

OLARTE RAISBECK
OLARTE RAISBECK MOURE & CASTRO LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-090378- -00008-0000

Fecha: 2010-08-06 16:30:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCRI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 36

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COME
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. 03.090.378

Solicitud de patente de invención titulada: "SAL TARTRATO DE 5,3,14-
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

MEMORIAL DE ALCANCE A 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, me permito aportar al presente memorial el AFFIDAVIT del Doctor George J. Quallich (incluye tabla 38-2 del documento Remington Pharmacy-D3), debidamente legalizado y oficialmente traducido.

Atentamente,

CARLOS R. OLARTE
C.C. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Adjunto: lo mencionado



No. 03-090378- -00008-0000

Fecha: 2010-08-06 16:30:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 36

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

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

MEMORIAL DE ALCANCE A 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, me permito aportar al presente memorial el AFFIDAVIT del Doctor George J. Quallich (incluye tabla 38-2 del documento Remington Pharmacy-D3), debidamente legalizado y oficialmente traducido.

Atentamente,

CARLOS R. OLARTE
C.C. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Adjunto: lo mencionado

Traducción oficial de documento en inglés presentado ante mí.

Roberto M. Olarte García
Traductor e Intérprete Oficial
Lic. 0041/96 del Ministerio de Justicia

ROBERTO M. OLARTE GARCIA
Traductor e intérprete Oficial
Resolución No. 0041
Minjusticia 1996

DISTRITO DE COLUMBIA

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. Distrito de Columbia, Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por SAMI A. SWADEK
3. actuando en calidad de Notario Público del Distrito de Columbia
4. lleva el sello del SAMI A. SEADEK, NOTARIO PUBLICO PARA EL
DISTRITO DE COLUMBIA

CERTIFICA

5. en Washington, D.C.
6. el día 22 de junio de 2010
7. por el Secretario del Distrito de Columbia
8. No. 232806
9. Sello: (Sello del Distrito de Columbia)
10. Firma: (ilegible)
Stephanie D. Scott

264555
Roberto Olarte
NOTARIO PUBLICO
DISTRITO DE COLUMBIA
LA UNICION DE LOS

MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES

2010 AUG -2 A 3 49
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

NO ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

3

ANTE LA OFICINA DE PATENTES COLOMBIANA

Con relación a la Solicitud de Patente colombiana No. 03- 090.378 presentada el 26 de abril de 2002 vía PCT/IB02/01437 reivindicando prioridad sobre la solicitud provisional US presentada el 14 de mayo de 2001 No. 60/290861 por PFIZER PRODUCTS, INC., una compañía constituida bajo las leyes del estado de Connecticut, Estados Unidos de América, domiciliado en Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América.

DECLARACIÓN JURAMENTADA del Dr. George J. Quallich, PhD.


ROBERTO M. OLARTE GARCIA
Traductor e intérprete Oficial
Resolución No. 0041
Minijusticia 1996

251

Solicitud de Patente colombiana No. 03- 090- 378
Declaración Juramentada del Dr. George J. Quallich, PhD.

Yo, George J. Quallich, nacido el 13 de diciembre de 1952, ciudadano de los Estados Unidos de América, domiciliado en la 349 Norwich- Westerly Road, North Stonington, CT 06359, por medio de la presente de manera solemne declaro lo siguiente:

1. He laborado desde octubre de 1982 en Investigación Química e Investigación Farmacéutica y Desarrollo con Pfizer, Inc., con base en Groton, Connecticut en los Estados Unidos de América. Desde mayo de 2009, me he desempeñado como Líder del Grupo de Ciencia de Materiales. Desde enero de 2007 hasta mayo de 2009, fui Líder Global del Grupo de Propiedad Intelectual de Ciencia de Materiales. Desde 2006 hasta 2007, era Jefe de Laboratorio de Tecnología de Cristalización. Desde enero de 1996 hasta enero de 2006, era Jefe de Laboratorio de Cristalización y selección de sales. Previo a esto, sostuve los cargos de Investigador Principal, Investigador Senior, Científico de Investigación Senior, y Científico Investigador. Actualmente mis tareas incluyen la dirección de científicos multidisciplinarios cuyo objetivo es el de identificar formas farmacológicas de ingredientes farmacéuticos activos (API, por su sigla en inglés), desarrollar procesos de cristalización de API, y la formulación de API en productos farmacológicos para estudios clínicos y manufactura comercial. Previo a esto, mis tareas incluían la gestión del área involucrada con el desarrollo del proceso de manufactura del ingrediente farmacéutico activo desde las etapas de desarrollo tempranas pasando por la producción comercial, y la identificación de formas farmacológicas (por ejemplo, sales, polimorfos, hidratos) adecuadas para su formulación en medicamentos y la identificación de procesos sintéticos viables para la preparación de medicamentos.

2. Me gradué de pregrado de la Case Western Reserve University ubicada en Cleveland, Ohio en el año 1976, y el doctorado lo obtuve de la University of Rochester ubicada en Rochester, Nueva York en el año 1981. Me desempeñé como Asociado Posdoctorado en la Universidad de Yale ubicada en New Haven, CT con el Profesor Samuel J. Danishefsky.

3. Desde 1979, he publicado 19 (excluyendo *chapters*) artículos originales en revistas (*journals*) de talla mundial. Adicionalmente, fui autor principal para dos diferentes capítulos en textos. Igualmente, he realizado presentaciones en varias reuniones científicas tanto nacionales como internacionales. Aparezco como inventor en numerosas patentes estadounidenses. Aparece en el apéndice A una bibliografía de mis publicaciones, presentaciones, y patentes (se proporciona el número de patente estadounidense).

4. He tenido amplia experiencia con la identificación de una forma de sal estable de un compuesto para mejorar la eficacia, estabilidad, etc. de un compuesto al almacenarse y administrarse.

(A) George J. Quallich, Lewin Wint, Sales del ácido succínico del 5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.02,11.04.9]- hexadeca- 1(11),3,5,7,9- pentaeno y composiciones farmacéuticas de las mismas. US 6.794.388 (2004)

ROBERTO M. OLARTE GARCIA
Traductor e intérprete Oficial
Resolución No. 0041
Minijusticia 1996

S

(B) George J. Quallich, Lewin Wint, Peter Rose, Stephen Massett, Polimorfos de un Azo- biciclo (2.2.2) oct- 3- ilamina citrato cristalino y composiciones farmacéuticos de los mismos. US 6.387.925 (2002) .

(C) George J. Quallich, Polimorfos de un Azo- biciclo (2.2.2) octan- 3- amina citrato cristalino y composiciones farmacéuticos de los mismos. US 6.255.320 (2001) .

5. Tengo competencia para realizar la presente declaración juramentada por mis antecedentes técnicos en la materia.

6. Leí los documentos proporcionados por el examinador por las cuales niega por falta de nivel inventivo a raíz de los siguientes antecedentes, a saber:

- a. EP 1078637 (de aquí en adelante conocido como "D1")
- b. WO/1999/35131 (de aquí en adelante conocido como "D2")
- c. Texto Remington de 1995 (de aquí en adelante conocido como "D3") ; me informa el abogado de patentes de Pfizer en Colombia que el Examinador hace una particular referencia a este texto con referencia a la sección relacionada con polimorfismo, lo cual en la edición 20 está descrito de manera similar en el capítulo 38, al cual tengo acceso y basaré mis comentarios en las representaciones del abogado de patentes de Pfizer en Colombia y mi lectura de la vigésima edición de Remington.
- d. Texto; Tecnología farmacéutica teórica y práctica (de aquí en adelante conocido como "D4") , al cual no puedo acceder. Confiaré en las explicaciones dadas por el abogado de patentes de Pfizer en Colombia con respecto a D4.

7. Se me ha solicitado que proporcione una opinión independiente de sí la presente patente posee nivel inventivo especialmente con referencia a las anteriores referencias tal cual cita la parte opositora en su declaración escrita.

8. A continuación enumero varios puntos, los cuales en mi opinión indican de manera concluyente que el invento reivindicado en la presente solicitud efectivamente posee un claro nivel inventivo y las oposiciones realizadas no son correctas al declarar que la presente patente carece de nivel inventivo:

9. Al evaluar una forma farmacológica con respecto a potencia, la potencia es medida después de que la forma farmacológica haya sido sometida a experimentos para entender las propiedades físicas de cada sal formada incluyendo la estabilidad química y física. Esto fue realizado para el compuesto de interés en la presente patente: 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0(2,11) .0(4,9)]- hexadeca- 2(11) ,3,5,7,9- pentaeno.

10. Los siguientes resultados fueron obtenidos mediante una comparación de la higroscopicidad de la sal de tartrato Forma B; anhídrido y Forma C, hidrato versus la sal de clorhidrato a un 90% de humedad relativa:

Cantidad de absorción de agua a 90% de humedad relativa		
como incremento porcentual del peso inicial		
SAL L- TARTRATO (Forma B, anhidra)	SAL L- TARTRATO (Forma C, monohidrato)	Sal de clorhidrato

ROBERTO M. OLARTE GARCIA
Traductor e intérprete Oficial
Resolución No. 0041
Minijusticia 1996

<0.5%	<0.5%	64%
-------	-------	-----

11. La baja higroscopicidad de la Forma B (anhidra) y de la Forma C (monohidrato) de la sal de tartrato comparada con la alta higroscopicidad de la sal de clorhidrato es inesperada. La baja higroscopicidad de la Forma B (anhidra) de la sal de tartrato la hace adecuada para usar en tabletas mientras que la sal de clorhidrato no es adecuada para tabletas debido a su alta higroscopicidad.

El invento posee nivel inventivo/es obvio

12. Mi lengua natal es el inglés, y por lo tanto las siguientes declaraciones se fundamentan en lo suministrado por el apoderado de Pfizer en Colombia con respecto a oposiciones a las cuales el Solicitante debe responder con el fin de obtener una patente:

a. El Examinador insiste que las patentes EP 1078637 (D1), WO99/35131 (D2) y los textos "Remington Pharmacy" (D3) y "Theoretical and practical pharmaceutical technology" (D4) afectan el nivel inventivo de la presente solicitud.

b. El Examinador comenta que D1 y D2 divulgan el compuesto 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.02,11.04,9]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentano y sus sales farmacéuticamente aceptables. Estas referencias también enseñan que la sal de clorhidrato puede recrystalizarse a partir de una mezcla de metanol/etanol.

c. El Examinador también considera que los textos D3 y D4 enseñan que al formular formas farmacéuticas, es obligatorio buscar todo polimorfo de una molécula dada y obtener una forma farmacéuticamente aceptable. Estas referencias también enseñan la producción de polimorfos mediante recrystalización.

d. El Examinador concluye que la presente invención es obvia porque, según se menciona en D2, las sales del compuesto de interés tienen la tendencia de crystalizarse. Adicionalmente, las propiedades de los polimorfos reivindicados no son sorprendentes.

e. El Examinador adicionalmente comenta:

i. cualquier experto en la materia con conocimientos de D1 y D2 produciría la sal de tartrato del compuesto de interés, puesto que los antecedentes enseñan que este compuesto produce sales (por ejemplo sal de clorhidrato);

ii. Los antecedentes generales (D3 y D4) enseñan principios de preformulación y experimentación rutina para la búsqueda de polimorfos usando métodos experimentales comunes (por ejemplo crystalización y XRD);

iii. Aquel experto con conocimiento de que el compuesto de interés forma sales y se crystaliza a partir de una mezcla de metanol/etanol (D1 y D2), aplicaría técnicas usuales en el arte (D3 y D4) para obtener las sales polimórficas del presente invento.

iv. El análisis de patentabilidad en este caso siguió el enfoque tipo problema-solución, evidenciando que la solución al problema de encontrar sales alternativas del compuesto de interés fue divulgado en el estado de la técnica anterior;

v. Llegar a la sal cristalina del invento no requiere ningún esfuerzo inventivo; y

vi. Las propiedades de la materia reivindicada no son inesperadas puesto que, tal cual lo sabe cualquier persona experta, los polimorfos suministran diferentes características fisicoquímicas.

ROBERTO M. OLARTE GARCIA

Traductor e Intérprete Oficial

Resolución No. 0041

Minijusticia 1996

7

13. Adicionalmente cito una fuente más actualizada bastante conocida en el campo del desarrollo de sales para productos ya comercializados. Proporciono un pasaje del texto Remington: Teoría y Práctica de Farmacia. Alfonso R. Gennaro, et al, Editors, vigésima edición (2000) , página 704. En la Tabla 38- 2, aparecen un total de 594 formas moleculares comercializadas entre 1983 y 1996. La forma predominante es una sin una forma de sal y se observa a una frecuencia de 65% (390 formas moleculares) .

Adicionalmente, la sal de clorhidrato se usa de manera más frecuente que cualquiera de las sales. De las formas moleculares proporcionadas, 102 (17%) son como la sal de clorhidrato. De manera más interesante, se observa que el tartrato es solamente una (1) de las formas moleculares o apenas el 0.16%. El texto Remington muestra una disminución significativa en el uso del tartrato como sal para formas moleculares comercializadas. Por lo tanto, claramente no es de esperarse que aquel experto en el estado de la técnica pudiera tener alguna expectativa para intentar de manera experimental el tartrato puesto que la posibilidad de éxito con base en el precedente de Remington no es razonable.

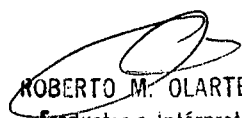
14. De mi propia experiencia, puedo afirmar que la identificación de una sal preferida es "difícil". La identificación de una sal preferida para su desarrollo es extremadamente complicado y requiere de mucha experimentación, y una sal preferida pueda que nunca sea identificada. No hay ninguna expectativa de éxito a la hora de identificar una sal farmacéuticamente aceptable para cualquier droga.

15. Como técnico muy bien informado en el estado de la técnica, me permito afirmar que la presente patente sí tiene claramente un nivel inventivo.

16. Siendo una persona capacitada en el estado de la técnica y considerando la literatura disponible, considerando lo que ya está en el dominio público, y considerando lo que está divulgado en la presente patente, soy de la opinión de que existe un claro nivel inventivo en el invento presentado en la presente solicitud de patente.

DECLARANTE

Nombre: Dr. George J. Quallich, PhD.


ROBERTO M. OLARTE GARCIA
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0041
Minijusticia 1996

8

CERTIFICACIÓN

Yo, Dr. George J. Quallich, certifico, según mis conocimientos, que el contenido de esta declaración juramentada es verdadera, ninguna parte contiene falsedad, y nada material ha sido omitido de la misma.

(firma ilegible)

Dr. George J. Quallich, PhD.

DECLARANTE

Lugar: Pfizer, Inc.

Groton, Connecticut, USA

Ante mi, el día 16 de junio de 2010, el Dr. George J. Quallich, PhD, compareció de manera personal y suscribió el presente documento.

En testimonio de lo cual, me suscribo.

(firma ilegible)

Stephanie A. Brodeur

Notario Público

Stephanie A. Brodeur

Notario Público

Mi comisión vence el 31 de diciembre de 2014



ROBERTO M. OLARTE GARCIA

Traductor e Intérprete Oficial

Resolución No. 0041

Minijusticia 1996

9

Apéndice A

George J. Quallich PhD.

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



ROBERTO M. OLARTE GARCIA
 Traductor e Intérprete Oficial
 Resolución No. 0041
 Minijusticia 1996

Experiencia Profesional:

1982- 2010 Pfizer, Inc.
 Ciencias Farmacéuticas

2009- 2010 Líder del Grupo de Ciencia de Materiales – Investigador
 Actualmente dirijo un grupo de nueve colegas multidisciplinarios cuyo objetivo es el de identificar formas farmacológicas de ingredientes farmacéuticos activos, procesos de cristalización, y formulación de productos farmacológicos para estudios clínicos y manufactura comercial. Guíé equipos de Pfizer en evaluaciones de *due diligence* de compañías externas para evaluar el estatus de Ciencias Farmacéuticas para posibles candidatos por obtener licencias. Punto único de responsabilidad en ciencias de materiales para Dimebon, Tasocitinib, Viviant.

2007- 2009 Líder Global del Grupo de Propiedad Intelectual de Ciencia de Materiales - Investigador
 Manejé un grupo de científicos que realizaban experimentación en laboratorio, y desarrollaban argumentos técnicos para apoyar el departamento Legal con pruebas en violación de patentes. Este esfuerzo incluía la preparación de declaraciones, y declarar frente a los abogados de la contraparte. Líder de Ciencias Farmacéuticas en evaluaciones de *due diligence*.

2006- 2007 Jefe del Laboratorio de Tecnología de Cristalización – Investigador
 Dirigí un grupo que era responsable del desarrollo de procesos comerciales de cristalización para API e intermedios regulatorios (portafolio de pequeñas moléculas de Groton) . Transferí procesos comerciales de cristalización a manufactura global. Fui presidente del Equipo Global de Plataforma de Tecnologías de Partículas; su misión era identificar y desarrollar la

10

implementación de tecnologías de base amplia las cuales mejoran la eficiencia y seguridad industrial en manufactura global.

1996- 2006 Jefe del Laboratorio de Cristalización y Selección de Sales – Investigador
Responsable de la determinación de la forma API (sal, polimorfo, hidrato) para candidatos de desarrollo exploratorio y productos comerciales. Desarrollé un “Curso Práctico sobre Cristalización” para químicos medicinales. Más de cien químicos medicinales provenientes de varias localidades en el mundo entero tomó el curso para mejorar su eficiencia. Identifiqué contratistas internos y externos y los manejé junto con el staff de Pfizer; en total veinte científicos. Desarrollé e implementé nueva tecnología y hardware a través de programas internos y colaboraciones externas. Lideré un equipo global para definir nuestra estrategia de automatización lo cual resultó en la compra de hardware y software por un monto de USD 4.5 millones el cual fue usado a nivel mundial.

1982- 1996 Químico Investigador de Procesos – Investigador Principal
Identifiqué la química para los candidatos de desarrollos tempranos. Diseñé las rutas sintéticas comerciales para APIs para productos como Zolofit y Azitromicina. Transferí las nuevas rutas sintéticas a un *kilo lab* situado en nuestra planta. Colaboré con químicos medicinales y les proporcioné nuevas rutas sintéticas para acelerar sus conocimientos de relaciones de actividad estructural. Descubrí y patenté nuevos catalizadores de oxazaborolidina para eliminar potenciales impactos por costos y adquisiciones en el desarrollo de candidatos. Apoyé el esfuerzo de una continua cromatografía para mejorar la eficiencia del proceso comercial de Zolofit, resultando en ahorros en costos y evitando el uso de capital.

Educación:

- 1982 Asociado posdoctorado
Universidad de Yale
New Haven, CT
con el Profesor Samuel J. Danishefsky
- 1981 PhD Química Orgánica Sintética
University of Rochester
Rochester, Nueva York
con el Profesor Richard H. Schlessinger
Tesis: Síntesis total de dl- confertin y dl- damsine
- 1976 Pregrado en Química
Case Western Reserve University
Cleveland, Ohio

Membresías Profesionales:


ROBERTO M. OLARTE GARCIA
Traductor e intérprete Oficial
Resolución No. 0041
Minijusticia 1996

Sociedad Química Americana
Asociación Americana de Científicos Farmacéuticos


ROBERTO M. OLARTE GARCIA
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0041
Minijusticia 1996

Premiaciones:

Pfizer Central Research Achievement Award 1998

Patentes estadounidenses:

George J. Quallich, Antone John Debetten- Court, Peter Robert Rose Evenyi Yur'evich Shalaev, Carl Bernard Ziegler, Proceso para la formación de Atorvastatina amorfa US 2008/0269314.

George J. Quallich, Peter Pawloy, Sales del ácido [R- (R*,R*)]- 2- (4- flourofenil) - beta,delta- dihidroxi- 5- (1- metiletil) - 3- (fenil- 4- [(fenilamino) carbonil]- 1H- pirrol- 1- heptanóico US 2008/0262074.

George J. Quallich, Lewin T. Wint, Sales farmacéuticamente aceptables de sertralina y composiciones farmacéuticas de las mismas US 7,094,930 (2006)

George J. Quallich, Michael Castaldi, Sales cristalinas de benzoato monohidrato y anhidro de (2'S,3S) - 3- hidroxil- N- (2- [N- metil- N- 4- (N- propilamino- carbonil) fenil]amino- 2- fenil) - etilpirrolidina US 7.038.061 (2006)

George J. Quallich, Lewin Wint, Sal del ácido cítrico de un compuesto terapéutico y composiciones farmacéuticas del mismo US 6.825.193 (2004) .

George J. Quallich, Lewin Wint, Sales del ácido succínico de 5,7,14- triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]- hexadeca- 1(11) ,3,5,7,9- pentaeno y composiciones farmacéuticas de las mismas US 6.794.388 (2004) .

George J. Quallich, Proceso para la preparación de sertralina a partir de tetralona quiral US 6.593.496 (2003) .

Oliver Dapremont, Fiona Geiser, Tong Zhang, Subramanian Guhan, Robert Guinn, George J. Quallich, Proceso para la preparación de sertralina- tetralona enantioméricamente pura u ópticamente enriquecida usando cromatografía continua US 6.444.854 (2002) .

George J. Quallich, Jeffery Raggon, Paul Hill, Proceso para la preparación de tioamidas cíclicas US 6,388,127 (2002)

George J. Quallich, Lewin Wint, Peter Rose, Stephen Massett, Polimorfos de un Azo- biciclo (2.2.2) oct- 3- ilamina citrato cristalino y sus composiciones farmacéuticas US 6.387.925 (2002) .

George J. Quallich, Método de Síntesis de Pirrol amidas US 6.262.272 (2001) .

George J. Quallich, Polimorfos de un Azo- biciclo (2.2.2) octan- 3- amina citrato cristalino y sus composiciones farmacéuticas US 6.255.320 (2001) .

George Chang, George J. Quallich, Amidas inhibitorias de la secreción de la APO B/MTP US 6.121.283 (2000) .

George J. Quallich, Catalizadores enantioselectivos de oxazaborolidina US 6.037.505 (2000) .

George J. Quallich, Catalizadores enantioselectivos de oxazaborolidina US 6.005.133 (1999) .

George Chang, Peter H. Dorff, George J. Quallich, Derivados de la Tetrahidro- isoquinolin- 6- il amida del ácido bifenil- 2- carboxílico, su preparación y su uso como inhibidores de la MTP y/o secreción de la APO B US 5.919.795 (1999) .

George J. Quallich, Sal de clorhidrato inhibidora de la secreción de la APO B/MTP US 5.968.950 (1999) .

George J. Quallich, Proceso para la preparación de tetralona quiral: reducción de naftalenona para formar alcohol usando reactivos de organoborano US 5.750.794 (1998) .

George J. Quallich, Método para preparar azatetralonas US 5,677,458 (1997) .

George J. Quallich, Síntesis de derivados de 3- bromo- 5- cloro- 2- alquil- piridina US 5,608,071 (1997) .

George J. Quallich, Proceso e Intermedios quirales para agentes antidiabéticos de tiazol US 5,576,442 (1996)

George J. Quallich, Catalizadores enantioselectivos de oxazaborolidina US 5.552.548 (1996) .

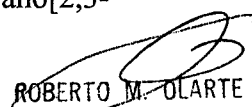
George J. Quallich, Proceso e Intermedios para preparar cis(+) - 3- [4,6- dihidroxicroman- 3- ilmetil]- 4- metoxianilina US 5.539.128 (1996) .

George J. Quallich, Proceso para la preparación de intermedios en la síntesis de derivados quirales de tiazolidina- 2,4- diona US 5,512,689 (1996) .

George J. Quallich, Proceso para preparar un enantiómero de cetona US 5,466,880 (1995) .

George J. Quallich, 3- bromo- 5- cloro- piridinas usadas como intermedios en la síntesis de azatetralonas US 5.436.344 (1995) .

Charles W. Murtiashaw, George J. Quallich, Ciertas 3,4- dihidro- 2H- pirano[2,3- B]piridinas US 5,336,771 (1994) .


ROBERTO M. OLARTE GARCIA
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0041
Minijusticia 1996

George J. Quallich, Proceso para la preparación de un enantiómero de cetona US 5,196,607 (1993) .

Frank R. Busch, Robert W. Dugger, George J. Quallich, Proceso para (3S,4R) - 3- [1(R) - t-butildimetilsiloxi) etil]- 4- [1- oxo- 3- tiolaniltio(tiocarbonil) tio]azetidín- 2- onas e intermedios de las mismas US 5,075,439 (1991) .

Charles W. Murtiashaw, George J. Quallich, 6- cloro- 3,4- dihidro- pirano- [2,3- B]- piridinas con una configuración R US 5,068,333 (1991)

George J. Quallich, Robert C. Friedmann, Método de resolución óptica para 3R- (3- carboxibencil) - 6- (5- fluoro- 2- benzotiazolil) - metoxi- 4R- cromanol US 4.987.231 (1991) .

George J. Quallich, Michael T. Williams, Proceso para la preparación de intermedios de sertralina US 4,839,104 (1989) .

George J. Quallich, Michael T. Williams, Proceso para la preparación de un derivado del ácido 4,4- difenilbutanóico US 4,777,288 (1988) .

Publicaciones:

George J. Quallich, "Selección de la Forma Farmacológica en Desarrollo exploratorio" Wiley- Interscience "Fundamentals of Early Clinical Drug Development" Capítulo 12 (2006)

George J. Quallich, "Desarrollo del proceso comercial de Zoloft®/Sertralina" Chirality 17, S120 (2005) .

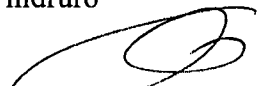
George J. Quallich, Teresa W. Makowski, Andrew F. Sanders, Frank Urban, Enrique Vazquez, "Síntesis de 1,2,3,4- tetrahidroisoquinolinas que contienen grupos removedores de electrones" Journal of Organic Chemistry 63, 4116 (1998) .

George J. Quallich, James F. Blake, Teresa M. Woodall, "Difeniloxazaborolidina para reducciones enantioselectivas de cetonas" American Chemical Society Symposium Series No. 641 "Reducciones en Química Orgánica" Capítulo 7 (1996) .

George J. Quallich, Kenneth N. Keavey, Teresa M. Woodall, "Síntesis enantioselectiva de dioles C₂- simétricos" Tetrahedron Letters 4729 (1995) .

George J. Quallich, James F. Blake, Teresa M. Woodall, "Un estudio combinado *ab initio* y sintético de la estructura quiral de oxazaborolidinas y sus relaciones de enantioselectividad" Journal of the American Chemical Society 8516 (1994) .

George J. Quallich, Teresa Woodall, "Oxazaborolidinas *in situ*, reactivos de hidruro enantioselectivos prácticos" SynLett 929 (1993)


ROBERTO M. OLARTE GARCIA
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0041
Minijusticia 1996

124²⁶¹

George J. Quallich, Teresa Woodall, "Difeniloxazaborolidina, Un nuevo catalizador para la reducción enantioselectiva de cetonas" Tetrahedron Letters 4145 (1993) .

George J. Quallich, Teresa Woodall, "Reducción enantioselectiva con oxazaborolidina de cetonas que contengan heteroátomos" Tetrahedron Letters 785 (1993) .

George J. Quallich, Peter Morrissey, "Una síntesis general de oxindolas" Synthesis 51 (1993) .

George J. Quallich, Teresa Woodall, "Síntesis de 4(S) - (3,4- diclorofenil) - 3,4- dihidro- 1(2H) - naftalenona mediante desplazamiento SN2 con cuprato de un alcohol bencilico quiral activado " Tetrahedron 48, 10239 (1992) .

George J. Quallich, Ralph Breitenbach, Susan L. Pezzulo, Stephen Goldstein, Charles W. Murtiashaw, Reinhard Sarges, "Formación de anillos de 2,3- piridina. La síntesis enantioselectiva de un inhibidor de la aldosa reductasa" Journal of Organic Chemistry 57, 1930 (1992) .

George J. Quallich, Darrell E. Fox, Robert C. Friedmann, Charles W. Murtiashaw, "Síntesis de Azatetralona vía Acoplamiento de Grignard regioselectiva y ciclización de Parham" Journal of Organic Chemistry 57, 761 (1992)

George J. Quallich, Jon Bordner, Mark L. Elliott, Peter Morrissey, Robert A. Volkmann, Magdalena M. Wroblewska- Adams, "Una síntesis práctica de (3S,4S) - 3- [(R) - 1- t- butildimetilsiloxi) etil] - 4- metilsulfonil- 2- azetidinona a partir de S,S- dióxido del ácido dibromopenicilánico: *A Penem Synthon*", Journal of Organic Chemistry 55, 367 (1990) .

George J. Quallich, J. William Lackey, "Oxidación diastereoselectiva de sulfuros a sulfóxidos con potasio peroximonosulfato" Tetrahedron Letters 3685, (1990) .

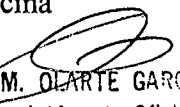
George J. Quallich, Michael T. Williams, "Sertralina: Desarrollo de un inhibidor quiral de la absorción de la serotonina", Chemistry and Industry 10, 315, (1990)

George J. Quallich, Michael T. Williams, Robert C. Friedmann, "Síntesis Friedel- Crafts de la 4- (3,4- diclorofenil) - 3,4- dihidro- 1- (2H) - naftalenona, un intermedio clave en la preparación de la sertralina antidepressiva", Journal of Organic Chemistry 55, 4971 (1990) .

Samuel J. Danishefsky, Biing Jiun Uang, George J. Quallich, "Síntesis total de vineomicinona B2 metil éster", Journal of the American Chemical Society 107, 1285 (1985)

Samuel Danishefsky, Daniel F. Harvey, George J. Quallich, Biing Jiun Uang, "Rutas expeditas para multiplicar piranos funcionalizados", Journal of Organic Chemistry 49, 392 (1984) .

Samuel Danishefsky, Biing Jiun Uang, George J. Quallich, "Síntesis total de vineomicina B2 aglicon", Journal of the American Chemical Society 106, 2453 (1984)


ROBERTO M. OLARTE GARCÍA
Traductor e intérprete Oficial
Resolución No. 0041
Minijusticia 1996

George J. Quallich y R.H. Schlessinger, "Síntesis totales de dl- confertin y dl- damsine",
Journal of the American Chemical Society 101, 7627 (1979) .

Presentaciones recientes:

"Desarrollo del Proceso Comercial para Zoloft®/Sertralina" Proceso AICHE / Sesión de la historia del producto; Filadelfia, PA 16- 21 de noviembre de 2008.

"Estrategias de desarrollo exploratorio y tácticas en la selección de la forma farmacológica" Taller AAPS sobre Estrategias de Descubrimientos Farmacológicos y Asuntos críticos para la selección de candidatos clínicos; San Francisco, CA 19- 21 de mayo de 2008.

"El desarrollo de una cristalización de aglomeración usando tecnologías analíticas procesales y trituración en húmedo" Conferencia Internacional 2006 sobre Ciencia y Tecnología Bio y Farmacéutica; San Diego, CA, 18- 21 de diciembre de 2006.

Desarrollo profesional reciente:

Programa para el desarrollo de liderazgo (Centro para el Liderazgo Creativo)
Estrategias para el mejoramiento de la Influencia Ejecutiva (Escuela de Gobierno JFK)
Inteligencia Competitiva (Caltech)

Personal:

Casado 1976
Hijos; Vera & Stephen

Referencias:

Disponibles por solicitud


ROBERTO M. OLARTE GARCIA
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0041
Minijusticia 1996

16²⁶³

VIGÉSIMA EDICIÓN

REMINGTON:
THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY
(Teoría y Práctica de Farmacia)

Alfonso R. Gennaro
Presidente de la Junta Editorial
y Editor

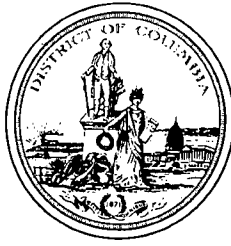
Biblioteca Central de Investigación de Pfizer
(código de barras)

Traducción oficial de documento en inglés presentado ante mí.

Roberto M. Olarte García
Traductor e Intérprete Oficial
Lic. 0041/96 del Ministerio de Justicia



ROBERTO M. OLARTE GARCIA
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0041
Minijusticia 1996



Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *District of Columbia*
United States of America

SAMI A. SWADEK

2. This public document has been signed by _____
NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE DISTRICT OF COLUMBIA
3. acting in the capacity of _____

SAMI A. SWADEK, NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE

4. bears the seal/stamp of **DISTRICT OF COLUMBIA**

CERTIFIED

5. at Washington, D.C.

6. the 22 day of JUNE 2010

7. by *Secretary of the District of Columbia*

8. No. **232806**

9. Seal/Stamp



86-PO138

10. Signature

Stephanie D. Scott

Colombian 265
18c

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

266
19

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.

20

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.

21²⁶⁸

- 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

22

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:

270
23

- 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

271
24

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.

Dr. George J. Quallich, PhD

DEPONENT

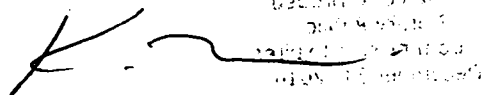
Place: Pfizer, Inc,
Groton, Connecticut, USA

On this 16TH day of June, 2010, before me, Dr. George J. Quallich, PhD,
personally appeared and executed the foregoing document.

In witness whereof I hereunto set my hand.

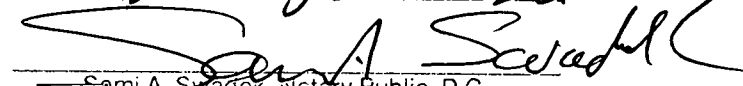
Stephanie A. Brodeur
Notary Public
My Commission Expires
December 31, 2014

*I certify this to be
the original document*



District of Columbia: SS
Subscribed and Sworn to before me,

this 22nd day of JUNE, 2010


Sami A. Swadek, Notary Public, D.C.

My commission expires June 30, 2014

273
26

Appendix A

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.

28 275

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 Zolofit 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 Zolofit'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).

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-butyldimethylsiloxy]-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-chromanol 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 Zolof[®]/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).

278
31

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-butyltrimethylsiloxy]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).

279
32

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

280
33

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

281
34

282
35

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, *Chair*

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

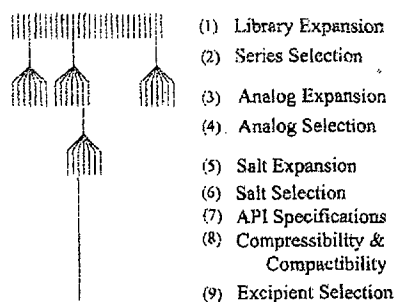


Figure 38-4. Typical API sequential decision-making: selection and expansion cycles.

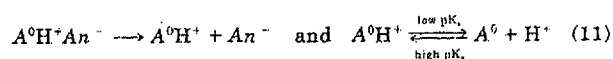
4, the remainder of this section will deal with how solid-state properties affect absorption and consistency, the two major development issues for an API. Salt selection, which determines the character of A^i , is the first critical solid-state decision for preformulation in the developmental arena.

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	clogP	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
Maleate	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.

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
RESPUESTA AL RECURSO DE REPOSICIÓN**

2020
Bogotá, D.C.

Abogado
CARLOS R. OLARTE

REFERENCIA:

Radicación No.	03-90378
Trámite	011
Evento	379
Actuación	412
Oficio No.	
Folios	003

TÍTULO: Sales 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 mismas (176).

Atendiendo al Recurso de Reposición interpuesto, primero se hacen las siguientes consideraciones:

Los documentos que se tienen en cuenta en el estudio son: el capítulo descriptivo de los folios 52-119 y 127-146, el capítulo reivindicatorio de los folios 183-187, la resolución de negación en los folios 205-212 y las observaciones del recurrente en los folios 213-227.

El problema técnico planteado en la solicitud está relacionado con la necesidad de obtener nuevas sales del compuesto 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno que tengan mayor estabilidad en el estado sólido que las sales de tal compuesto previamente conocida para ser adecuadas en la preparación de medicamentos (folio 55; pág. 4).

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona la sal de tartrato de 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno, especialmente su sal L-tartrato anhidra y su sal L-tartrato monohidratada, así como composiciones farmacéuticas que comprenden una de tales sales en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Segundo, atendiendo los argumentos del recurrente se encuentra que:

El recurrente señala que D1 se refiere particularmente a composiciones que pueden incluir el compuesto 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; *"sin embargo, D1 no contienen mención alguna a la sal de tartrato del compuesto"*; y que D2 hace referencia a sales del compuesto de interés, mencionando en el ej. 26 la sal de clorhidrato, pero *"nada en D2 sugiere que la sal de L-tartrato de este compuesto es susceptible de cristalizar"* (folio 215; pág. 3 de recurso).

Asimismo, el recurrente indica que en D3 y en D4 (referencias generales y teóricas) existe falta de motivación para desarrollar la sal de tartrato reivindicada (folio 216; pág. 4 de recurso).

Expediente 2003 027152, Recurso

Establece luego el recurrente que *“a partir de los documentos D1 a D4 una persona medianamente versada en la materia no podría esperar que la sal de tartrato del compuesto de interés sea altamente adecuada para uso farmacéutico dada su baja higroscopicidad, su alta solubilidad y alto punto de fusión”*, siendo inesperada la baja higroscopicidad de la sal L-tartrato (menor a 0,5% de agua absorbida a 90% de HR) en comparación con la sal de clorhidrato (64% de agua absorbida a 90% de HR) (folio 216; pág. 4 de recurso).

Y concluye entonces el recurrente, que las anterioridades D1 a D4 no se relacionan con la materia reclamada (sal L-tartrato de 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno), la cual resulta nueva e inventiva respecto al estado de la técnica (folio 216; pág. 4 de recurso).

Adicionalmente anota, que vuelve a anexar información de que las sales anhidra e hidratada de 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno de la invención donde se observa que son significativamente y sorprendentemente menos higroscópicas que la sal clorhídrica correspondiente (folio 217; pág. 4 de recurso), lo cual reafirma la información enviada en el examen de fondo de la solicitud; quedando así *“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” y “gozan de nivel inventivo frente a los antecedentes citados por el examinador”* (folio 218; pág. 6 de recurso).

Esta Oficina, al revisar y analizar las anteriores observaciones del recurrente, encuentra:

- Que D1 y D2 divulgan el compuesto 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno y señala sales farmacéuticamente aceptables del mismo, indicando D2 específicamente la cristalización de la sal de clorhidrato de tal compuesto; por su parte D3 y D4 divulgan el estudio del polimorfismo en moléculas de interés farmacéutico como una etapa necesaria y de rutina en la investigación y preformulación de medicamentos.
- Que la solicitud se diferencia de D2 en que específicamente reclama la sal tartrato de tal compuesto.
- Que no se encuentran indicaciones en D1 a D4 que permitan llevar al experto en la materia a considerar que al formar 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 de D1 o D2, se logre disminuir significativamente la higroscopicidad en comparación con la sal de clorhidrato del estado de la técnica mas cercano (D2), tal como se muestra en la solicitud, donde se observa, que a 90% de Humedad relativa (HR), las sales de tartrato anhidra y monohidrato absorben menos del 0,5% de agua en comparación con la sal de clorhidrato que absorbe 64% de agua (folios 129, 231).

En consecuencia, dado que la diferencia (específicamente la sal de tartrato) no está indicada para el compuesto 5,8,14-triazatetraciclo [10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno en el estado de la técnica más cercano (D2) ni en los otros documentos del estado de la técnica señalados en el examen (D1, D3 y D4), y teniendo en cuenta que tal diferencia permite que se obtengan sales tartrato anhidra y monohidrato del compuesto 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}] hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno que tienen una significativa baja higroscopicidad en comparación con la sal de clorhidrato de dicho compuesto del estado de la técnica más cercano (D2), se encuentra entonces que la materia reclamada tiene nivel inventivo.

Conclusión

Teniendo en cuenta lo anterior, se recomienda revocar la decisión de negación para el objeto solicitado proferido en la resolución de negación N° 14580 y en su lugar conceder el privilegio para las reivindicaciones 1-13 (folios 183-187).

Bogotá, D. C.,

CONCEPTO TÉCNICO 1778	DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES (C)	EXAMINADOR TÉCNICO 202079
-----------------------------	---	---------------------------------