoclórhidrato de N-hidroxi-2-[4-[(1-metilindol-3-il)metilamino]metil]piperidin-1-il]pirimidina-5-carboxamida, caracterizadas 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 la forma cristalina I y la forma de hidrato de la sal monoclórhidrato del compuesto JNJ-26481585 con propiedades fisicoquímicas superiores que incluyen su naturaleza no higroscópica y estabilidad química.

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 e hidratos de la sal monoclórhidrato del compuesto JNJ-26481585 con propiedades fisicoquímicas superiores como naturaleza no higroscópica y estabilidad química.

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

El solicitante presenta datos de estabilidad de la forma I (fls 94 – 95) en donde concluye que la forma I de la sal monoclórhidrato del compuesto JNJ-26481585 es cristalográficamente estable, sin embargo, no hay soporte en la descripción que permita concluir que la forma I de la sal monoclórhidrato del compuesto JNJ-26481585 cuenta con propiedades fisicoquímicas superiores como naturaleza no higroscópica y estabilidad química respecto de la sal monoclórhidrato del compuesto JNJ-26481585, o de la sal diclorhidrato del compuesto JNJ-26481585 divulgado en D1, ya que no se encuentran datos comparativos que permitan realizar dicha afirmación. Por otra parte, para el hidrato no hay datos que demuestren su estabilidad o sus propiedades fisicoquímicas de manera individual, o comparativa con la sal monoclórhidrato del compuesto JNJ-26481585, o la sal diclorhidrato del compuesto JNJ-26481585 divulgado en D1.

Por lo anterior, lo divulgado en la descripción no permite comprobar la solución al problema técnico objetivo planteado en la solicitud porque no se realiza una comparación técnica que permita concluir que la forma I y el hidrato de la sal monoclórhidrato del compuesto JNJ-26481585 cuenten con propiedades fisicoquímicas superiores como naturaleza no higroscópica y estabilidad química respecto de los compuestos del estado de la técnica cercano.

Por lo tanto se puede concluir que no existe un efecto técnico probado, porque no se demuestra las ventajas relacionadas con la naturaleza no higroscópica y estabilidad química de las nuevas formas cristalinas y el hidrato de la sal monoclórhidrato del compuesto JNJ-26481585 reclamadas en la actual solicitud, con respecto a la sal diclorhidrato del mismo compuesto divulgada en D1.

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 D2, 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 186, página 1913 ambas columnas), y una vez establecido que el compuesto (en este caso aplicable la sal monoclóridato del compuesto JNJ-26481585 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 187, 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, asimismo, que "los pseudopolimorfos, también conocidos como solvatos, constituyen un caso particular de formas cristalinas en estado sólido en las cuales están presentes cantidades estequiometrias o no de disolvente" (fl 33), encontrándose dentro de dichos pseudopolimorfos los hidratos, por lo tanto una persona del oficio normalmente versada en la materia, conociendo que en D1 ya se divulga la sal diclorhidrato del compuesto JNJ-26481585, y que en D2 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 D2 para identificar las formas polimórficas de la molécula en cuestión, que además pueden ser analizadas por métodos de cristalografía conocidos (ver folios 187 a 190). De tal manera, no es posible concluir que la identificación de las forma polimórfica I y el hidrato reclamados en la actual solicitud envuelvan actividad inventiva, como quiera que la molécula misma ya era conocida con anterioridad; es decir, la identificación de las formas cristalinas reclamadas y caracterizadas 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 no se encontró alguna prueba o ensayo que permitiera determinar las ventajas reales de las forma polimórfica I y el hidrato de la sal diclorhidrato del compuesto JNJ-26481585 con respecto a la forma sólida de la sal diclorhidrato del mismo compuesto conocida con anterioridad que permita probar, un efecto realmente inesperado asociado con la estabilidad o la higroscopía.

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 D2 a la forma sólida de la sal monoclóridato del compuesto JNJ-26481585, con el fin de determinar la existencia de la forma cristalina I y el hidrato de la la sal diclorhidrato del compuesto

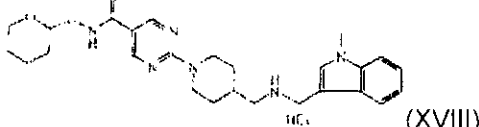
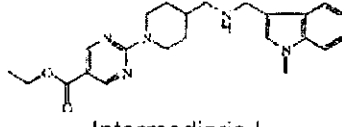
JNJ-26481585 tal como las reivindicadas.

De acuerdo con lo expuesto, las reivindicaciones 3 y 8 y sus dependientes 4 - 7 y 9 - 13 no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

La reivindicación 14 consiste en un proceso para preparar la forma cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, que comprende:

- a) disolver el compuesto de la fórmula XVIII en un disolvente alcohólico que contiene menos de 0.1%p/p de agua, mientras se calienta entre 50°C y 70°C
- b) agregar ácido clorhídrico a la mezcla de reacción, y
- c) agitar la mezcla de reacción mientras se mantiene la temperatura entre 50°C y 70°C.

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

Características esenciales	D1	D3
Proceso para preparar la forma cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, que comprende:	Proceso para preparar diclorhidrato del compuesto JNJ-26481585, que comprende (pg. 62, ln 7-18):	Proceso para preparar sales clorhidrato de principios activos básicos (pg. 250-252, fl 173-714)
a) disolver el compuesto de la fórmula XVIII en un disolvente alcohólico que contiene menos de 0.1%p/p de agua, mientras se calienta entre 50°C y 70°C  (XVIII)	a) Agregar hidroxilamina e hidróxido de sodio al intermediario I en metanol.  Intermediario I	Disolver el principio activo en un solvente como isopropanol en estrictas condiciones anhidras (pg. 250, fl 173)
b) agregar ácido clorhídrico a la mezcla de reacción, y	b) agregar ácido clorhídrico a la mezcla de reacción, y	agregar ácido clorhídrico a principio activo, y
c) agitar la mezcla de reacción mientras se mantiene la temperatura entre 50°C y 70°C.	c) agitar la mezcla de reacción por 24 horas a temperatura ambiente.	Enseña que para la obtención de formas cristalinas de una sal se pueden modificar las condiciones de cristalización como pueden ser la temperatura, agitación, entre otros (pg. 193 - 198, fls 171 - 176).

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga un proceso para preparar la sales diclorhidrato del compuesto JNJ-26481585.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el proceso de D1 consiste en que divulga de manera específica la obtención de la sal monoclorhidrato del compuesto JNJ-26481585 partiendo del compuesto de fórmula XVIII.

El efecto que logra el incluir esta característica es que proporciona un procedimiento para obtener la sal monoclorhidrato del compuesto JNJ-26481585.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular como la necesidad de suministrar un procedimiento alternativo para la obtención sales clorhidrato del compuesto JNJ-26481585 conocido en D1.

Sin embargo, D1 enseña que una manera de obtener sales clorhidrato del compuesto JNJ-26481585 es mediante la reacción del compuesto JNJ-26481585 en un disolvente alcohólico con ácido clorhídrico y agitación (pg. 62, ln 7-18). Además, D3 enseña que para la obtención de formas cristalinas de una sal se pueden modificar las condiciones de cristalización como pueden ser la temperatura, agitación, entre otros (pg. 193 – 198, fls 171 – 176).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, se vería suficientemente motivada para obtener el compuesto JNJ-26481585 mediante la reacción en medio ácido del compuesto XVIII, para posteriormente obtener a sal del compuesto JNJ-26481585 por su reacción con ácido clorhídrico en un solvente alcohólico, tal como está divulgado en D1. Así mismo, la persona del oficio normalmente versada en la materia se vería suficientemente motivada para obtener formas cristalinas de la sal monoclóridato del compuesto JNJ-26481585 de D1 modificando condiciones como temperatura y agitación de acuerdo a lo divulgado en D3 para llegar así al objeto de la reivindicación 14 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 15 y 16 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se puede considerar inventivas.

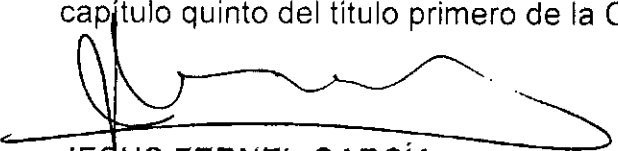
9. Conclusión

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

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2006/010750	20	Novedad
D1	WO2006/010750	1 - 16, 21 y 24	Nivel inventivo
D2	Libro	3 - 13	Nivel inventivo
D3	Libro	1 - 2 y 14 - 16	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.

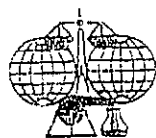
Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.


JESUS FERNEL GARCÍA
 Director de Nuevas Creaciones (E)

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

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

OK



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

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.

- iii) *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 those 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,
- dehumidification 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.

1. Introduction

The preparation of pharmaceutical salts is usually not a matter of universality 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.

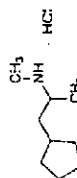
2. Preparation of Salts of Basic Drug Substances

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 ($i\text{-PrOH}$) and to add the calculated volume of concentrated HCl (85 ml = 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 Clopam® (Lilly)

Procedure [1]



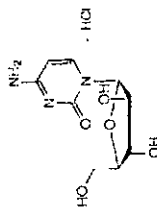
Dissolve 141 g (1 mol) of 3-cyclopentyl-*N*-methylpropan-2-amine in 500 ml of dry Et_2O , and pass dry HCl into the solution, until the weight of the mixture and container has increased by 36 g. During the addition of the HCl, the HCl salt of 3-cyclopentyl-*N*-methylpropan-2-amine precipitates as a white 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)

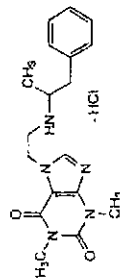


Procedure [2]

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 Et_2O , 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 Et_2O , 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 Et_2O to incipient crystallization. The $\text{MeOH}/\text{Et}_2\text{O}$ 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 Et_2O , and dried at 85 °C, yielding 100 mg of *D*-1- β -arabinofuranosylcytosine hydrochloride with a melting point of 186–188 °C.

Fendiline Hydrochloride Sensil® (Thiemann)

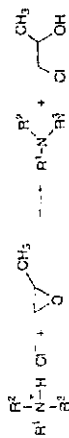


Procedure [3]

The freshly distilled base, 25.38 g of 1,7-dihydro-1,3-dimethyl-7-[(1-methyl-2-phenylethyl)amino]purino[2,6-*d*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 H_2O 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 H_2O and 96% EtOH the melting point remains unchanged.

Conversion of a Hydrochloride to the Free Base

The usual way to prepare free bases from hydrochlorides and, more generally from salts, consists in adding an inorganic base (NaOH , K_2CO_3) and extracting the free base by means of a water-immiscible organic solvent. However, under some circumstances it may be desirable to work under anhydrous conditions. This can be achieved for example in bringing the hydrochloride to react with an HCl scavenger such as propylene oxide, according to the reaction below:



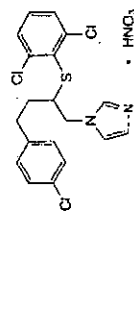
The 1-chloropropan-2-ol formed can be easily removed under reduced pressure. One of the interesting applications of this procedure is the transition from hydrobromides, the usual product of demethylation reactions, to the corresponding hydrochlorides, *via* the free base.

Procedure [4]

To a solution of 3.3 g (13.3 mmol) of L-3-hydroxy-4-methoxyphenylalanine hydrochloride in 150 ml of EtOH are added portionwise over 3 hours 12.5 ml propylene oxide. The mixture is allowed to stand 20 hours at ambient temperature (ca. 25 °C). The precipitated crystals are collected and purified by dissolution in 40 ml of absolute EtOH and inducing the crystallization by adding some drops of H_2O . The yield is 2.15 g of colorless crystals of L-3-hydroxy-4-methoxyphenylalanine melting at 251–252 °C.

2.2. Nitrates

Butoconazole Nitrate
Fenistat® (Syntex)



Procedure [5]

To a solution of 10 g (ca. 0.025 mol) of butoconazole (= 1-(4-(4-chlorophenyl)-2-((2,6-dichlorophenyl)sulfonyl)butyl)-1*H*-imidazole) base in 300 ml of dry Et_2O , 70% HNO_3 ($d = 1.42$) is added dropwise until the precipitation is complete (ca. 2.2 ml). The resulting nitrate salt is recrystallized from ace-

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 or 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 *Osawa'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 30–200 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.

Chapter 7

A Procedure for Salt Selection and Optimization

by Michael J. Bowker

Contents

1. Introduction
2. Salt Formation – Is It Necessary, Is It Feasible?
3. The Salt-Optimization Process – First Phase
 - 3.1. Choice of the Salt Former (Counter-Ion)
 - 3.2. Scaling Up the Preparation of Salts
 - 3.3. The Decision on What To Develop – Salt or Free Acid/Base?
 - 3.4. The Negative Aspects of Salt Formation
4. Recent Case Histories
 - 4.1. RPR111423
 - 4.1.1. Basic Physicochemical Properties of RPR111423
 - 4.1.2. Basic Physicochemical Properties of the Hydrochloride RPR111423A
 - 4.1.3. Basic Physicochemical Properties of the Mesylate RPR111423B
 - 4.1.4. Discussion of Results
 - 4.2. RPR127963
 - 4.2.1. Basic Physicochemical Properties of RPR127963
 - 4.2.2. Basic Physicochemical Properties of the Hydrochloride RPR127963A
 - 4.2.3. Basic Physicochemical Properties of the Mesylate RPR127963B
 - 4.2.4. Basic Physicochemical Properties of the Citrate RPR127963C
 - 4.2.5. Basic Physicochemical Properties of the Tartrate RPR127963D
 - 4.2.6. Basic Physicochemical Properties of the Sulfate Salt RPR127963F
 - 4.2.7. Discussion of Results
 - 4.3. RPR200765
 - 4.3.1. Basic Physicochemical Properties of RPR200765
 - 4.3.2. Basic Physicochemical Properties of the Mesylate RPR200765A
 - 4.3.3. Basic Physicochemical Properties of the Camphorsulfonate RPR200765C
 - 4.3.4. Basic Physicochemical Properties of the Hydrochloride RPR200765D

- 4.3.5. Basic Physicochemical Properties of the Hydrobromide RPR200765F
- 4.3.6. Discussion of Results

5. Optimization – Second Phase: Drug-Substance Form for Preclinical Development
 6. Optimization – Third Phase: Drug-Substance Form for Clinical Development
 7. Optimization – Fourth Phase: Drug-Substance Form for Marketing
- REFERENCES

1. Introduction

Until ca. 15 years ago the drug discovery processes adopted by pharmaceutical companies involved the screening of large numbers of compounds that had been synthesized by the company's research laboratories over many years. Alternative sources of compounds were also available to some companies from university laboratories, or as extracts from a multitude of natural sources. In the last 15 years, there has been a rapid change towards the use of combinatorial-chemistry techniques which are now being used routinely to prepare many thousands of compounds per year. As described in *Chapt. 6*, these compounds are generally dissolved in dimethyl sulfoxide (DMSO) to enable screening for activity in an enzyme- or receptor-based assay system. Initial screening usually involves a highly automated 'high throughput screen' (HTS). If the number of 'hits' found is large, the numbers are usually refined by a more involved and specific 'low throughput screen' (LTS) and other selection processes, until a manageable number of 'leads' is available. Often, several of these 'leads' show only moderate activity, and further structural refinement and optimization is invariably necessary, using a mixture of computational techniques and intuition by the chemistry team, until a smaller number (usually 1–5) of highly active potential 'candidates' remain.

These 'candidates' are usually relatively impure free bases, free acids, or neutral molecules, and are often amorphous. Because they are dissolved and stored in DMSO prior to being used in screening procedures, there is no need to ensure that they are crystalline. Also, the preparation of any salts of these compounds is rarely necessary as the neutral/covalent molecule usually exhibits better solubility in both DMSO and the assay system to be used by the pharmacology group. As can be seen readily, these new procedures favor lipophilic molecules, whereas the majority of marketed drug substances are hydrophilic. The need for water-soluble candidates for use in drug development and the vast majority of dosage forms has been recognized [1–4] for many years before the advent of 'combinatorial chemistry'.

Because drug substances are designed to bind with a receptor, enzyme, protein *etc.*, they normally possess several functional groups capable of hydrogen bonding. Some of these functional groups may give potential for salt

within an acceptable range of 3–10 for intravenous solutions) should be monitored to help ensure that the formulation will be well tolerated.

Manipulation of drug substance solubility by selection of salts may also be employed to modify the pharmacokinetic profile of the drug (e.g., benzathine penicillin acid insulin zinc complexes used in parenteral formulations). Salt formation may be also advantageous where the melting point of the active moiety is low, and it is necessary to mill or micronize the active ingredient to achieve adequate homogeneity. A suitably stable salt may have a melting point that is 50–100 °C higher than that of the free acid or free base. Also, being more ionic, the crystals are likely to be less plastic and more easily deformed by brittle fracture.

Chapt. 6 describes some of the theoretical aspects behind salt formation. This chapter describes some of the procedures adopted by the *Proformulation* team at the *Aventis Pharma* (previously *Rhône-Poulenc Rorer*) *Dagenham Research Centre* (DRC). These procedures are similar to a systematic approach proposed by *Morris et al.* [3] but were devised empirically with one aim of how to obtain the maximum amount of information from the minimum amount of precious candidate batch. The outline of the process is shown in the *Figure*.

Where possible, we prepare a range of salts for each new candidate and compare their properties in our preformulation program, which is designed to give us the relative suitabilities of each one. Only one salt form is developed, and its properties should be appropriate to the primary route of administration and the intended dosage form proposed for initial marketing. The properties of the drug substance required for one dosage form may be quite different from those required for another. An understanding of the influence of drug substance, or its salt, properties on the finished product is essential to ensure selection of the optimum salt form. Some of these aspects are dealt with in more detail in *Chapt. 4*. The procedures demonstrated here are also described in outline form in [5].

2. Salt Formation – Is It Necessary, Is It Feasible?

Each new molecule synthesized within the *Discovery Chemistry* group has an entry prepared in the compound database. Among the first information added as an entry into this database for each compound is the calculated pK_a value of each ionizable group in the molecule [6–9]. Another early entry is the calculated log P value. Immediately, a small amount of material is made available, the values are determined experimentally on 1–2 mg of sample by potentiometric titration (e.g., *Sirius Model GLpKa* apparatus, *Sirius Analytical Instruments Ltd.*), and the values determined experimentally.

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, malate, 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. Emmonate 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

lists that are available in the literature [2,11-13] (see also the tables in the Appendix). Based upon studies on numerous candidates over more than 10 years, it is our considered opinion that, for the formation of a stable salt, there should be a minimum difference of ca. three units between the pK_a value of the ionizable group and a possible counter-ion. This is especially so when the drug substance is a particularly weak acid or base where disproportionation back to the component parts often occurs in solution. This then results in precipitation of the free acid or free base. Occasionally, an exception may be found where a salt has an acceptable stability, despite there being a smaller difference in the pK_a values.

To maximize the amount of data obtained from small quantities of candidate drug substances, micro and semi-micro techniques have been developed and are used regularly within our groups. A microplate technique has been devised by the *Aventis Physical Chemistry* group for rapidly and qualitatively screening whether solid salts can be prepared. This involves dissolving ca. 50 mg of sample in a suitable, volatile solvent and adding a fixed volume of this solution, containing ca. 0.5 mg of sample, into each glass microplate well. Concentrated solutions of each potential counter-ion in equimolar proportion, or (if the molecule could form double or triple salts) other appropriate stoichiometric ratios, are prepared, and a few microlitres of each is added sequentially to each well. Thus, all the wells in line 1 ('x'-direction) will contain the same combination of sample and counter-ion 1; all the wells in line 2 contain the same combination of sample and counter-ion 2, etc. Different, potential crystallizing solvents can be investigated systematically in the 'y'-direction. The wells are inspected using an inverted microscope (*Leica*, model *DMIRB*) at regular intervals for the appearance of crystals or solid. Occasionally, crystallization can be promoted by evaporation of any excess solvent in some wells using a slow stream of dry N_2 gas.

Once the possible combinations of counter-ion and solvent(s) are identified, studies at a slightly larger scale (usually 10-50 mg) can be initiated to confirm the formation of a crystalline salt or an amorphous solid and initiate a study of any polymorphism. These studies give a lead to the chemist and can help in the identification of future problems. Melting points are determined by hot-stage microscopy, and samples showing evidence of hygroscopicity can be evaluated using a dynamic vapor sorption (DVS) analyzer (Model *DVS-1*, *Surface Measurement Systems Ltd*). There is usually sufficient material for a preliminary powder X-ray study using an environmental chamber (model *D8 Advance*, *Bruker Instruments*) to qualitatively determine the presence of crystalline or amorphous material. Frequently, these studies can also give information on the existence of solvates and hydrates, especially if differential scanning calorimetry (DSC; *Mettler Toledo DSC*, model 830), thermal gravimetric analysis (TGA; *Mettler Toledo TGA*, model 850),

Downloaded by:
University of
Birmingham

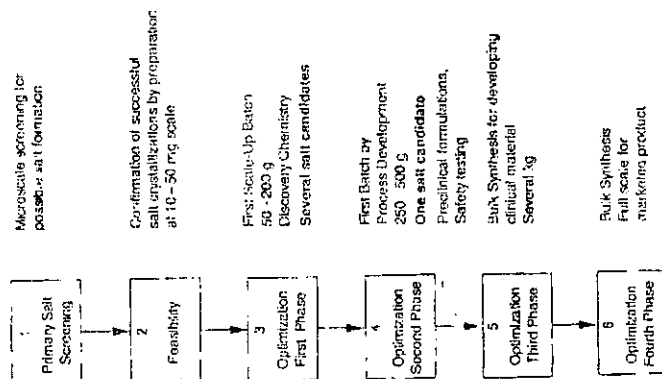


Figure. Process of salt selection and optimization

ly are again entered into the database. The $\log P$ value is usually determined concurrently by chromatography using an octanol-loaded HPLC column [10].

Synthesis of a working quantity of each new candidate is rarely undertaken at a scale that exceeds 5 g; the primary synthetic aim is to provide sufficient compound for activity screening in both cell and animal models. Once activity is confirmed in these screens, the material remaining from this first batch is usually further sub-divided across a small number of Departments. The amount of drug substance made available to *Physical Chemistry* and the *Preformulation* teams together rarely exceeds 1 g and is often less than 0.5 g.

With the pK_a value of each ionizable group in the molecule known, either by experimental determination or by calculation, a list of potential salt forming agents (counter-ions) can be selected, for each candidate, based on

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 stereochemistry. 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.

Yoditepa Universaltest
SIN 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1

Table 1. Classification of Common Pharmaceutical Salt Formers

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

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

3.2. Scaling Up the Preparation of Salts

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

10 mg/ml, unless it was also exceptionally potent. Similarly, for a candidate intended to be developed into a solution MDI, it would be important to determine that the solubility in the new hydrofluorocarbons (HFA 134a or HFA 227) was high enough to yield an acceptable dose from an actuator. The solubility would also be determined in these HFAs containing up to 5% ethanol. It is less important to determine it in aqueous-based solutions. Lack of adequate solubility in the pure HFAs or an ethanolic HFA solution implies that a suspension MDI should be considered. For a drug substance destined to be formulated as a suspension MDI, it should ideally be readily micronizable and also have a density similar to those of the HFAs to enable maintenance of a stable suspension.

A typical compilation of the main tests used for drug substances intended for solid, oral dosage forms is presented in *Table 2*; it shows the types of tests normally chosen and the information that these tests can yield. A more detailed tabulation of these tests and the amount of sample normally required is given in *Table 3*.

3.3. The Decision on What To Develop – Salt or Free Acid/Base?

The results obtained from each of the small batches of salt and the free acid or base form the initial 'Preformulation Database'. The results are tabulated for comparison and the collated results discussed by all the scientists concerned in the project. The *Preformulation* scientists assess the relative merits of each form for use in the proposed clinical formulations, and whether the properties such as solubility are adequate to give the high concentrations required in the various pre-clinical formulations. *Process Chemistry* needs to assess the likely yield of each salt, as salt formation normally creates an additional step in the manufacturing process. Usually, the decision-making process results in the proposal of a single salt for further study, though, occasionally, it is seen that none of the salts has optimum properties, and two different salts can be proposed for further, in-depth study. It is occasionally found that the overall properties of the free acid/base are much better than any of the salts. This occurs more frequently where the candidate base has a low pK_a value (or a correspondingly high value, if the candidate is an acid), and the resulting salts are less stable than required, when the salts are particularly hygroscopic, or when they exhibit complex polymorphism/pseudopolymorphism (hydration or solvation).

These simple investigations give much useful information very quickly and with low usage of drug substance. It is important to realize, however, that the polymorphism study undertaken at this stage is very limited, and a much more detailed study is always undertaken later. This very early study uses a

be the same as used by the *Discovery Chemistry* group, but usually is quite different as less expensive reagents with greater commercial availability start to be used. The aim is to manufacture rapidly 50–200 g of each candidate to permit their evaluation by teams from various departments, including *Toxicology*. A significant portion of this batch is destined for the preparation of 3–4 g of each of the salts that were considered viable from the early studies on the smaller batches. An equivalent portion of the free base/acid is also taken for comparison purposes. The combination of individual studies that are undertaken on each of these 3–4 g portions varies depending on the type(s) of dosage form required for initial clinical evaluation and also that ultimately required for marketing.

The most common route of administration for drug substances is orally. For the oral route, the dosage forms most commonly encountered during initial clinical investigations for the drug substances are highly dependent on company's philosophy. Some companies use simple oral solutions whenever the drug substance properties permit; they revert to capsules for less soluble candidates. Others prefer to develop tablets that would closely resemble a potential marketed formulation. The majority seem to adopt an intermediate strategy of using capsules for oral dosing, to be followed by tablets for marketing. In addition, an injection formulation is also invariably required for certain toxicology studies and at least a determination of the absolute bioavailability of the oral solid dosage form in humans. Obviously, if the candidate is required for the treatment of asthma, inhalation dosage forms would be developed, together with an injection formulation for limited studies.

To generate data that is an invaluable preliminary to the development process for the drug product(s), a basic 'checklist' has been devised. This list contains a reasonably comprehensive range of tests that give an initial database of properties to establish a firm basis for later decisions. The 4-g batches of each salt, plus the free acid or free base, are examined using each of these tests. Similar 'checklists' can be established for drug substances that are intended to be developed into a solution (injectable or oral) formulation or one intended to be delivered by the pulmonary route (solution metered dose inhaler (MDI), suspension metered dose inhaler, or dry powder inhaler (DPI)). Obviously, many of the tests give basic data that should be obtained irrespective of the type of formulation that is intended. In several cases, the test remains the same but the target value expected for the result may differ. An example of this would be aqueous solubility; the target value for a drug substance intended for use in a solid, oral dosage form would be around 1 mg/ml in a medium with a pH value within that found in the human gastrointestinal system (a lower target solubility would be acceptable, if the candidate was shown to be highly potent). A similar candidate intended for use in an injectable formulation would have a target solubility value around

Table 3. Tests To Be Considered for the Evaluation of Candidate Salts

Test	Amount required (mg)
Elemental Analysis	
Structural Analysis	
Mass spectrometry ^{a)}	1
¹ H-NMR ^{a)}	3
¹³ C-NMR	25
IR	1
UV	1
Fluorescence spectrum ^{a)}	1
Physicochemical Properties	
Melting range	2
pK _a ^{a)}	5
C logP/logP ^{a)}	5
Preliminary polymorphism study	200-300
X-Ray diffraction	20
Aqueous solubility ^{b)}	100
pH-Solubility profile	500
Cosolvent solubilities ^{c)}	300
Propellant solubility ^{d)}	500
Physical Properties	
Hygroscopicity	20
Microscopy (SEM/Optical)	10
Particle size (Malvern)	100
Size reduction (sonication)	300
Impurities (HPLC)	
Related substances ^{a)}	10
Degradation products ^{a)}	10
Chiral purity ^{a)}	10
Stability Studies	
Stability to hydrolysis (pH 2, 7, 10) ^{a)}	15
Stability to oxidation (peroxide/peracid) ^{a)}	15
Stability to photolysis ^{a)}	15

^{a)} Determined on free acid/base only. ^{b)} Includes solubility in saline, 5% dextrose solution, and some buffers. ^{c)} Also solubilities in complexing agents/surfactant systems where appropriate. ^{d)} Propellants and propellant/cosolvent systems for inhalation dosage forms.

range of individual protic and aprotic solvents of widely differing polarity. Mixtures of these solvents, and mixtures containing water. More often than not, it will enable detection of a 'stable' hydrate or solvate. If a relatively stable hydrate is detected in this early study, it is usually beneficial to prepare a small sample (1-2-g) and to repeat some of the tests such as solubility, in-

Table 2. Preliminary Studies That Are Usually Considered for Comparison of Salt Forms and Parent Compound for Oral Dosage Forms

Test	Solstice Techniques	Comments
Dissolution constant	Potentiometry, solubility, UV spectrophotometry.	Determine pK _s for parent drug
Melting point	Capillary m.p., hot-stage microscopy, differential scanning calorimetry.	Perform on each salt and compare to parent.
Aqueous solubility	Overnight equilibration at 25 °C, analysis by UV spectrophotometry or HPLC.	Perform on each salt and compare to parent.
pH of solution		Examine pH of saturated solution if quantities permit.
Cosolvent solubility	Overnight equilibration at 25 °C, analysis by UV spectrophotometry or HPLC.	Determine solubilities in: ethanol, polyethylene glycol, propylene glycol, and glycerol (as a minimum) and compare to parent.
'Common-ion' effect on solubility	Overnight equilibration at 25 °C in suitable media and analysis by UV spectrophotometry or HPLC.	Compare solubility in demineralized water with 1.2% NaCl for salts and parent.
Hygroscopicity	Use DVS apparatus or expose to various humidity values and measure weight gain after one week.	Perform at 53%, 93% and 97% r.h., and other values of interest. Assign hygroscopicity classification to each salt [14].
Intrinsic dissolution rate (IDR)	Use Wood's apparatus [15].	Compare dissolution rates at various pH values (can provide information on wetability). If appropriate, consider use of 'Dressman buffers' [16].
Crystal shape and appearance	SEM or optical microscopy.	Compare crystal habits and levels of agglomeration.
Particle size	SEM and laser diffraction.	Examine particle size distributions.
Polymorphism/Pseudopolymorphism	Recrystallization from various solvents of differing polarities. HSM, DSC, TGA.	Preliminary exploration.
Powder properties	Bulk density measurement	Determine Carr's Compressibility Index [17-19].
Stability	Various	Perform on parent drug and undertake preliminary tests on appropriate salts.

trinsic dissolution, thermal analysis *etc.*, as hydrates are invariably less soluble than anhydrides. Also, it is useful to know both the dehydration temperature and the polymorphic form produced upon dehydration.

Once we have completed these initial studies, a short document is drafted that gives a summary of what has been found, the likely effect on an initial clinical formulation (*i.e.*, do any of our findings impact heavily upon the choice of formulation or manufacturing process?). The recommendations of the collective group involved in these studies on whether to develop a specific salt, or the free acid or base are placed before senior management for ratification.

3.4. The Negative Aspects of Salt Formation

One of the negative aspects of salt formation is that the percentage of active content of the drug substance decreases markedly as counter-ions with higher molecular weights are used. If the free acid or base has only moderate or low activity, it may be necessary for the patient to be prescribed a relatively high dose for a clinical effect. It is quite common to have a situation where 20–50% of the weight of the drug substance is due to inactive counter-ion. Because most drug substances have flow properties that are non-ideal, it is necessary to formulate them with suitable excipients for encapsulation or tableting. The final powder mix, or granule, may require 40–70% of excipients to enable it to be filled successfully. Addition of the contribution made by the inactive counter-ion to that of the excipients may result in a very low percentage of active ingredient in the final mixture. This often creates a powder volume that is too great, even after granulation, to fill successfully into even the largest acceptable size of capsule shell. It may mean that the unit dose is more than one tablet or capsule, a situation that does not aid patient compliance.

Other problems that are frequently created, or exacerbated, by salt formation are an increased tendency for the existence or formation of hydrates and polymorphs. Hydrates may be produced slowly on storage in formulations by interaction with atmospheric water, water bound to excipients such as lactose monohydrate, or the water in capsule shells (gelatine capsule shells contain ca. 12% (*w/w*) loosely bound water) *etc.*

4. Recent Case Histories

To demonstrate how the decision-making process works in practice, three recent examples have been chosen from the many that have been studied over the last five years. These exemplify some of the principles involved.

183
181

Use and Examples Bromides are frequently obtained from quaternization of *tert*-amines by means of CH_3Br : ambatonium, bibenzonium, homatropine methylbromide, elidinium, clybenaztropine, fenpiverinium, glycopyrronium, octatropine methylbromide, oxitefium, oxypyrronium, pinaverium, pipenzolate, pirfenium, propantheline, propyromazine, rocuronium, tropenziline, xenitropium.

Hydrobromides: butoripine, citalepram, dextranschorphan, fenoterol, galantamine, rimluterol, scopolamine (= hyoscine), tiglofidine; Li.

Remarks In the past, bromides have been used as sedative.

Hydrochloric Acid

HCl , M_r 36.46

Estimations: ~ -6.1 to -3 (A) (25°C).

Colorless gas, hygroscopic and corrosive.

Aq. solutions: $\sim 38\%$ (fuming); 20.22% (constant boiling azeotrope, b.p. 108.58°C).

Acid: LD_{50} : mouse i.p., 40 mg/kg; rabbit oral, 900 mg/kg.

Sodium salt: 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.

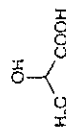
Note: 'Hyclate' is a contracted term used for the *hydrochloride hemihydrate* of doxycycline.

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



$\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_3$, M_r 90.08

3.86 (A) (25°C)

(+)-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
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 lactoylactic and higher polymeric 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-% lactoylactic acid; an 88 wt-% solution contains ca. 60% free lactic

Remington 2

FARMACIA

17ª edición



JUNÍN 831 - BUENOS AIRES
BOGOTÁ - CARACAS - MADRID - MÉXICO - SANTIAGO DE CHILE - SÃO PAULO

Título del original en inglés:
REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCE, 17th ed.
© 1985. The Pharmaceutical College of Pharmacy and Science.
Publicado en el 197ª aniversario de impresión por:
Black Publishing Company - Latón - Pennsylvania

1ª edición: 1896 5ª edición: 1937 9ª edición: 1948 13ª edición: 1965
2ª edición: 1899 6ª edición: 1941 10ª edición: 1951 14ª edición: 1970
3ª edición: 1907 7ª edición: 1950 11ª edición: 1956 15ª edición: 1975
4ª edición: 1925 8ª edición: 1946 12ª edición: 1961 16ª edición: 1980

Traducción de:
EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA S.A.
decretada por el
Dr. MARIO ARNALDO MARINO
y la Dra. LUCIA BARCELONA DE GUERRERO
Supervisada por:
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.

El uso de partes del texto de USP XX, NF XV y el USP Dictionary of Drug Names se hace con autorización de la
Comisión USP.
La Compañía no se hace responsable por ninguna otra instancia ni por ninguna declaración falsa o incorrecta que pueda derivarse del
uso de las partes del texto original, como tampoco de la reproducción o traducción de la publicación de un suplemento.

Nota: Este texto no constituye el equivalente o el sustituto de la Unión Soviética (USP) y/o de la Unión Soviética (URSS).
Este texto es considerado como tal. En caso de que surja alguna discrepancia o discrepancia entre los contenidos de esta edición de la
USP o de la NF sobre fuerza, calidad, pureza, empaque o cualquier otro aspecto, prevalecerá el contenido
y el propósito de las disposiciones oficiales.

ISBN 950-06-1345-1 (Tomo I)
950-06-1346-X (Tomo II)
950-06-5019-3 (Otra completa)

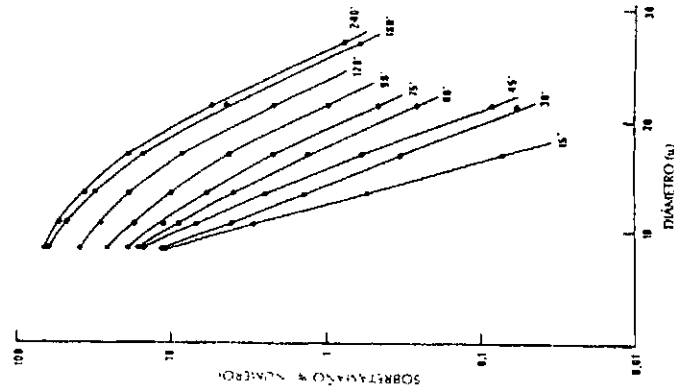
IMPRESO EN LA ARGENTINA

Hecho el depósito que dispone la ley 11.721.
Todos los derechos reservados.
Este libro o cualquiera de sus partes
no podrán ser reproducidos ni archivados en sistemas recuperables,
ni transmitidos en ninguna forma o por ningún medio,
ya sean mecánicos o electrónicos, fotográficos,
reproducciones o cualquier otro, sin el permiso previo
de Editorial Médica Panamericana S.A.

© 1987 EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA S.A.
Junín 831, 1º 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

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



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

Conociendo el efecto de partición y la constante de disociación se puede estimar el sitio de absorción de una nueva entidad química. Presumiendo que en el estómago el pH es 1 a 3 y en el intestino delgado 5 a 8, en la mayoría de los casos las drogas ácidas (pK_a 3) se absorben 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 fisiológico, aunque siempre despliegan una buena biodisponibilidad a pesar de eso.

Polimorfismo

El polimorfismo es una fase cristalina sólida de un compuesto dado que se dice 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 esto 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 autómeros, aunque sean interconvertibles y lo hagan en forma reversible, no se los puede denominar polimorfos, si bien pueden comportarse de manera considerablemente 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 geométricos 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 intermedias entre las de los isómeros puros. Es indudable que algunos casos publicados de polimorfismo son isomerismos dinámicos porque los dos se comportan de manera muy similar.

Polimorfismo es la capacidad de cualquier elemen-

un
en
en

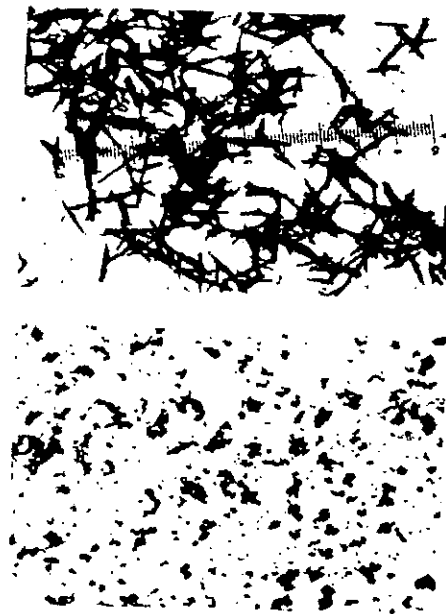


Fig. 76-4. Micrografía del cambio de tamaño de los cristales en una suspensión de la forma I de una droga experimental

FORMA I
SUSPENSIÓN INICIAL

FORMA I
SUSPENSIÓN A LAS 6 HORAS

Fig. 76-4. Micrografía del cambio de tamaño de los cristales 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 tienen una estructura y propiedades tan distintas como los cristales de los 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 tendría que 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 reseñas sobre el tema del polimorfismo. Además en la bibliografía aparecen muchas indicaciones de la importancia del polimorfismo en productos farmacéuticos. Los trabajos de Kuhnert, Brodtkorb y col., con esteroides, barbitúricos, y antihistamínicos representan el estudio más intenso que se ha hecho sobre polimorfismo y drogas. En Inglaterra, Mesley y col., valiéndose de la espectroscopia infrarroja, describen el polimorfismo de esteroides, barbitúricos y sulfonamidas. Los estudios de preformulación suelen incluir algunos trabajos para determinar la presencia de polimorfos en drogas nuevas a las cuales se prepara para hacer investigaciones preliminares, en animales de experimenta-

ción, entre los parámetros que se investigan como rutina figura la cantidad de polimorfos que existen, el grado relativo de estabilidad de los diversos polimorfos, la presencia de un estado vítreo, la estabilidad de formas metastables, las gamas de estabilidad térmica de cada polimorfo, solubilidad, método de preparación de cada forma, efecto de la microestructura o labilidad e interacción con los componentes de la formulación.

El cometido inicial del preformulador es determinar si la droga que está evaluando existe en más de una forma cristalina. Por lo general para producir la cristalización de una forma metastable se siguen los siguientes procedimientos:

- 1) Fíndase por cualquier una pequeña cantidad del compuesto en un polimorfo y obsérvese la volatilización entre polares cruzadas. Si luego de la congelación espumosa se produce una transformación espumosa si se puede inducir ésta mediante sembrado o raspado, es probable que existan por lo menos dos formas polimórficas del compuesto. Es general prevenir la nucleación de la forma estable induciendo un superenfriamiento. El superenfriamiento puede acompañarse con una muestra pequeña, manteniendo el líquido unos 30 segundos, unos 10° por encima del punto de fusión, dejando cuidadosamente el compuesto de lado sin sacudidas, flujos, antes de observarlo y mediante enfriamiento rápido del compuesto.
- 2) Calentarse una muestra del compuesto sobre una placa

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 dársele equivocados.

Microscopía. Para identificar polímeros se usa la microscopía óptica. En su resaca sobre cristalográfica, bien lo muestra esta aplicación. Los cristales existen en formas geométricas y anisotrópicas. En presencia de cristales isotrópicos la velocidad de la luz es la misma en todas direcciones, en caso que los cristales anisotrópicos tienen dos o tres velocidades luminosas o índices de refracción. Este método requiere los servicios de un cristalógrafo experto.

Métodos de enfriamiento. El método más utilizado para polímeros es el enfriamiento rápido. El método más utilizado para polímeros es el enfriamiento rápido. El método más utilizado para polímeros es el enfriamiento rápido. El método más utilizado para polímeros es el enfriamiento rápido.

Los efectos de enfriamiento en la presencia de más de una

del compuesto. Antes de ser suspendido. Tomase la precaución de mantener la temperatura ambiente se realiza este paso. Ensayese el material aducido con una muestra original utilizando el procedimiento que se detalla en el original. Revisese el compuesto a partir de la solución 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 polímero distinto, tiene que tener lugar una transformación de fase en la solución.

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

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 adaptando una combinación de métodos se puede aislar e identificar cada modificación de cristales. A los efectos de confirmar la presencia de más de una

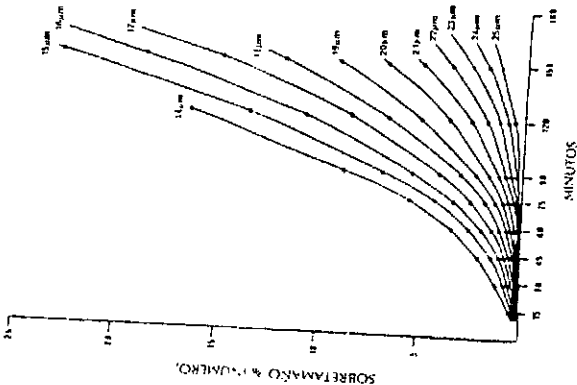


Fig. 74-5. Cambios en el momento de aparición de la forma I de una droga experimental en suspensión en función del tiempo, para una suspensión acuosa de la forma I de una droga experimental.

efectuar y observar si ocurre una transformación sólida durante el calentamiento. e) Se induce una pequeña cantidad del compuesto y se induce una transformación entre el calentamiento y la muestra original. Si ambos en una gota de solución aumentan de uno de ellos. Si los dos son polimorfos, el más estable será más insoluble y habrá de crecer a expensas de la cantidad de disolvente manteniendo cerca del punto de fusión.

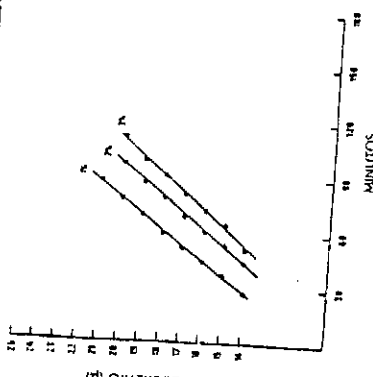


Fig. 74-6. Velocidad del crecimiento de la forma I de una droga experimental en suspensión acuosa.

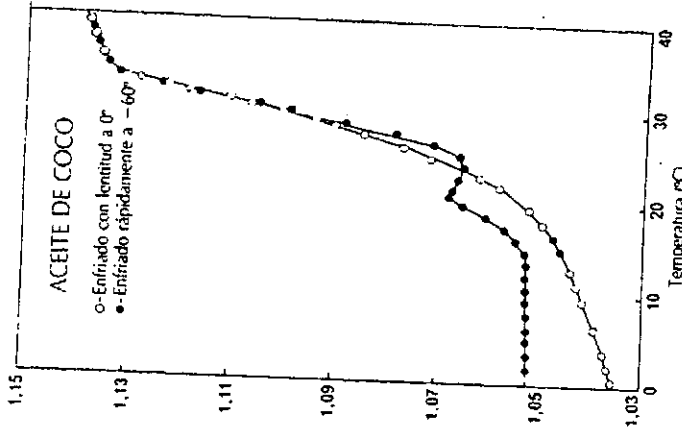


Fig. 74-7. Curvas dilatométricas, aceite de coco (cocos) enfriado con lentitud y con rapidez.

Los polímeros pueden clasificarse en dos tipos: 1) **isotrópicos**, en que una forma polimérica puede convertirse de manera reversible en la otra modificación de la temperatura o la presión, como el azufre, y 2) **anisotrópicos**, en que una forma polimérica es estable a todas las temperaturas y presiones, como los cristales de glicerol. A una temperatura y presión dadas solo una forma polimérica es termodinámicamente estable, pero pueden existir otras formas metaestables en las mismas condiciones. Estas formas metaestables habrán de pasar a las formas de referencia estable con el correr del tiempo. La primera indicación de la importancia de una transformación polimérica en un sistema (termodinámico) se nota con la observación. La dirección de la absorción de la luz en la suspensión en suspensión ocurre una reversión de la forma metaestable a otra cristalina más estable, de modo que se absorba más.

Habiéndose determinado que una draga vivaz 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 los en los 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 resaca diferencial, análisis con rayos X y análisis infrarrojo para establecer la presencia de polímeros 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 las polímeros se deben preparar en condiciones para determinar si las propiedades difieren o no lo suficiente como para alterar su comportamiento farmacológico o fisiológico.

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

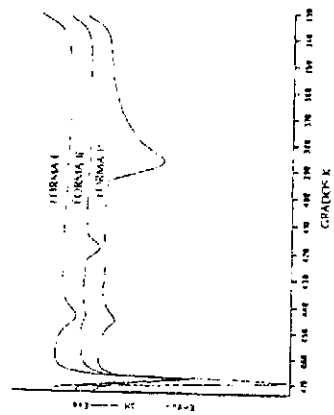
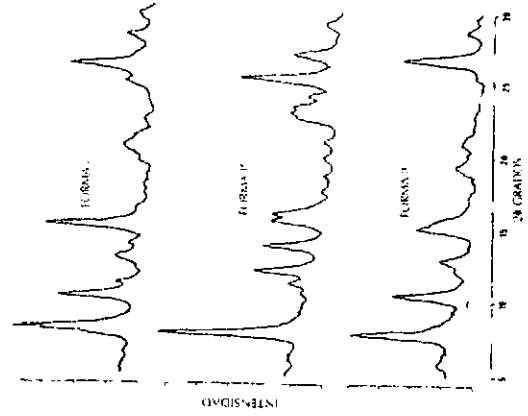


Fig. 76-8. Termogramas para las formas I, II y III de SK&F 4097

Fig. 76-9. Difractogramas de rayos X de las formas I, II y III de SK&F 4097



disolventes discriminativos. La figura 76-11 ilustra los datos de disolución para dos polímeros de un derivado del indol que tienen 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 se está disolviendo y se la suele escribir así.

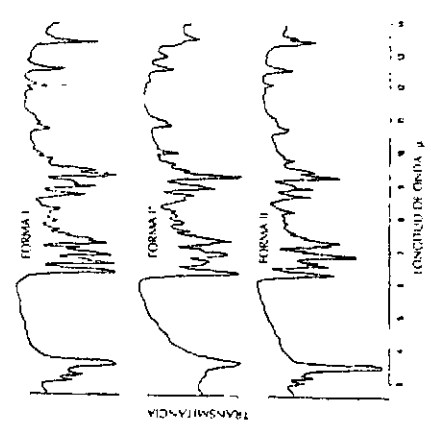


Fig. 76-10. Espectros infrarrojos de las formas I, II y III de SK&F 4097

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

Temperatura, °C	Entalpía de fusión, cal/g	Entropía de fusión, cal/g°C	ΔG°, cal/g
0	1.2	0.01	1.2
10	1.2	0.01	1.2
20	1.2	0.01	1.2
30	1.2	0.01	1.2
40	1.2	0.01	1.2
50	1.2	0.01	1.2
60	1.2	0.01	1.2
70	1.2	0.01	1.2
80	1.2	0.01	1.2
90	1.2	0.01	1.2
100	1.2	0.01	1.2
110	1.2	0.01	1.2
120	1.2	0.01	1.2
130	1.2	0.01	1.2
140	1.2	0.01	1.2
150	1.2	0.01	1.2
160	1.2	0.01	1.2
170	1.2	0.01	1.2
180	1.2	0.01	1.2
190	1.2	0.01	1.2
200	1.2	0.01	1.2

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, A el espesor de la capa de difusión y C_s y C_∞ las concentraciones del soluto a saturación y en el momento t , respectivamente. La ecuación se reduce a

$$\frac{dC_s}{dt} = \frac{AD}{Vh} (C_\infty - C_s)$$

para las condiciones experimentales donde $C_s \gg C_\infty$. Siendo D una propiedad de la mezcla 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 diversas formas polimórficas. Entonces la velocidad de disolución es directamente proporcional a C_s 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 polimorfos del palmitato de clorometileno. 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 alteradas en la transición de la forma metastable a la 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 rectilínea permite calcular los valores de solubilidad para las diversas formas y también aproximar, mediante extrapolación, las temperaturas de transición para las diversas formas. Esos valores se consiguen en el cuadro 76-1.

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

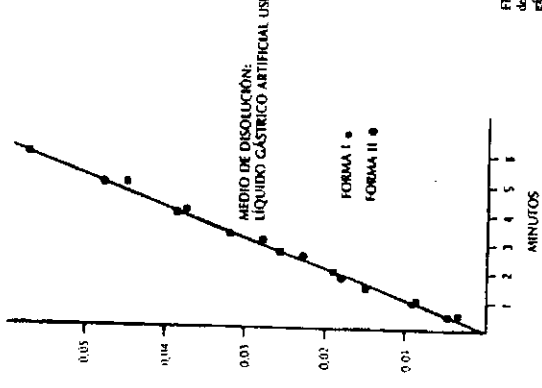


Fig. 76-11. Comportamiento de disolución de las formas I y II de SK&F 30097 en líquido gástrico artificial.

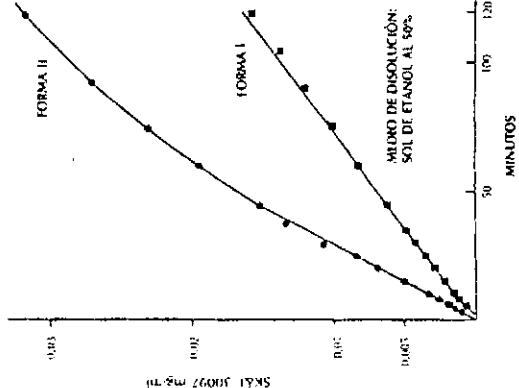


Fig. 76-12. Comportamiento de disolución de las formas I y II de SK&F 30097 en solución de etanol al 90%.

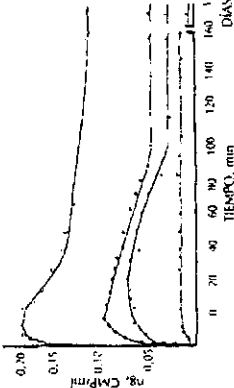


Fig. 76-13. Curvas de disolución del polímero C de palmitato de clorometileno en alcohol isopropílico a 15°C y 30°C.

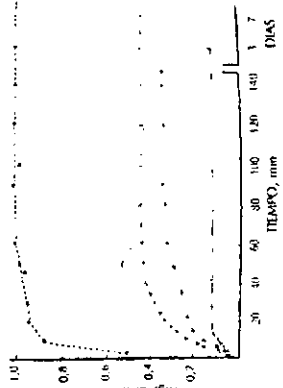


Fig. 76-14. Curvas de disolución de los polímeros A y B de palmitato de clorometileno en alcohol isopropílico a 15°C y 30°C.

$$\Delta G_i = RT \ln \frac{C_i}{C_s} \text{ Polímero A}$$

$$\Delta G_i = RT \ln \frac{C_i}{C_s} \text{ Polímero B}$$

Esta ecuación relaciona a la solubilidad C_s 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 polímeros. También se pueden determinar los cambios de entalpía para las diversas transiciones resolviendo el calor de solución obtenidos para la forma estable del correspondiente a la forma metestable. Además, a cualquier temperatura en particular T , la entropía para la transición de polímeros 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 preformulador 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 estabilidad.

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 de cristales en las suspensiones, con la consiguiente falta de uniformidad, mal aspecto, mala biodisponibilidad, transformaciones que ocurren durante la molienda o granulaciones que alteran las características físicas y biológicas, respectivamente, la farmacológica madureza y mala estabilidad química, son problemas típicos que se piden de manifiesto después.

Solubilidad

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

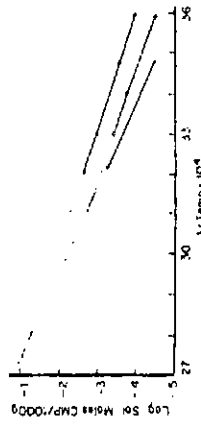


Fig. 76-15. Diagrama tipo van't Hoff para los polímeros A, B y C de palmitato de cloranfenicol. Clave: Polímero A - B - - - y C - - - -.

de solubilidad, en especial en sistemas acuosos, por que deben poseer alguna solubilidad limitada en medios acuosos para suscitara 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 biodisponibilidad 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 puede 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 enfoque 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.

$$\text{Ácido débil} \quad S_t = K_s \left(1 + \frac{K_a}{[H^+]} \right)$$

$$\text{Base débil} \quad S_t = K_s \left(1 + \frac{[H^+]}{K_a} \right)$$

Existen muchas drogas que no se disuelven aunque se ajuste el pH. Las drogas que son ácidas 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-