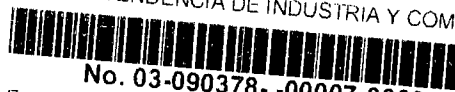


Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-090378- -00007-0000

Fecha: 2010-04-22 16:30:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 34

Re: Expediente No. 03.090.378

Solicitud de patente de invención titulada:

“SAL TARTRATO DE 5,8,14-
TRIAZATETRACICLO[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]HEXADECA-2(11),3,5,7,9-PENTAENO Y
COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE LAS MISMA.”

Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC.

Ntra. Ref. P2003/000129

RECURSO DE REPOSICIÓN

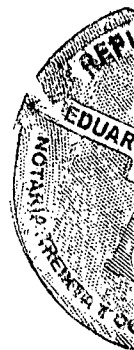
CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, por medio del presente escrito, y dentro del término legal previsto por el artículo 51 del Código Contencioso Administrativo, me permito interponer RECURSO DE REPOSICIÓN en contra de la Resolución No. 14580, notificada por edicto desfijado el 15 de abril de 2010.

1. ANTECEDENTES

La presente solicitud contiene un Capítulo Reivindicatorio con 13 reivindicaciones que fue radicado el 11 de octubre de 2007, en respuesta al único estudio de fondo expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio (SIC) el 22 de junio de 2007. Según la Resolución No. 14580, dicho capítulo reivindicatorio no cumple el requisito de nivel inventivo.

2. OBJETO DEL RECURSO

Que se revoque la Resolución recurrida y, en su lugar, se conceda el privilegio de patente de invención para las reivindicaciones pendientes de la presente solicitud, o en su defecto aquellas reivindicaciones que cumplan con los requisitos de patentabilidad.



214
2

3. FUNDAMENTO DEL RECURSO

Con referencia a los argumentos presentados por la SIC para desvirtuar el nivel inventivo de la presente solicitud de patente, respetuosamente difiero del análisis expuesto, y procedo a dar respuesta a cada uno de dichos argumentos, exponiendo las motivaciones técnicas que desvirtúan la posición de ese Despacho.

3.1 a- La SIC insiste en que las patentes EP 1078637(D1), WO 99/35131(D2), y los libros de texto Farmacia Remington (D3) y Farmacotecnia teórica y práctica (D4), afectan el nivel inventivo de la presente invención.

i) La SIC argumenta que los documentos D1 y D2 revelan el compuesto 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno y sus sales farmacéuticamente aceptables, enseñando que la sal clorhidrato se recristaliza desde una mezcla metanol/agua.

Adicionalmente, la SIC argumenta que los libros de texto D3 y D4 enseñan que el polimorfismo es un fenómeno común y que es obligación durante los estudios de preformulación estudiar la existencia de posibles polimorfos de una sustancia particular.

La SIC concluye que el objeto de la presente invención resultaría obvio para cualquier persona medianamente versada en la materia, puesto que el estado de la técnica enseñó previamente la tendencia a cristalizar del compuesto de interés. Adicionalmente, el Examinador argumenta que las propiedades de la presente invención no son inesperadas, puesto que toda persona versada en la materia sabe que los polimorfos presentan diferentes propiedades, tal como lo enseñan D3 y D4, y además su evaluación es una fase obligatoria durante el desarrollo de nuevos productos.

ii) En respuesta a mis argumentos presentados en réplica al único examen de fondo, la SIC señala que:

- si bien D1 y D2 no revelan expresamente la sal L-tartrato del compuesto 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno, D1 y D2 revelan el compuesto de interés y mencionan la posibilidad de que éste forme sales con ácidos farmacéuticamente aceptables. Así, una persona medianamente versada en formulación farmacéutica, estando al tanto que el tartrato es una sal farmacéuticamente aceptable, procedería a obtenerla con base en sus conocimientos;
- D3 y D4 enseñan principios de preformulación y métodos rutinarios para la búsqueda de polimorfos (cristalización y XRD);



3

- la persona medianamente versada en la materia con conocimiento que el compuesto de la presente invención forma sales y cristaliza a partir de una mezcla de metanol/etanol (D1 y D2) habría aplicado técnicas comunes como las descritas en D3 y D4 para obtener las sales polimórficas reivindicadas;
- la evaluación de la patentabilidad fue efectuada siguiendo la aproximación problema-solución, la cual demostró que el problema de proporcionar sales alternativas para el compuesto de interés ya había sido resuelto en el estado del arte;
- producir la forma cristalina de la presente invención no representa ningún esfuerzo inventivo;
- las propiedades de la materia reivindicada no son inesperadas puesto que, una persona medianamente versada en la materia sabe que los polimorfos presentan características fisicoquímicas diferentes;
- finalmente, la SIC señala que las patentes extranjeras no influyen en sus decisiones acerca de la patentabilidad de las invenciones en Colombia.

b- i) En primer lugar, respecto a las Reivindicaciones 1-2 y su relación con el arte previo citado, debo señalar que el solicitante reconoce la existencia de los documentos D1 y D2 como arte previo relacionado, a tal punto, que el Capítulo Descriptivo cita la patente D2 como arte previo relevante. Sin embargo, dichos documentos tienen objetivos claramente diferentes al de la presente invención.

[D1 se refiere particularmente a composiciones para el tratamiento de la dependencia a la nicotina que pueden incluir el agonista parcial del receptor de nicotina 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno o sus sales farmacéuticamente aceptables, eventualmente en combinación con fármacos adicionales. Sin embargo, **D1 no contiene mención alguna acerca de la sal L-tartrato de este compuesto o sus polimorfos.**]

D2 por su parte, se refiere de manera general a sales del compuesto de interés. Sin embargo, D2 no revela o siquiera sugiere la sal tartrato en este documento. De hecho, la única referencia específica a sales del compuesto de interés en esta anterioridad es a la sal clorhidrato del Ejemplo 26. **Nada en D2 sugiere que la sal L-tartrato de este compuesto es susceptible de cristalizar en las formas polimórficas de la presente solicitud.**

En cuanto a las referencias generales y teóricas [D3 y D4, debo señalar que existe una total falta de motivación en ellos para desarrollar específicamente la sal L-tartrato reivindicada.] De hecho, como lo manifiesta el Doctor George J. Quallich en su declaración juramentada adjunta al

presente memorial, el Documento Remington Pharmacy (D3) presenta en la tabla 38-2 un total de 594 ejemplos de moléculas comercializadas entre 1983-1996, la forma predominante en la que se encuentran dichas moléculas es la forma base libre, es decir, el 65% de las moléculas allí reveladas no se encuentran en forma de sal. Adicionalmente, entre las sales la sal clorhidrato es la más frecuente (17%). Por el contrario, sólo una de 594 moléculas se encuentra en la forma de sal tartrato. Es decir, D3 de ninguna manera proporciona una sugerencia que conlleve de manera automática o sistemática al empleo de la sal tartrato en el desarrollo de formas comerciales. En conclusión, no existe ninguna motivación en D3 para desarrollar específicamente la sal tartrato del compuesto de interés.

Adicionalmente, a partir de los documentos D1 a D4, una persona medianamente versada en la materia no podría esperar que la sal tartrato del compuesto de interés sería altamente adecuada para uso farmacéutico, dada su baja higroscopicidad, su alta solubilidad y alto punto de fusión. Los siguientes datos muestran la higroscopicidad de la sal tartrato forma B anhidra versus la sal clorhidrato a una humedad relativa del 90%.

Cantidad de agua absorbida a 90%HR	
SAL L- TARTRATO	Sal Clorhidrato
< 0.5%	64%

La baja higroscopicidad de la sal L-tartrato en comparación con la alta higroscopicidad de la sal clorhidrato es completamente inesperada.

En conclusión, las anterioridades D1 a D4 no se relacionan específicamente con la materia reclamada en las Reivindicaciones 1-2, es decir, la sal tartrato de la Reivindicación 1 (o la L-tartrato de la Reivindicación 2), del compuesto 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno. Por lo tanto, las Reivindicaciones 1 y 2 son novedosas e inventivas respecto al estado de la técnica.

ii) De otra parte, y en relación con las Reivindicaciones 2-12 que reclaman formas polimórficas específicas de la sal tartrato de las Reivindicaciones 1 y 2, me permito señalar nuevamente:

- D1-D2 en ningún momento anticipan o siquiera sugieren la posibilidad del desarrollo de nuevas formas sólidas de la sal tartrato del compuesto 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno, que presentan los patrones de DRX característicos incluidos en las reivindicaciones;

- a partir de D1 a D4 no podrían predecirse o esperarse con una expectativa razonable de éxito, las propiedades mejoradas de las formas cristalinas reivindicadas;
- es imposible para una persona medianamente versada en la materia predecir con certeza alguna que una nueva forma cristalina, como las reclamada y caracterizada en el capítulo reivindicatorio, pueda siquiera existir y que se pueda obtener de manera reproducible a escala industrial;
- D1 a D4 no motivan a la obtención de la sal tartrato reivindicada, ni de sus cristales reivindicados, puesto que D1 y D2 ya revelaban sales efectivas del compuesto de interés, por lo que no existía ninguna necesidad de desarrollar formas adicionales;
- nada en el arte previo sugiere que la sal L-tartrato puede existir en tres formas polimórficas (reivindicadas en la presente solicitud): dos formas anhidras (Formas A y B) y una forma hidratada (Forma C);
- no hay indicación alguna en el arte previo citado por la SIC que sugiera específicamente que la Forma C sería relativamente estable bajo condiciones ambientales y que la forma A es el polimorfo cinético de esta sal, que bajo condiciones convenientes se convierte en la Forma B termodinámicamente favorable;
- una persona medianamente versada en la materia no hubiera podido predecir que la Forma C mantiene su agua de hidratación (un equivalente de agua) bajo condiciones de vacío a temperaturas moderadas por al menos un día (24h en una estufa de vacío a 45°C), que eventualmente con el transcurso del tiempo (48h) pierde agua convirtiéndose en la Forma B. Esto es, el arte previo no proporciona indicación acerca que la forma B es el polimorfo más estable a baja humedad de la sal L-tartrato del compuesto de interés. Nada en el arte previo sugiere que la Forma B sería la más estable y la más apropiada para uso farmacéutico;
- las propiedades ventajosas de las formas anteriormente reivindicadas no podrían predecirse a partir de ningún de los documentos D1 a D4, separadamente o en combinación.

iii) Adjunto copia de la declaración juramentada del Dr. George G. Quallich, PhD, preparada específicamente en respuesta a la resolución aquí recurrida, en donde, como persona experta en el tema afirma que las sales anhidras e hidratadas del 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno de la presente invención, son significativamente y sorprendentemente menos higroscópicas que la sal clorhídrica

correspondiente. Específicamente, la Forma B de la sal L-tartrato de la presente invención y el monohidrato de la misma adsorbe menos del 0.5% de agua por peso bajo condiciones de 90% de humedad, mientras que la sal clorhídrica gana el 64% en peso de agua.

Lo anterior reafirma la declaración del Dr. Peter R. Rose (correspondiente al trámite de la patente norteamericana equivalente No. US 6.890.927 y allegada en respuesta al primer y único examen de fondo de esta solicitud).¹

Como lo entendería cualquier persona medianamente versada en la materia, esta diferencia en higroscopicidad es de suma importancia por diversa razones, como por ejemplo para el desarrollo de productos farmacéuticos, ya que garantiza de manera reproducible la actividad del fármaco (pues no hay cambios en la actividad derivada de cambios físicos, deterioro o degradación) y facilita una dosificación precisa en formas farmacéuticas sólidas (pues el flujo durante procesos de fabricación es constante).

iv) Debo resaltar nuevamente que la presente solicitud de patente representa la sal comercialmente útil de un nuevo medicamento para el tratamiento de la adicción al tabaco, que ha sido aprobado al menos en 46 países. Claramente, esta invención proporciona las ventajas necesarias para constituir esta forma comercial útil y por lo tanto merece la obtención del privilegio de patente solicitado.

Así, queda completamente demostrado que la sal tartrato y sus formas cristalinas reclamadas en la presente invención presentan ventajas significativas sobre las demás sales del compuesto de interés conocidas en el estado de la técnica. Así las cosas y teniendo en cuenta las disposiciones del Tribunal Andino de Justicia, que establece que resultados y mejoras sorprendentes constituyen indicios de no obviedad, y que el Manual Andino de Patentes indica que las propiedades ventajosas constituyen indicios aceptables de nivel inventivo², la sal L-tartrato y sus sales cristalinas reclamadas en el Capítulo Reivindicatorio, gozan de nivel inventivo frente a los antecedentes citados por el Examinador.

En el análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente de invención no es aceptable hacer referencia a elementos aislados del estado de la técnica, como si de armar una colcha de retazos se tratara. Si ese fuese el criterio de nivel inventivo nada sería patentable, como lo ha reconocido

¹ Declaración del Dr. Peter R. Rose, presentada a la Oficina de Patentes de los Estados Unidos bajo la norma 37 CFR §1.132.

² Manual Andino de Patentes. OMPI, EPO, Secretaría de la Comunidad Andina. 2004. ISBN9978-43-855-6. Sección 4.6.1.

el Tribunal Andino de Justicia, nada se inventa de la nada.³ En este caso, el hecho que pudiera existir eventualmente una mínima motivación general para llevar a cabo trabajo experimental para determinar si hay otras formas físicas (sal y formas cristalinas), no hace el resultado positivo obtenido (es decir la invención) obvio o evidente; si así fuera, el trabajo experimental sería innecesario. **El que sea obvio intentar, no necesariamente hace obvia la invención.**

Adicionalmente, como lo ha determinado el Tribunal Andino de Justicia, “lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo “que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad”. Lo evidente consiste en la “certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar, cierto, claro, patente y sin la menor duda”. Continúa el Tribunal diciendo que “una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no es consecuencia clara y directa de dicho estado.”⁴

Así las cosas, durante el análisis de una solicitud de patente, el Despacho debe poder citar anterioridades que específicamente motiven a una persona versada en el arte a combinar los elementos del estado de la técnica y a intentar las opciones específicas para llegar a la solución inventiva reclamada. No es suficiente alegar que la persona versada podría llegar a la invención, puesto que, como se ha dicho, este criterio desdibujaría por completo el sistema de patentes, elevando el requisito de nivel inventivo a tal punto que nada sería patentable e indicaría que en todos los casos no hubo creatividad inventiva en el desarrollo de nuevas invenciones, porque éstas siempre serían vistas cómo logros apuntados por el estado de la técnica.

3.2. Según lo anterior, en relación con la posición de la SIC frente a la protección de formas alternativas de moléculas conocidas en el arte, resulta importante señalar que aún cuando teóricamente las sales de algunos compuestos puedan predecirse con base en los valores de pK_a de los reactivos, las propiedades de la sal obtenida o su estabilidad no son predecibles; asimismo, su cristalización no es un fenómeno predecible. Es decir, por el simple hecho que la sal clorhidrato del compuesto de interés sea conocida, no puede preverse que la sal tartrato formaría materiales cristalinos, e incluso si esto fuera posible, tampoco existe ninguna indicación en el arte previo que sugiera la existencia específica de las formas cristalinas reivindicadas, ni el modo de obtenerlas.

³ Proceso 21-IP-2000, página 8, línea 8.

⁴ Proceso 10-IP-2009, página 12, párrafos 5 y 6.

La SIC parece argumentar que las formas cristalinas son obvias, dado que los métodos de cristalización son conocidos y rutinarios. Sin embargo, esto resulta similar a argumentar que los compuestos nuevos son obvios, porque las etapas de síntesis empleadas para obtenerlos son conocidas. Llamo respetuosamente la atención del Examinador al hecho que esta lógica aplicaría únicamente si el objeto de la invención se limita a un procedimiento para la obtención de formas cristalinas en general, caracterizado por la aplicación de métodos de cristalización conocidos, más no al presente caso, en el que se reclama una nueva forma impredecible del compuesto, como es una nueva sal en sus formas cristalinas particulares.

La SIC también argumenta que la solución al problema objetivo de la presente invención ya había sido propuesto por D3 y D4. Es decir, que la sal tartrato de la presente invención soluciona el mismo problema que las sales conocidas en el estado del arte. La SIC parece desatender los hechos relacionados con la sal y sus especies cristalinas de la presente invención, que solucionan justamente muchos problemas asociados con la forma clorhidrato conocida (ver punto 3.1 arriba); problemas que por lo demás, no son tratados en el arte previo citado antes del desarrollo de la presente invención. Así pues, solamente hasta que el inventor identificó dichos problemas, surgió la necesidad de desarrollar otra forma cristalina nueva e inventiva del compuesto de interés (no antes, como lo sugiere la SIC). Por esta razón, resulta equivocado afirmar que la presente invención no soluciona problemas que hubieran sido resueltos por D1-D4.

Aún cuando la SIC argumente que el desarrollo de nuevas sales cristalinas de un compuesto resulta derivado del estado del arte, debe recordarse que la SIC precisamente tiene la carga de la prueba para demostrar por qué la materia reivindicada, que es impredecible y que supera problemas persistentes en el estado de la técnica, no presenta altura inventiva. En el presente caso, la SIC se basa en suposiciones meramente teóricas y falla en demostrar con datos concretos cómo una persona medianamente versada en la materia hubiera seleccionado desarrollar específicamente la sal tartrato del compuesto y no cualquier otra derivada los ácidos comúnmente empleados en el campo farmacéutico.

Según la aproximación la SIC, es claro que después de desarrollar una sal cristalina con las propiedades deseadas, la misma resulta obvia después de preparada. Sin embargo, esto es producto de un análisis en retrospectiva o tipo "hindsight" pues, en el presente caso, antes que la invención fuera desarrollada, el arte previo existente no se enfocaba en la solución de los problemas asociados a la obtención de una forma sólida con las propiedades de la presente invención (baja higroscopicidad).

A

Con el fin de ilustrar el alcance e interpretación que ha debido aplicar el Examinador al criterio de nivel inventivo, vale la pena observar las disposiciones relacionadas que se encuentran en el Manual Andino de Patentes⁵:

“La cuestión para el examinador es si la invención reivindicada es o no evidente para un técnico en la materia. La existencia o la falta de cualquier ventaja técnica no es un criterio absoluto para reconocer o no un nivel inventivo. El examinador no debe determinar qué cantidad de nivel inventivo existe. El nivel inventivo existe o no, no hay respuestas intermedias (mi subrayado)”⁶

“El Examinador no debe basarse en apreciaciones personales; toda objeción respecto a la falta de nivel inventivo de una invención debe probarse a partir del estado de la técnica” (mi subrayado).

“Para juzgar si la invención definida por las Reivindicaciones realmente se deriva de manera evidente del estado de la técnica hay que determinar si carece de nivel inventivo cuando se consideran las diferencias entre ésta y el estado de la técnica más cercano. El Examinador tiene la carga de probar que la invención carece de nivel inventivo y no solo limitarse a establecer las diferencias entre la solicitud y dicho estado de la técnica”⁷ (mi subrayado).

“En resumen el Examinador debe plantearse las siguientes preguntas:

- ¿estaba un técnico con conocimientos medios en la materia en condiciones de plantearse el problema?
- ¿de resolverlo en la forma que se reivindica?;
- ¿de prever el resultado?

Si la respuesta es afirmativa en los tres casos, no hay nivel inventivo”⁸. (mi subrayado)

El análisis de nivel inventivo no puede estar basado en si es o no posible obtener la invención reclamada, pues claramente era posible, toda vez que la sal reivindicada y sus formas cristalinas reivindicadas existen. Esta aproximación conllevaría a que ninguna invención sería patentable, volviendo así inoperante el sistema de patentes. De igual manera, el criterio no puede involucrar la cuestión de si las técnicas aplicadas en el desarrollo de la invención son comunes u obvias, si no más bien si la forma cristalina reivindicada podía derivarse de manera evidente del arte previo.

⁵ Manual Andino de Patentes. OMPI, EPO, Secretaría de la Comunidad Andina. 2004. ISBN9978-43-855-6. Sección 10.1

⁶ Ibídem 2.

⁷ Ibídem 2.

⁸ Manual Andino de Patentes. OMPI, EPO, Secretaría de la Comunidad Andina. 2004. ISBN9978-43-855-6. Sección 10.2.1.

222
10

A lo sumo, una persona medianamente versada en la materia encontraría en el arte previo una invitación a emplear herramientas conocidas en la técnica para investigar la existencia de formas cristalinas potenciales que puedan exhibir propiedades mejoradas, sin que esto afecte en ningún momento el nivel inventivo de la sal reivindicada y sus formas cristalinas.

El hecho de implementar herramientas conocidas en el estado de la técnica no desvirtúa automáticamente el nivel inventivo de una invención. El Examinador parece desatender la jurisprudencia establecida por el Tribunal Andino de Justicia, que con relación al nivel inventivo en el área de los inventos químicos y biotecnológicos ha manifestado que frecuentemente “...**aplicando procedimientos conocidos** pueden obtenerse resultados inesperados para una persona normalmente versada en la materia...”, pero que “...por ello, el juicio del nivel inventivo no puede ser elaborado con criterios generales, sino que dependerá de las especiales circunstancias de cada caso.”⁹

3.3. i) El carácter no obvio y no evidente de un polimorfo en particular y de la sal cristalina de la presente invención yace en el hecho de que es imposible para una persona medianamente versada en el arte, determinar, *a priori*, la existencia de polimorfos específicos para un compuesto dado; es decir: (i) no es posible predecir si una forma cristalina específica existe para un compuesto determinado; (ii) no es posible saber, a priori, si una forma cristalina específica existe hasta que no se haga el trabajo experimental que conduzca a la obtención de dicho cristal; (iii) no es posible predecir el acercamiento experimental para obtener un cristal de manera eficiente ya que su producción depende de múltiples factores como son la temperatura, la agitación, la velocidad de enfriamiento, la naturaleza del disolvente, la cantidad de disolvente, la pureza del disolvente, etc.; (iv) si el cristal llega a producirse eficientemente, no es posible predecir sus parámetros fisicoquímicos, como tampoco es posible predecir cuál será por ejemplo su comportamiento en procesos a gran escala. Adicionalmente, quiero anotar que el desconocimiento de las estructuras cristalinas polimórficas específicamente reivindicadas en la presente solicitud constituye innegablemente la evidencia de que se está frente a “estructuras cristalinas inesperadas”, con lo cual cumpliría el requisito de patentabilidad de nivel inventivo. La SIC parece rechazar el principio establecido por el Manual Andino de Patentes que establece que un compuesto tiene nivel inventivo cuando (i) el compuesto tiene estructura inesperada, o (ii) cuando el compuesto exhibe un uso o un efecto sorprendente.¹⁰

ii) Aunque la SIC argumente que el estudio de nivel inventivo fue realizado según la aproximación problema-solución, evidentemente el análisis fue realizado de de manera

⁹ Proceso 105-IP-2000, página 7, líneas 45 a 50.

¹⁰ Manual Andino de Patentes. OMPI, EPO, Secretaría de la Comunidad Andina, 2004. Sección 10.8.1.

225
13

En cuanto a nivel inventivo se refiere, llamo la atención de ese Despacho a la definición de dicho requerimiento realizado por oficinas extranjeras que resultan relevantes en el presente caso. La legislación europaea establece que una invención no es inventiva en tanto que para una persona versada en el arte hubiera sido obvio llegar a algo que caiga dentro de los términos de lo reclamado.¹⁵ La legislación estadounidense dispone que una patente no debe ser otorgada para una invención que aunque resulte novedosa, se base en diferencias que sean obvias para una persona versada en la materia.¹⁶

Así las cosas, deseo subrayar que las 2 legislaciones ejemplificadas anteriormente han otorgado patentes en relación con la invención de la presente solicitud.

Ahora bien, el artículo 18 de la Decisión 466 considera que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.¹⁷ Así entonces, el requisito de nivel inventivo es claramente equivalente entre las legislaciones ejemplificadas anteriormente y la legislación colombiana, por lo que resulta a todas luces inconsecuente e incoherente que en esas jurisdicciones se acepte el carácter inventivo de la invención reivindicada, pero en la colombiana, teniendo la misma definición, no se acepte. Es decir, la pregunta que surge es por qué el Examinador colombiano, revisando los mismos antecedentes del estado de la técnica y las mismas reivindicaciones, llegue a un resultado distinto.

De nuevo, aunque las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, es a la vez cierto que los criterios de patentabilidad en los que deben fundamentarse el análisis de solicitudes de patente, en particular en cuanto al nivel inventivo se refiere, son análogos globalmente, y concesiones en otras jurisdicciones sugieren el cumplimiento de dichos requisitos, ya que claramente, los criterios de evaluación y estudio aplicados para determinar la novedad y nivel inventivo resultan equivalentes a los que la Superintendencia debe emplear, establecidos de manera semejante por

¹⁵ Guidelines for Examination in the EPO, 9.4 Obviousness

Thus the question to consider, in relation to any claim defining the invention, is whether before the filing or priority date valid for that claim, having regard to the art known at the time, it would have been obvious to the person skilled in the art to arrive at something falling within the terms of the claim. If so, the claim is not allowable for lack of inventive step. (http://www.european-patent-office.org/legal/guix/e/c_iv_9_4.htm)

¹⁶ US Patent Laws. TITLE 35 - PART II - CHAPTER 10 > § 103.

(http://www.uspto.gov/web/offices/pac/mpep/documents/appx1_35_U_S_C_103.htm#usc35s103)

Conditions for patentability; non-obvious subject matter. A patent may not be obtained though the invention is not identically disclosed or described as set forth in section 102 of this title, if the differences between the subject matter sought to be patented and the prior art are such that the subject matter as a whole would have been obvious at the time the invention was made to a person having ordinary skill in the art to which said subject matter pertains. Patentability shall not be negated by the manner in which the invention was made.

¹⁷ Artículo 18.- Decisión 486: Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.

las legislaciones de patentes a lo largo del mundo entero. Tan cierto es lo anterior, que además el Manual Andino de Patentes, al comentar el Artículo 46 de la Decisión 486, establece que una oficina nacional competente podrá reconocer los resultados de exámenes de novedad o de patentabilidad efectuados respecto a la solicitud extranjera equivalente, como suficientes para acreditar el cumplimiento de las condiciones de patentabilidad.¹⁸ En el mismo sentido, es importante anotar que el mismo Tribunal Andino de Justicia ha citado a la jurisprudencia de las Cámaras de Apelación de Oficina Europea de Patentes como antecedentes aplicables a la Decisión 486.¹⁹

Así las cosas, solicito respetuosamente a ese despacho pronunciarse claramente sobre los hechos y elementos concluyentes que conducen a la SIC a evaluar el nivel inventivo de una manera diferente a la realizada por ejemplo por las oficinas europea y estadounidense. No se entiende como pueden estas oficinas de manera independiente llegar a la misma conclusión, y la SIC a una exactamente contraria, aunque la legislación que define el requisito de nivel inventivo sea equivalente entre todas estas jurisdicciones.

4. Para terminar, de conformidad con lo establecido en el artículo 59 del Código Contencioso Administrativo, solicito respetuosamente que todos y cada uno de los puntos planteados en el presente recurso sean resueltos de manera individual, completa y motivada, respecto de las razones de hecho, derecho y/o conveniencia que lleven a esa Superintendencia a adoptar la decisión que estime frente a la solicitud aquí formulada.

¹⁸ Manual Andino de Patentes. OMPI, EPO, Secretaría de la Comunidad Andina. 2004. ISBN9978-43-855-6. Sección 7.3.

¹⁹ Ver por ejemplo:

- Proceso 193-IP-2005, página 12, donde se cita que “el Tribunal a manera de orientación ha tomado como referencia criterios de las Cámaras de Recursos de la Oficina Europea de Patentes (OEP)” para el análisis de la falta de novedad.
- Proceso No. 216-IP-2003, página 11, donde se menciona a manera de referencia la interpretación y el alcance que dan las directivas de la Oficina Europea de Patentes al término terapia.
- Proceso No. 118-IP-2005, página 15, donde el Tribunal cita a manera de referencia que “a partir de la “decisión adoptada en el caso T-506/95, las Cámaras han establecido que el estado de la técnica más próximo es aquel que...”.
- Proceso 69-IP-2005, página 12, donde el Tribunal explica que “para analizar la existencia de nivel inventivo, las Cámaras de Recursos han adoptado el método llamado de “acercamiento problema-solución” (problem and solution approach)”.
- Proceso No. 101-IP-2005, página 9, donde el Tribunal cita “a título de referencia, el criterio de las Cámaras de Recursos, según el cual los manuales u obras básicas deben formar parte de los conocimientos generales del experto medio”.

227
15

5. NOTIFICACIÓN

Recibiré notificaciones en mis oficinas ubicadas en el Diagonal 34 No 5-28

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- AFFIDAVIT del Doctor George J. Quallich (incluye tabla 38-2 del documento Remington Pharmacy-D3).

COMPARECENCIA PERSONAL Y AUTENTICACION DE FIRMA

El Notario Treinta y Ocho(38) del Circulo de Bogotá, D.C. da fé que el anterior escrito dirigido a:

fué presentado personalmente por:

Carlos R. Olaver

quien exhibió la C.C. N° 79782747 de Bogotá

y T.P. No. 74298 y manifestó que la firma y huella que aparecen

en el presente documento son suyas y que acepta el contenido del mismo.

FIRMA

22 ABR 2010

Eduardo Durán Gómez
NOTARIO 38 D. C. CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.

HUELLA INDICE DERECHO

10

BEFORE THE COLOMBIAN PATENT OFFICE

In the matter of Colombian Patent Application No. 03-090.378 filed April 26, 2002, via PCT/IB02/01437 that claims priority to U.S. provisional application filed 14 May 2001 having application number 60/290861 made by PFIZER PRODUCTS INC., a company organized under the laws of the state of Connecticut, United States of America of Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, United States of America.

.....PATENTEE

AFFIDAVIT of Dr. George J. Quallich, PhD

229
X

I, George J. Quallich, PhD, born December 13, 1952, citizen of the United States of America, reside at 349 Norwich-Westerly Road, North Stonington, CT 06359, and hereby, solemnly affirm and state as under:

1. I have been employed since October 1982 in Chemical Research and Pharmaceutical Research and Development with Pfizer Inc, based in Groton, Connecticut in the USA. Since May 2009, I have been a Materials Sciences Group Leader. From January 2007 to May 2009, I have been a Global Material Science Intellectual Property Group Leader. From January 2006 to January 2007, I was a Crystallization Technology Lab Head. From January 1996 to January 2006, I was a Salt Selection and Crystallization Lab Head. Previously, I held the titles of Principal Research Investigator, Senior Research Investigator, Senior Research Scientist, and Research Scientist. My duties currently include directing multidisciplinary scientists whose goal is to identify active pharmaceutical ingredient (API) drug form, develop API crystallization processes, and API formulation into drug product for clinical studies and commercial manufacture. Previously, my duties included managing the area involved with developing the process to manufacture the active pharmaceutical ingredient from early development stages through commercial manufacturing, and identifying drug forms (e.g., salts, polymorphs, hydrates) suitable for formulation into medicaments and identifying viable synthetic processes for preparing medicaments.
2. I received the degree of Bachelor of Arts from Case Western Reserve University at Cleveland, Ohio in the year 1976, and the degree of Doctor of Philosophy from the University of Rochester at Rochester, NY in the year 1981. I was a Postdoctoral Associate at Yale University in New Haven, CT with Professor Samuel J. Danishefsky.

230
6

3. Since 1979, I have published 19 (excluding chapters) original articles in well-known peer-reviewed journals. In addition, I was lead author for two different book chapters. I have also presented at various national and international scientific meetings. I am a named inventor on numerous US patents. A bibliography of my publications, presentations, and patents (United States Patent Number provided) is provided in Appendix A.
4. I have had extensive experience identifying a stable salt form of a compound to enhance a compound's efficacy, stability, etc. upon storage and administration.
 - (A) George J. Quallich, Lewin Wint, Succinic Acid Salts of 5,7,14-Triazatetracyclo[10.3.1.0²,11.0⁴.9]-Hexadeca-1(11),3,5,7,9-Pentaene and Pharmaceutical Compositions Thereof US 6,794,388 (2004).
 - (B) George J. Quallich, Lewin Wint, Peter Rose, Stephen Massett, Polymorphs of a Crystalline Azo-Bicyclo (2.2.2) Oct-3-ylamine Citrate and Their Pharmaceutical Compositions US 6,387,925 (2002).
 - (C) George J. Quallich, Polymorphs of Crystalline Azo-Bicyclo (2,2,2) Octan-3-Amine Citrate and Their Pharmaceutical Compositions US 6,255,320 (2001).
5. I being a technical person am competent to depose the present affidavit.
6. I have read the rejections based lack of inventive step in light of following prior art documents namely:
 - a. EP 1078637 (hereinafter referred to as "D1").
 - b. WO/1999/35131 (hereinafter referred to as "D2").
 - c. Remington Text Book from 1995 (hereinafter referred to as "D3"), that I am informed by Pfizer's patent counsel in Colombia is particularly referred to by the Examiner with regard to the section related to polymorphism, which in the 20th newer edition is similarly described in Chapter 38, to which I have access and will base my comments on representations by Pfizer's patent counsel in Colombia and my reading of the 20th edition of Remington.

231
A

- d. Text Book; Theoretical and practical pharmaceutical technology (hereinafter referred to as "D4"), to which I do not have access. I will rely on the explanations provided by Pfizer's patent counsel in Colombia with regard to D4.
7. I have been asked to provide an independent opinion as to whether subject patent involves an inventive step especially with reference to above mentioned references as cited by the opponent in their written statement.
8. I hereinafter enumerate various points, which in my opinion conclusively indicate that the invention claimed in the subject patent does have a clear inventive step and the submissions of the opponent are not correct in stating that the subject patent lacks inventive step:
9. When evaluating a drug form for potency, the potency is measured after the drug form has been subjected to experiments to understand the physical properties of each salt formed including chemical and physical stability. This was done for the compound of interest in the subject patent: 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0(2,11).0(4,9)]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene.
10. The following results were obtained in a comparison of the hygroscopicity of the tartrate salt Form B; anhydrous and Form C, hydrate versus the hydrochloride salt at 90% relative humidity:

Amount Of Water Pick Up At 90% Relative Humidity		
As % Increase Of Initial Weight		
L-TARTRATE SALT (Form B, anhydrous)	L-TARTRATE SALT (Form C, monohydrate)	Hydrochloride Salt
<0.5%	<0.5%	64%

11. The low hygroscopicity of the tartrate salt Form B (anhydrous) and Form C (monohydrate) compared to the high hygroscopicity of the hydrochloride salt

232

is unexpected. The low hygroscopicity of the tartrate salt Form B (anhydrous) makes it suitable for use in tablets while the hydrochloride salt is not suitable for tablets due to its high hygroscopicity.

Invention Involves an Inventive Step/Is Obvious

12. My native language is English, so the following statements are based on what I am advised from Pfizer's counsel in Colombia regarding rejections to which Applicant must respond in order to obtain a patent:

- a. The Examiner insists that patents EP 1078637 (D1), WO99/35131 (D2) and text books "Remington Pharmacy" (D3) and "Theoretical and practical pharmaceutical technology" (D4), affect the inventive step of the present invention.
- b. The Examiner states that D1 and D2 disclose the compound 5,8,14-triazatetracyclo-[10.3.1.02,11.04,9]-hexadeca-2(11)-3,5,7,9-pentane and its pharmaceutically acceptable salts. These references also teach that the hydrochloride salt can be recrystallized from a methanol/ethanol mixture.
- c. The Examiner also considers that textbooks D3 and D4 teach that when formulating pharmaceutical forms, it is obligatory to search for all polymorphs of a given molecule and obtain a pharmaceutically acceptable form. These references also teach the production of polymorphs by recrystallization.
- d. The Examiner concludes that the present invention is obvious since, as mentioned in D2, salts of the compound of interest have the tendency of crystallizing. In addition, the properties of the claimed polymorphs are not surprising.
- e. The Examiner further states:

233

- i. Any skilled person with knowledge of D1 and D2 would produce the tartrate salt of the compound of interest, because the prior art teaches that this compound produce salts (e.g. hydrochloride);
- ii. General prior art references (D3 and D4) teach preformulation principles and routine experimentation for searching polymorphs using common experimental methods (e.g. crystallization and XRD);
- iii. The skilled person with knowledge that the compound of interest forms salts and crystallize from a methanol/ethanol mixture (D1 and D2) would apply usual techniques in the art (D3 and D4) to obtain the polymorphic salts of the present invention;
- iv. The patentability analysis in this case followed the problem-solution approach, evidencing that the solution to the problem of finding alternative salts of the compound of interest was disclosed in the prior art;
- v. Arriving to the crystalline salt of the invention does not require any inventive effort; and
- vi. The properties of the claimed matter are not unexpected since, as any skilled person knows, polymorphs provide different physicochemical characteristics.

13.1 further reference a more current resource well known in the field of development of salts for marketed products. I provide an excerpt from Remington: Science and Practice of Pharmacy. Alfonso R. Gennaro, et al, Editors, 20th Edition (2000), page 704. In Table 38-2, a total of 594 molecular forms marketed between 1983-1996 are provided. The predominate form is without a salt form and occurred at a frequency of 65% (390 molecular forms). Additionally, the hydrochloride salt is used most frequently for any salt form. Of the molecular forms provided, 102 (17%) are as the HCl salt. Most interestingly, the tartrate is a mere 1 of the molecular forms or just 0.16%. Remington shows a significant decrease in the use of tartrate as a

234


salt for marketed molecular forms. Therefore, it is clearly not an expectation that one skilled in the art would have any expectation to experimentally attempt the tartrate as the likelihood of success based on the Remington precedence is unreasonable.

14. From my own experience, I can attest to that identifying the preferred salt is "difficult". Identifying the preferred salt for development is extremely complicated and requires much experimentation, and a preferred salt may never be identified. There is no expectation of success to identify a pharmaceutically acceptable salt for any drug.

15. I, as a well-informed technical person in the art, accordingly submit that the subject patent has a clear inventive step.

16. That, being a person skilled in the art and considering the available literature, considering what is already in the public domain, and considering what is disclosed in the subject patent, I am of the opinion that there is clear inventive step in the invention presented in the subject patent.

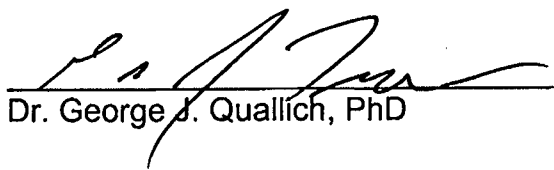
DEPONENT

Name: Dr. George J. Quallich, PhD

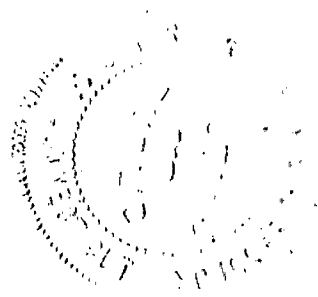
VERIFICATION

I, Dr. George J. Quallich, verify, to the best of my knowledge, that the contents of this affidavit are true, no part of it is false, and nothing material has been concealed therefrom.

235
B


Dr. George J. Quallich, PhD

Subscribed and sworn to before me this 20th day of April, 2010 in
the city of Groton, County of New London, State of Connecticut,
United States of America.




Stephanie A. Brodeur
Notary Public
My Commission Expires: December 31, 2014

Appendix A

George J. Quallich Ph.D.

237


Pfizer Global Research and Development
558 Eastern Point Road
Mail Box 4146
Groton, CT 06340
(860) 441-3675
george.j.quallich@pfizer.com

349 Norwich-Westerly Road
P. O. Box 42
North Stonington, CT 06359
(860) 535-1833

Professional Experience:

1982-2010 Pfizer Inc.
Pharmaceutical Sciences

2009-2010 Material Science Group Leader - Research Fellow
Presently directing a group of nine multidisciplinary colleagues whose goal is to identify the API form, crystallization process, and drug product formulation for use in clinical studies and commercial manufacture. Led Pfizer teams in due diligence evaluations of external companies to assess the Pharmaceutical Sciences status of potential license candidates. Material Science single point of accountability for Dimebon, Tasocitinib, Viviant.

2007-2009 Global Material Science Intellectual Property Group Leader - Research Fellow
Managed a group of scientists performing laboratory experimentation, and developing technical arguments to support Legal in proving patent infringement. This effort included preparing declarations, and being deposed by opposing counsel. Pharmaceutical Sciences leader in due diligence evaluations.

2006-2007 Crystallization Technology Lab Head - Research Fellow
Directed a group responsible for the development of commercial crystallization processes for API and regulatory intermediates (Groton small molecule portfolio). Transferred commercial crystallization processes to global manufacturing. Chaired Global Particle Technologies Platform Team; charter was to identify and advance implementation of broad based technologies which enhance efficiency and worker safety into global manufacturing.

1996-2006 Salt Selection and Crystallization Lab Head - Research Fellow
Responsible for determination of API form (salt, polymorph, hydrate) for exploratory development candidates and commercial products. Developed a "Hands on Crystallization Course" for medicinal chemists. Over one hundred medicinal chemists from various global sites took the course to enhance their efficiency. Identified internal and external contractors and managed them in addition to Pfizer staff; in total twenty scientists. Developed and implemented novel science technology and hardware through internal programs and external collaborations. Led a global team to define our automation strategy which resulted in a \$4.5MM purchase of hardware and software which was deployed world wide.

1982-1996 Process Research Chemist – Principal Research Investigator
 Identified enabling chemistry for early development candidates scale up. Designed the commercial API synthetic routes for products including Zoloft and Azithromycin. Transferred the new synthetic pathways to an on site kilo lab. Collaborated with medicinal chemists and provided them new synthetic routes to accelerate their understanding of structure activity relationships. Discovered and patented novel oxazaborolidine catalysts to eliminate the potential sourcing and cost impact for development candidates. Championed continuous chromatography to enhance the efficiency of Zoloft's commercial process, resulting in cash cost savings, and capital avoidance.

Education:

- 1982 Postdoctoral Associate
 Yale University
 New Haven, CT
 with Professor Samuel J. Danishefsky
- 1981 Ph.D. Synthetic Organic Chemistry
 University of Rochester
 Rochester, New York
 with Professor Richard H. Schlessinger
 Thesis: Total Synthesis of dl-Confertin and dl-Damsin
- 1976 B.A. Chemistry
 Case Western Reserve University
 Cleveland, Ohio

Professional Memberships:

American Chemical Society
 American Association of Pharmaceutical Scientists

Awards:

Pfizer Central Research Achievement Award 1998

United States Patents:

George J. Quallich, Antone John Debetten-Court, Peter Robert Rose, Evenyi Yur'evich Shalaev, Carl Bernard Ziegler, Process for Forming Amorphous Atorvastatin US 2008/0269314.

George J. Quallich, Peter Pawloy, Salt Forms of [R-(R*,R*)]-2-(4-Fluorophenyl)-Beta,Delta-Dihydroxy-5-(1-Methylethyl)-3-(Phenyl-4-[(Phenylamino)Carbonyl]-1H-Pyrrole-1-Heptanoic Acid US 2008/0262074.

George J. Quallich, Lewin T. Wint, Pharmaceutically Acceptable Salts of Sertraline and Pharmaceutical Compositions Thereof US 7,094,930 (2006).

George J. Quallich, Michael Castaldi, Crystalline Anhydrous and Monohydrate Benzoate Salts of (2'S,3S)-3-Hydroxy-N-(2-[N-Methyl-N-4-(N-Propylamino-Carbonyl)Phenyl]amino-2-Phenyl)-Ethylpyrrolidine US 7,038,061 (2006).

George J. Quallich, Lewin Wint, Citric Acid Salt of a Therapeutic Compound and Pharmaceutical Compositions Thereof US 6,825,193 (2004).

George J. Quallich, Lewin Wint, Succinic Acid Salts of 5,7,14-Triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-Hexadeca-1(11),3,5,7,9-Pentaene and Pharmaceutical Compositions Thereof US 6,794,388 (2004).

George J. Quallich, Process for Preparing Sertraline From Chiral Tetralone US 6,593,496 (2003).

Oliver Dapremont, Fiona Geiser, Tong Zhang, Subramanian Guhan, Robert Guinn, George Quallich, Process for the Preparation of Enantiomerically Pure or Optically Enriched Sertraline-Tetralone Using Continuous Chromatography US 6,444,854 (2002).

George J. Quallich, Jeffery Raggon, Paul Hill, Process for Preparing Cyclic Thioamides US 6,388,127 (2002).

George J. Quallich, Lewin Wint, Peter Rose, Stephen Massett, Polymorphs of a Crystalline Azo-Bicyclo (2.2.2) Oct-3-ylamine Citrate and Their Pharmaceutical Compositions US 6,387,925 (2002).

George J. Quallich, Method of Synthesis of Pyrrole Amides US 6,262,272 (2001).

George J. Quallich, Polymorphs of Crystalline Azo-Bicyclo (2,2,2) Octan-3-Amine Citrate and Their Pharmaceutical Compositions US 6,255,320 (2001).

George Chang, George J. Quallich, APO B-Secretion/MTP Inhibitory Amides US 6,121,283 (2000).

George J. Quallich Enantioselective Oxazaborolidine Catalysts US 6,037,505 (2000).

George J. Quallich, Enantioselective Oxaborolidine Catalysts US 6,005,133 (1999).

George Chang, Peter H. Dorff, George J. Quallich, Biphenyl-2-Carboxylic Acid-Tetrahydro-Isoquinolin-6yl Amide Derivatives, Their Preparation And Their Use As Inhibitors of Microsomal Triglyceride Transfer Protein and/or Apolipoprotein B (APO B) Secretion US 5,919,795 (1999).

George J. Quallich, Apo B-Secretion/MTP Inhibitor Hydrochloride Salt US 5,968,950 (1999).

George J. Quallich, Process for Preparing Chiral Tetralone: Reduction of Naphthalenone to Form Alcohol Using Organoborane Reagents US 5,750,794 (1998).

George J. Quallich, Method of Preparing Azatetralones US 5,677,458 (1997).

George J. Quallich, Synthesis of 3-Bromo-5-Chloro-2-Alkyl-Pyridine Derivatives US 5,608,071 (1997).

240


George J. Quallich, Process and Chiral Intermediates for Thiazole Antidiabetics US 5,576,442 (1996).

George J. Quallich, Enantioselective Oxazaborolidine Catalysts US 5,552,548 (1996).

George J. Quallich, Process and Intermediates for Preparing Cis(+)-3-[4,6-Dihydroxychroman-3-ylmethyl]-4-Methoxyaniline US 5,539,128 (1996).

George J. Quallich, Process For The Preparation of Intermediates In The Synthesis Of Chiral Thiazolidine-2,4-Dione Derivatives US 5,512,689 (1996).

George J. Quallich, Process For Preparing Ketone Enantiomer US 5,466,880 (1995).

George J. Quallich, 3-Bromo-5-chloro-pyridines Used as Intermediates in the Synthesis of Azatetralones US 5,436,344 (1995).

Charles W. Murtiashaw, George J. Quallich, Certain 3,4-Dihydro-2H-pyrano[2,3-B]Pyridines US 5,336,771 (1994).

George J. Quallich, Process For Preparing Ketone Enantiomer US 5,196,607 (1993).

Frank R. Busch, Robert W. Dugger, George J. Quallich, Process for (3S,4R)-3-[1(R)-t-butyltrimethylsiloxy)-ethyl]-4-[1-oxo-3-thiolanylthio(thiocarbonyl)thio] azetidin-2-ones and Intermediates Thereof US 5,075,439 (1991).

Charles W. Murtiashaw, George J. Quallich, 6-Chloro-3,4-dihydro-pyrano-[2,3-B]-pyridines Having the R Configuration US 5,068,333 (1991).

George J. Quallich, Robert C. Friedmann, Optical Resolution Method for 3R-(3-Carboxybenzyl)-6-(5-fluoro-2-benzothiazolyl)-methoxy-4R-chroman-1-ol US 4,987,231 (1991).

George J. Quallich, Michael T. Williams, Process for Preparing Sertraline Intermediates US 4,839,104 (1989).

George J. Quallich, Michael T. Williams, Process for Preparing a 4,4-diphenylbutanoic acid Derivative US 4,777,288 (1988).

Publications:

George J. Quallich, "Selection of the Drug Form in Exploratory Development" Wiley – Interscience "Fundamentals of Early Clinical Drug Development" Chapter 12 (2006).

George J. Quallich, "Development of the Commercial Process for Zoloft®/Sertraline" Chirality **17**, S120 (2005).

George J. Quallich, Teresa W. Makowski, Andrew F. Sanders, Frank Urban, Enrique Vazquez, "Synthesis of 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolines Containing Electron-Withdrawing Groups" Journal of Organic Chemistry **63**, 4116 (1998).

George Quallich, James F. Blake, Teresa M. Woodall, "Diphenyloxazaborolidine for Enantioselective Reductions of Ketones" American Chemical Society Symposium Series No. 641 "Reductions in Organic Chemistry" Chapter 7 (1996).

George J. Quallich, Kenneth N. Keavey, Teresa M. Woodall, "Enantioselective Synthesis of C₂-Symmetric Diols" Tetrahedron Letters 4729 (1995).

George J. Quallich, James F. Blake, Teresa M. Woodall, "A Combined Synthetic and Ab Initio Study of Chiral Oxazaborolidines Structure and Enantioselectivity Relationships" Journal of the American Chemical Society 8516 (1994).

George J. Quallich, Teresa M. Woodall, "*In Situ* Oxazaborolidines Practical Enantioselective Hydride Reagents" SynLett 929 (1993).

George J. Quallich, Teresa M. Woodall, "Diphenyloxazaborolidine A New Catalyst For Enantioselective Reduction of Ketones" Tetrahedron Letters 4145 (1993).

George J. Quallich, Teresa M. Woodall, "Enantioselective Oxazaborolidine Reduction of Ketones Containing Heteroatoms" Tetrahedron Letters 785 (1993).

George J. Quallich, Peter Morrissey, "A General Synthesis of Oxindoles" Synthesis 51 (1993).

George J. Quallich, Teresa Woodall, "Synthesis of 4(S)-(3,4-Dichlorophenyl)-3,4-dihydro-1(2H)-naphthalenone by SN₂ Cuprate Displacement of an Activated Chiral Benzylic Alcohol" Tetrahedron **48**, 10239 (1992).

George J. Quallich, Ralph Breitenbach, Susan L. Pezzulo, Stephen Goldstein, Charles W. Murtiashaw, Reinhard Sarges, "2,3-Pyridine Annulation. The Enantioselective Synthesis of an Aldose Reductase Inhibitor" Journal of Organic Chemistry **57**, 1930 (1992).

George J. Quallich, Darrell E. Fox, Robert C. Friedmann, Charles W. Murtiashaw, "Azatetralone Synthesis via Regioselective Grignard Coupling and Parham Cyclization" Journal of Organic Chemistry **57**, 761 (1992).

George J. Quallich, Jon Bordner, Mark L. Elliott, Peter Morrissey, Robert A. Volkmann, Magdalena M. Wroblewska-Adams, "A Practical Synthesis of (3S, 4R)-3-[(R)-1-*t*-butyldimethylsiloxy)ethyl]-4-methylsulphonyl-2-azetidinone from Dibromopenicillanic Acid S,S-Dioxide: A Penem Synthone", Journal of Organic Chemistry **55**, 367 (1990).

George J. Quallich, J. William Lackey, "Diastereoselective Oxidation of Sulfides to Sulfoxides with Potassium Peroxymonosulfate" Tetrahedron Letters 3685, (1990).

George J. Quallich, Michael T. Williams, "Sertraline: Development of a Chiral Inhibitor of Serotonin Uptake", Chemistry and Industry **10**, 315, (1990).

George J. Quallich, Michael T. Williams, Robert C. Friedmann, "Friedel-Crafts Synthesis of 4-(3,4-dichlorophenyl)-3,4-dihydro-1-(2H)-naphthalenone, a Key Intermediate in the Preparation of the Antidepressant Sertraline", Journal of Organic Chemistry **55**, 4971 (1990).

24,
29

Samuel J. Danishefsky, Biing Jiun Uang, George J. Quallich. "Total Synthesis of Vineomycinone B₂ Methyl Ester", Journal of the American Chemical Society **107**, 1285 (1985).

Samuel Danishefsky, Daniel F. Harvey, George J. Quallich, Biing Jiun Uang, "Expeditious Routes to Multiply Functionalized Pyrans", Journal of Organic Chemistry **49**, 392 (1984).

Samuel J. Danishefsky, Biing Jiun Uang, George J. Quallich, "Total Synthesis of Vineomycin B₂ Aglycon", Journal of the American Chemical Society **106**, 2453 (1984).

George J. Quallich and R.H.Schlessinger, "Total Syntheses of dl-Confertin and dl-Damsin", Journal of the American Chemical Society **101**, 7627 (1979).

Recent Presentations:

"Development of the Commercial Process for Zoloft[®]/Sertraline" AICHE Process/Product History Session; Philadelphia, PA November 16-21, 2008.

"Exploratory Development Strategies and Tactics in the Selection of Drug Form" AAPS Workshop on Drug Discovery Strategies and Critical Issues for Clinical Candidate Selection; San Francisco, CA May 19-21, 2008.

"The Development of an Agglomeration Crystallization using Process Analytical Technologies and Wet Milling" 2006 International Conference on Bio and Pharmaceutical Science and Technology; San Diego, CA December 18-21, 2006.

Recent professional development:

Leadership Development Program (Center for Creative Leadership)
Strategies for Enhancing Executive Influence (JFK School of Government)
Competitive Intelligence (Caltech)

Personal:

Married 1976
Children; Vera & Stephen

References:

Available on request

243

243

20TH EDITION

Remington: The Science and Practice of Pharmacy

ALFONSO R GENNARO

Chairman of the Editorial Board
and Editor

Pfizer Central Research Library



0000036237

Editor: Daniel Limmer
Managing Editor: Matthew J. Hauber
Marketing Manager: Anne Smith

Lippincott Williams & Wilkins

351 West Camden Street
Baltimore, Maryland 21201-2436 USA

227 East Washington Square
Philadelphia, PA 19106

All rights reserved. This book is protected by copyright. No part of this book may be reproduced in any form or by any means, including photocopying, or utilized by any information storage and retrieval system without written permission from the copyright owner.

The publisher is not responsible (as a matter of product liability, negligence or otherwise) for any injury resulting from any material contained herein. This publication contains information relating to general principles of medical care which should not be construed as specific instructions for individual patients. Manufacturers' product information and package inserts should be reviewed for current information, including contraindications, dosages and precautions.

Printed in the United States of America

Entered according to Act of Congress, in the year 1885 by Joseph P Remington, in the Office of the Librarian of Congress, at Washington DC

Copyright 1889, 1894, 1905, 1907, 1917, by Joseph P Remington

Copyright 1926, 1936, by the Joseph P Remington Estate

Copyright 1948, 1951, by the Philadelphia College of Pharmacy and Science

Copyright 1956, 1960, 1965, 1970, 1975, 1980, 1985, 1990, 1995, by the Philadelphia College of Pharmacy and Science

Copyright 2000, by the University of the Sciences in Philadelphia

All Rights Reserved
Library of Congress Catalog Card Information is available
ISBN 0-683-306472

The publishers have made every effort to trace the copyright holders for borrowed material. If they have inadvertently overlooked any, they will be pleased to make the necessary arrangements at the first opportunity.

The use of structural formulas from USAN and the USP Dictionary of Drug Names is by permission of The USP Convention. The Convention is not responsible for any inaccuracy contained herein.

Notice—This text is not intended to represent, nor shall it be interpreted to be, the equivalent of or a substitute for the official United States Pharmacopeia (USP) and/or the National Formulary (NF). In the event of any difference or discrepancy between the current official USP or NF standards of strength, quality, purity, packaging and labeling for drugs and representations of them herein, the context and effect of the official compendia shall prevail.

To purchase additional copies of this book call our customer service department at (800) 638-3030 or fax orders to (301) 824-7390. International customers should call (301) 714-2324.

00 01 02 03 04
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

299
32

Remington: The Science and Practice of Pharmacy . . . A treatise on the theory and practice of the pharmaceutical sciences, with essential information about pharmaceutical and medicinal agents; also, a guide to the professional responsibilities of the pharmacist as the drug information specialist of the health team . . . A textbook and reference work for pharmacists, physicians, and other practitioners of the pharmaceutical and medical sciences.

EDITORS

Alfonso R Gennaro, <i>Chair</i>	Nicholas G Popovich
Ara H Der Marderosian	Roger L Schnaare
Glen R Hanson	Joseph B Schwartz
Thomas Medwick	H Steve White

AUTHORS

The 119 chapters of this edition of *Remington* were written by the editors, by members of the Editorial Board, and by the authors listed on pages viii to x.

Managing Editor

John E Hoover, BSc (Pharm)

Editorial Assistant

Bonnie Brigham Packer, RNC, BA

Director

Philip P Gerbino 1995–2000

Twentieth Edition—2000

Published in the 180th year of the
PHILADELPHIA COLLEGE OF PHARMACY AND SCIENCE

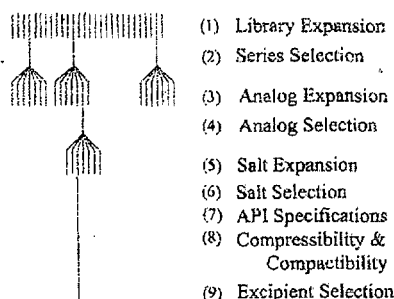


Figure 38-4. Typical API sequential decision-making; selection and expansion cycles.

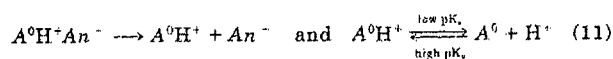
4, the remainder of this section will deal with how solid-state properties affect absorption and consistency, the two major development issues for an API. Salt selection, which determines the character of A^i , is the first critical solid-state decision for preformulation in the developmental arena.

Salt Expansion: Exploring the Molecular Possibilities of A^i

The un-ionized (free) form of weak acids and bases, A^0 , may not be the ideal molecular form for development. During the salt expansion Step 5 of Figure 38-4, salts are prepared to explore whether one of them would make a more suitable API. Salts are formed by reacting A^0 with an appropriate counter-acid or counter-base. In this discussion, HAn is used to represent a counter-acid that forms an anion An^- . Common counter-acids like HCl and maleic acid are listed in Table 38-2. Similarly, $CnOH$ is used to represent a mineral base of counter cation Cn^+ . Common mineral bases like NaOH and KOH are also shown in Table 38-2 along with organic counter-bases.

When A^0 is a weak base, the salt, $(A^0H)^+ An^-$, is composed of the protonated form of the base, $(A^0H)^+$ and the ionized form of the counter-acid HAn , An^- . For salt formation, A^0 must be sufficiently basic to remove the proton from HAn (see *Salt-Forming Reactivity Potential*, page 705).

Salts have different physical properties than their free forms. Salt selection explores whether a particular salt might have properties that are more appropriate for an API than its parent form. Improving oral absorption by increasing the dissolution rate is often a goal of the salt expansion step. Salts generally dissolve faster in water than their free forms because dissolution is enhanced by the rapid hydration of the ionized salt species with water. Salts of weak bases generally lower the pH of water; salts of weak acids elevate it. For the salt of a weak base in water, the initial dissociation of the salt into the two ions, A^0H^+ and An^- is relatively complete. On the other hand, the deprotonation of A^0H^+ depends on the pK_a of A^0 , as shown by these reactions:



It is the release of the H^+ in the second reaction by the salt that lowers the pH and increases the solubility (see *pH-Solubility Profiles*, page 717). Hydrochlorides are the most common salts of weak bases.

When A^0 is a weak acid, the salt that forms from a reaction with $CnOH$ is A^-Cn^+ (A^- represents A^0 minus a proton). The most common salts for weak acids are the sodium salts.

Even though salts increase aqueous solubility, they only alter the pH of the solution so that more of the ionized form is present in solution. Salts do not change the ionizable character of the free form; this is an intrinsic property of the free acid or free base and their associated $pK_a(s)$. pH-solubility profiles show the solubility relationship between salts and their free forms.

Table 38-2. Molecular Forms Marketed Worldwide Between 1983-1996

SALT FORM	FREQ.	GROUP ^a	pK_a	$\log P$	MW
No salt form	390	0			
Hydrobromide	1	1	-8	0.45	80.91
Hydrochloride	102	1	-6.1	0.24	36.46
Sulfate	5	1	-3	-1.58	98.08
Nitrate	6	1	-1.44	2.09	63.01
Phosphate	2	1	2.15	-1.95	96.99
Glucuronate	1	1	3.22 ^b	-3.74	194.14
Acetate	8	1	4.76	-0.36	59.05
Maleate	3	2	1.92	-0.18	116.07
Maleate	8	2	3.02	-0.18	116.07
Tartrate	1	2	3.03	-2.21	150.09
Citrate	1	2	3.13	-2.11	189.10
Succinate	2	2	4.21	-0.62	118.09
Mesylate	8	3	-1.20	-1.31	96.11
Acistrate	1	3	4.91 ^b	7.98	284.49
Besylate	2	4	-2.80 ^b	0.23	157.17
Tosylate	3	4	-1.34	0.88	171.20
Xinafoate	1	4	2.66 ^b	3.00	188.18
Potassium	1	1	16		39.10
Sodium	37	1	14.77		23.00
Tromethamine	2	1	8.07 ^c	-3.17	121.14
Bismuth	1	1	1.58		208.98
Bromide	6	5			79.90
Chloride	2	5			35.45

^a Groups: 0 = No salt, 1 = Polar, 2 = Multifunctional, 3 = Flexible aliphatics, 4 = Planar aromatics, 5 = Quaternary.

^b Calculated pK_a .

^c CRC Handbook of Basic Tables for Chemical Analysis, page 469.

Source: Serajuddin ATM, Sheen P, Augustine MA. To market, to market. In: Bristol J, ed. *Annu Rep Med Chem*. New York: Academic, 1983-1996.