

/102



AVISO DE NOTIFICACION
CORREO CERTIFICADO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Radicación : 5-58244- -16-0 Fecha: 2010-12-01 08:54:49
Trámite : 11 PATENTEIYII
Evento : 378 FASENACIONALI
Actuación : 432 COMUNICACTOADM
Destinatario : ALICIA LLOREDA RICAURTE Folios 1

Señor (a) (es)
ALICIA LLOREDA RICAURTE
CALLE 72 NO. 5-83 PISO 5 BOGOTA COLOMBIA
BOGOTA D.C.

Referencia RESOLUCION : 67707
Fecha : 30/11/2010
Expediente : 5-58244
Trámite : 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II
Evento : 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
Actuación : 432 COMUNICACION ACTO ADMINISTRATIVO

Comedidamente le solicito presentarse a este Despacho ubicado en la Carrera 13 No. 27 - 00 Piso Tercero (3), de la ciudad de Bogotá D.C., dentro del término de cinco (5) días hábiles contados a partir del envío de la presente citación, en horario de 8:00 a.m. a 4:30 p.m. jornada continua, con el fin de notificarle personalmente el contenido de la resolución de la referencia proferida dentro del expediente tramitado con el número de radicación citado en el asunto.

De no hacerse presente en el término indicado anteriormente, la providencia en mención se notificará por edicto, el cual se fijará por el término de diez (10) días en el Centro de Documentación e Información.

Para su comodidad el texto completo de la resolución se encontrará disponible en la página web de la Entidad desde el día hábil siguiente al de su notificación, la cual podrá ser consultada desde un computador con acceso a Internet, en la página www.sic.gov.co, con el número de resolución a través de la opción trámites y servicios - de carácter general transversal - consulta actos administrativos y providencias.

En caso de que se haya notificado, haga caso omiso de este aviso.

Secretaría General
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Al contestar favor indique el número de radicación consignado en el sticker

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 3, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26- 55 int. 2 Tel 5880070
Call Center 6513240 . Línea 018000-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia

/102



AVISO DE NOTIFICACION
CORREO CERTIFICADO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Radicación : 5-58244- -17-0 Fecha: 2010-12-01 08:54:49
Trámite : 11 PATENTEIYI
Evento : 378 FASE NACIONAL
Actuación : 432 COMUNICACTOADM
Destinatario : JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR Folios 1

Señor (a) (es)
JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR
CARRERA 17 NO 88 - 23 OF 205
BOGOTA D.C.

Referencia RESOLUCION : 67707
Fecha : 30/11/2010
Expediente : 5-58244
Trámite : 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II
Evento : 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
Actuación : 432 COMUNICACION ACTO ADMINISTRATIVO

Comedidamente le solicito presentarse a este Despacho ubicado en la Carrera 13 No. 27 - 00 Piso Tercero (3), de la ciudad de Bogotá D.C., dentro del término de cinco (5) días hábiles contados a partir del envío de la presente citación, en horario de 8:00 a.m. a 4:30 p.m. jornada continua, con el fin de notificarle personalmente el contenido de la resolución de la referencia proferida dentro del expediente tramitado con el número de radicación citado en el asunto.

De no hacerse presente en el término indicado anteriormente, la providencia en mención se notificará por edicto, el cual se fijará por el término de diez (10) días en el Centro de Documentación e Información.

Para su comodidad el texto completo de la resolución se encontrará disponible en la página web de la Entidad desde el día hábil siguiente al de su notificación, la cual podrá ser consultada desde un computador con acceso a Internet, en la página www.sic.gov.co, con el número de resolución a través de la opción trámites y servicios - de carácter general transversal - consulta actos administrativos y providencias.

En caso de que se haya notificado, haga caso omiso de este aviso.

Secretaría General
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Al contestar favor indique el número de radicación consignado en el sticker

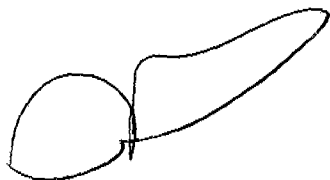
Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 3, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26- 55 int. 2 Tel 5880070
Call Center 6513240 . Línea 018000-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia

Señora
Jefe de la División de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

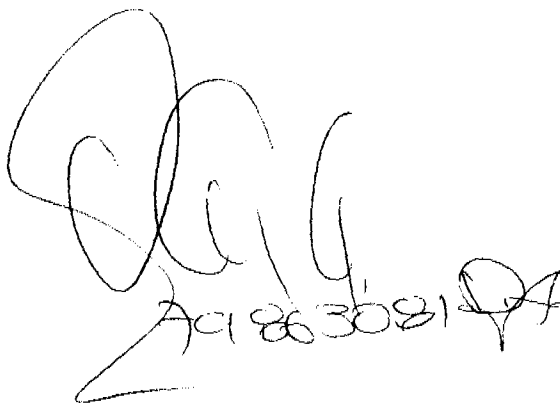
Ref.: Resolución : 67707
Fecha : 30/11/2010
Expediente No. : 05-58244

Yo JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR, identificado como aparece al pie de mi firma, autorizo al señor BLADIMIR GOMEZ identificado con C.C. No.79.863.081 de Bogotá, para que en mi nombre se notifique de la resolución enunciada en la referencia.

Atentamente,



JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR
C.C. No. 79.152.473 de Usaquén
T.P. No. 44655 del C.S. de la Jud.



79.863.081



277 486

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

RESOLUCIÓN N° 167707

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-058244

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 38 del artículo 3° del Decreto 1687 de 2010 y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 15 de junio de 2005, con el No. 05 - 058244, por la doctora Alicia Lloreda Ricaurte, en su calidad de apoderada de WYETH, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "COMPOSICIONES DE FARMACOS ANTI-INFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS, DESCONGESTIONANTES Y ANTI-HISTAMINICOS", que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2003/040748 del 18 de diciembre de 2003.

SEGUNDO: Que efectuado el examen de forma, en cuanto a los requisitos que debe reunir la solicitud y cumplidas las exigencias legales establecidas en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en materia de Patentes (PCT), el reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se ordenó publicar el extracto.

TERCERO: Que, mediante escrito radicado en esta entidad el 31 de agosto de 2006, con el número 05 - 058244 - 00005 0000, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, el doctor José Luis Reyes Villamizar, en su calidad de apoderado de TECNOQUÍMICAS S.A., presentó oposición fundamentada, la cual cumple los requisitos formales previstos por la normativa andina (Fl. 107).

CUARTO: Que mediante Oficio número 11073, notificado el 29 de septiembre 2006, se corrió traslado del documento de oposición a la solicitante para su conocimiento, por el término de 60 días. Mediante escrito radicado con el número 05 - 058244 - 00007 0000 del 21 de marzo de 2007, dio respuesta a la oposición referenciada en el considerando precedente y allegó nuevo capítulo reivindicatorio, el cual se ajustó a las prescripciones establecidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que realizado el examen de patentabilidad se encontró que la invención no es patentable. En consecuencia, con fundamento en lo dispuesto en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se requirió a la

200

67707

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 16177

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-058244

solicitante mediante Oficio No. 13629, notificado el 24 de octubre de 2008 y Oficio No. 5298, notificado el 23 de abril de 2010, para que se pronunciaran sobre las objeciones efectuadas a la solicitud, en cuando a la falta de unidad de invención y carencia de nivel inventivo, de acuerdo a las exigencias de los artículos 25 y 18, respectivamente, de la Decisión 486 mencionada.

SEXTO: Que la solicitante, mediante escritos radicados el 5 de marzo de 2009 y el 3 de septiembre de 2010, atendió oportunamente los requerimientos formulados y presentó aclaraciones. Con la respuesta del 5 de marzo, la solicitante allegó una solicitud divisional, la cual no fue aceptada teniendo en cuenta que la misma no supera la objeción relacionada con la falta de unidad de invención y, adicionalmente, dicha divisional incorporó materia no sustentada de manera suficiente por el capítulo descriptivo. Finalmente, se allegó un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual se ajusta a las prescripciones establecidas en el artículo 34 de la mencionada Decisión 486.

SEPTIMO: Que según lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina se otorgarán patentes "(...) *para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial*".

OCTAVO: Que las nuevas reivindicaciones 1 a 11, contenidas en los folios 427 y 428, carecen de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

8.1. Objeto de la invención

8.1.1. Materia reivindicada

El objeto de la presente solicitud se refiere a una forma de dosis unitaria que comprende entre 18mg y 33mg de pseudoefedrina, entre 1,2mg y 2,2mg de clorfeniramina y entre 100mg y 200mg de ibuprofeno.

8.1.2. Sustento descriptivo

La invención está dirigida a una composición y un método para el tratamiento de la rinitis y síntomas similares al resfriado, que incluye un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo (NSAID), un descongestionante y un antihistamínico. 

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 61137

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-058244

Los productos convencionales proporcionan un tratamiento efectivo de los síntomas de la rinitis, debido al resfriado y la alergia. Sin embargo, éstos no alivian los efectos secundarios de los descongestionantes y los antihistamínicos en individuos sensibles, por ende, sigue existiendo la necesidad de tratar los síntomas de la rinitis, reduciendo los efectos secundarios causados por el tratamiento.

8.2. Sobre la oposición presentada

8.2.1. Oposición presentada por Tecnoquímicas S.A.

Como se anunció en el tercer considerando, se presentó un escrito de oposición por parte del doctor José Luis Reyes Villamizar, en su calidad de apoderado de TECNOQUÍMICAS S.A.

En la oposición presentada, se argumentó que el capítulo reivindicatorio de la solicitud resulta susceptible de ser controvertido y objetado por medio de las anterioridades US5025019 y US5681577 y de los argumentos técnicos mencionados en la bibliografía técnica pertinente, como quiera que los elementos descritos en las anterioridades forman parte de la formulación reivindicada en la solicitud en estudio, no sólo porque comprenden los mismos principios activos combinados, a saber: ibuprofeno, pseudoefedrina y clorfeniramina, sino porque la formulación que allí se divulga se presenta en forma de tableta y porque comprende excipientes farmacéuticamente aceptables.

Adicionalmente, la opositora establece que no sólo resulta conocida la combinación, sino que es absolutamente predecible la obtención del efecto sinérgico pretendido en razón a que resulta predecible el efecto farmacológico conseguido, toda vez que se basa en la compatibilidad de mecanismos y en la combinación de moléculas que presentan diferentes mecanismos de acción para el tratamiento de una misma patología.

La sociedad opositora sustenta lo anteriormente expuesto, con el fin de que se niegue la patente requerida en la presente solicitud, por no cumplir con los requisitos de novedad y nivel inventivo (Fls. 80 a 87).

8.2.2. Respuesta de la solicitante a la oposición presentada

La solicitante en su respuesta, frente a lo argumentado en la oposición presentada por Tecnoquímicas S.A., indica que la opositora no ha logrado reconocer en qué consiste la invención, ni el problema técnico que se pretende

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 167347

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-058244

resolver y mucho menos las características de la solución propuesta, debido a que la formulación no se reduce solamente a solucionar el problema del control de los síntomas de la gripa o el resfriado, como equivocadamente ha sido interpretado.

Agrega, que en realidad el problema técnico radica en la necesidad de tratar los síntomas de la rinitis, pero con la consecuente reducción de los efectos secundarios asociados a los tratamientos convencionales. Para ello, logra combinar efectivamente niveles reducidos de un agente antihistamínico y/o un agente descongestionante, superando así las dificultades asociadas a la administración de cantidades superiores de los agentes activos. De esta manera, la solución propuesta surge como respuesta efectiva a un problema técnico que no había sido mencionado ni reconocido por las enseñanzas de los documentos citados por la opositora.

En lo que respecta al documento US5025019, la solicitante argumenta que en dicha publicación no se revelan cantidades del antiinflamatorio no esterooidal (AINEs), en relación con los demás ingredientes activos de la composición y mucho menos una proporción reducida de la dosis, por lo que allí no se revela ni se sugiere la composición farmacéutica específica con sus tres componentes, en donde el descongestionante y/o el antihistamínico están presentes en una cantidad menor que o igual a un 75% de la dosis aprobada.

Frente a la publicación US5681577, la solicitante argumenta que allí se revela una formulación masticable que comprende una mezcla de un descongestionante y un antihistamínico. Sin embargo, nada se establece allí respecto de la posibilidad de reducir la dosis requerida. En consideración a la materia allí divulgada, concluye que la composición reivindicada es novedosa y no se encuentra anticipada por sus enseñanzas.

8.2.3. Consideraciones de la Oficina

Esta Oficina considera que la Oposición presentada por TECNOQUIMICAS S.A. es fundada frente a los documentos US5025019 y US5681577, allegados para el análisis de patentabilidad.

Una vez analizados los documentos técnicos relacionados por la opositora y la respuesta aportada por la solicitante, fue posible concluir que los antecedentes US5025019 y US5681577 señalan el camino para el desarrollo de combinaciones, como las reivindicadas en la presente solicitud, por lo que se consideran contundentes al momento de desvirtuar la patentabilidad de la misma, dado que

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 167177

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-058244

comprenden las características esenciales que definen la materia reivindicada originalmente, así como las modificaciones allegadas mediante memorial radicado el 3 de septiembre de 2010 y que se relacionan con la combinación de las especies químicas: pseudoefedrina, clorfeniramina e ibuprofeno en proporciones específicas. Por otra parte, dichos documentos anticipan la manera como se concatenan diferentes mecanismos de acción y actividad, con el fin de lograr resultados eficaces en el tratamiento del resfriado y los síntomas asociados a reacciones histaminérgicas.

En consecuencia, la oposición presentada por TECNOQUÍMICAS S.A. se encuentra fundada y, en consecuencia, los argumentos presentados serán tenidos en cuenta para efectos de la presente decisión.

8.3. Determinación del estado de la técnica

8.3.1. Fecha determinante para el análisis comparativo

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 18 de diciembre de 2002, que corresponde a la fecha de la prioridad invocada respecto de la solicitud US No. 60/434,342

La fecha de la prioridad fue tomada en cuenta para el estudio de patentabilidad, según obra a folio 432 del expediente en estudio.

8.3.2. Documentos del estado de la técnica

Teniendo en cuenta los documentos presentados por la opositora y consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se tienen los siguientes documentos, anteriores a la fecha de la prioridad invocada y relacionados con la materia de la solicitud en estudio:

No.	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	US5025019	"Cough/cold mixtures comprising non-steroidal anti-inflammatory drugs"	1991-06-18
D2	US5681577	"Multiple action cold/sinus preparations"	1997-10-28
D3	US5916590	"Soft gelatin pharmaceutical dosage form"	1999-06-29

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 28.113

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-058244

8.3.3. Información derivada de los antecedentes

La anterioridad US5025019 (de aquí en adelante denominada D1) revela composiciones farmacéuticas que comprenden la combinación de un anti-inflamatorio no esterooidal (AINES) con un antihistamínico y un agente descongestionante (Fls. 88 a 93).

El ejemplo 1 de dicho antecedente presenta una composición farmacéutica que combina:

Ibuprofeno 200mg
Clorfeniramina maleato 8mg
Fenilpropanolamina clorhidrato 8mg
Hidrobromuro de dextrometorfano 30mg
Guaifenesina 100mg
Excipientes

La reivindicación 1 de la publicación indica, además, que dentro del grupo de los AINES de elección se encuentra el activo ibuprofeno, dentro de los simpaticomiméticos se encuentra el compuesto activo pseudoefedrina y como agente antihistamínico es posible elegir el activo clorfeniramina.

La anterioridad US5681577 (de aquí e adelante denominada D2) revela una preparación medicamentosa que contiene un agente antihistamínico y un descongestionante en un portador farmacéuticamente aceptable. El agente descongestionante puede ser pseudoefedrina y el agente antihistamínico se elige entre clorfeniramina maleato y difenhidramina clorhidrato y el agente analgésico se elige entre ibuprofeno, ácido meclofenámico y aspirina.

La anterioridad US5916590 (de aquí en adelante denominada D3) divulga sistemas de entrega farmacéuticos de tipo cápsula de gelatina blanda. El ejemplo 6 de este antecedente revela una composición que comprende: 225mg/ml de acetaminofén, 27mg/ml de clorhidrato de pseudoefedrina y 2mg/ml de maleato de clorfeniramina.

La composición cuali-cuantitativa de la fórmula es la siguiente:

Componente	Cantidad (%p/p)
Acetaminofén	19,5
Pseudoefedrina HCl	2,34
Maleato de clorfeniramina	0,16
PEG 400	58,5

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 677

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-058244

Agua purificada	15,6
Acetato de sodio	3,12
Estearato de sodio	0,78

8.4. Nivel inventivo

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la 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".

El estado de la técnica, al tenor de lo dispuesto en el artículo 16 de la misma Decisión, comprende "todo lo que haya sido accesible al público, por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida".

El Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina recientemente ha dicho sobre este requisito, lo siguiente:

"Como segundo requisito, adicional al de la novedad, se exige que la invención tenga nivel inventivo, esto es, que implique un salto cualitativo en relación con la técnica existente. Este requerimiento es desarrollado por el artículo 4 de la Decisión 344 que presupone el requisito de nivel inventivo al establecer que la invención goza de dicho nivel al no derivar de manera evidente del estado de la técnica, ni resultar obvia para una persona entendida o versada en la materia.

Este requisito ofrece al examinador la posibilidad de determinar si con los conocimientos técnicos que existían al momento de la invención, se hubiese podido llegar de manera evidente a la misma, o si el resultado hubiese sido obvio para un experto medio en la materia de que se trate, es decir, para una persona del oficio y normalmente versada en la materia técnica correspondiente.

Con respecto a lo anterior, el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina ha manifestado lo siguiente:

'Con el requisito del nivel inventivo, lo que se pretende es dotar al examinador técnico de un elemento que le permita afirmar o no si a la invención objeto de estudio no se habría podido llegar a partir de los conocimientos técnicos que existían en ese momento dentro del estado de la técnica... En este punto conviene advertir que uno es el examen que

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 157.000

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-058244

realiza el técnico medio respecto de la novedad y otro el que se efectúa con respecto al nivel inventivo; si bien en uno y otro se utiliza como parámetro de referencia el 'estado de la técnica', en el primero, se coteja la invención con las 'anterioridades' existentes dentro de aquella, cada uno (sic) por separado, mientras que en el segundo (nivel inventivo) se exige que el técnico medio que realiza el examen debe partir del conocimiento general que él tiene sobre el estado de la técnica y realizar el cotejo comparativo con su apreciación de conjunto, determinando si con tales conocimientos técnicos existentes ha podido o no producirse tal invención' [Proceso N° 12-IP-98. Doc. Cit. TRIBUNAL DE JUSTICIA DE LA COMUNIDAD ANDINA].

Resulta pertinente, a los efectos del artículo 4 de la Decisión 344, definir qué se entiende por 'obvio' y por 'evidente' a fin de determinar qué se debe entender por nivel inventivo.

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' [DICCIONARIO DE LA LENGUA ESPAÑOLA. Vigésima Segunda Edición. ESPASA. Madrid, España. 2001. 'DEFINICIONES DE EVIDENTE, EVIDENCIA Y OBVIO'. Tomos 5 y 7. Págs. 686 y 1089].

En este orden de ideas, se puede concluir 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.

Este Tribunal, al respecto, manifiesta que 'Tal y como lo establece Gómez Segade (...) el inventor debe reunir los méritos que le permitan atribuirse una patente, sólo si la invención fruto de su investigación y desarrollo creativo constituye 'un salto cualitativo en la elaboración de la regla técnica', actividad intelectual mínima que le permitirá que su invención no sea evidente (no obvia) del estado de la técnica. Es decir, que con el requisito del nivel inventivo, lo que se pretende es dotar al examinador técnico de un elemento que le permita afirmar o no si a la invención objeto de estudio no se habría podido llegar a partir de los conocimientos técnicos que existían en ese momento dentro del estado de la técnica (...)'.¹

6

¹ Proceso 13-IP-2010. TRIBUNAL DE JUSTICIA DE LA COMUNIDAD ANDINA. Marzo 7 de 2010.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N°

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-058244

Visto lo anterior, se advierte que las composiciones de fármacos reivindicadas por la solicitud carecen de nivel inventivo porque, a los ojos de una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica, serían obvias a partir del conocimiento brindado por el estado de la técnica.

Cabe aclarar, que el nivel inventivo de la materia reclamada se evaluó mediante comparación entre las características esenciales de la composición reivindicada y los elementos esenciales de las composiciones anticipadas por el arte previo.

8.4.1. Materia reivindicada

El objeto de la presente solicitud se refiere a una forma de dosis unitaria que comprende entre 18mg y 33mg de pseudoefedrina, entre 1,2mg y 2,2mg de clorfeniramina y entre 100mg y 200mg de ibuprofeno.

8.4.1. Análisis de las diferencias técnicas

A continuación, se presenta una tabla que compara las características técnicas esenciales de la solicitud con las características técnicas divulgadas por las anterioridades D1 a D3:

Materia Reivindicada	D1 (US5025019)	D2 (US5681577)	D3 (US5916590)
Forma de dosis unitaria que comprende:	Formulaciones farmacéuticas	Composición masticable para el tratamiento del resfriado y la sinusitis que comprende:	Cápsulas de gelatina blanda (Fl. 385, ejemplo 6)
Ibuprofeno entre 100mg y 200mg	Un AINEs como ibuprofeno (50 a 400mg)	Un agente analgésico como ibuprofeno	Un AINE como acetaminofén 225mg/ml
Pseudoefedrina entre 18 y 33mg	Una amina simpaticomimética como pseudoefedrina (60 a 120mg)	Un agente descongestionante como pseudoefedrina	Un descongestionante como pseudoefedrina 27mg/ml
Clorfeniramina entre 1,2 y 2,2mg	Un agente antihistamínico como clorfeniramina (2 a 12mg)	Un agente antihistamínico como clorfeniramina maleato	Un agente antihistamínico como clorfeniramina 2mg/ml

Tabla 1. Comparación de elementos técnicos

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N°

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-058244

Tal como se observa, la diferencia de la solicitud con respecto a D1, consiste en que la dosis utilizada de pseudoefedrina, en la combinación allí divulgada, supera el límite establecido por la solicitante para la combinación reclamada, que oscila entre 18 y 33mg.

Con respecto a D2, la diferencia radica en que en la citada publicación no se divulgan las dosis requeridas de los agentes activos combinados.

Con respecto a D3, la diferencia consiste en que el agente antiinflamatorio no esteroideal (AINE), combinado, en la citada referencia, con pseudoefedrina y clorfeniramina, no es ibuprofeno sino acetaminofén.

8.4.2. Del problema técnico objetivo y del efecto técnico inesperado

De acuerdo con la memoria descriptiva de la solicitud, el problema técnico consiste en los frecuentes efectos secundarios que generan los descongestionantes y antihistamínicos en individuos sensibles. Tal es el caso de la sedación, por lo que existía la necesidad de tratar los síntomas de la rinitis, pero reduciendo los efectos secundarios atribuidos a los tratamientos convencionales

De esta manera, el problema técnico objetivo corresponde a la necesidad de reducir los efectos adversos asociados a la actividad de descongestionantes y antihistamínicos formulados en composiciones para el tratamiento de la rinitis y en conseguir una mayor eficacia terapéutica.

Al evaluar los elementos característicos de la combinación reivindicada y al compararlos con los antecedentes técnicos, fue posible concluir que la esencia y el concepto de mezcla e interacción farmacológica de tipo sinérgico, reivindicado por la solicitante, se encuentra anticipado por la combinación de las enseñanzas de las publicaciones D3 y D1 o D2 y D3, toda vez que la publicación D3 se anticipa a la reducción de la dosis requerida de pseudoefedrina y clorfeniramina, cuando se encuentra en combinación con un agente antiinflamatorio no esteroideal y, en cualquiera de las publicaciones D1 ó D2, se contemplan las características de las especies combinadas, toda vez que divulgan expresamente la posibilidad de obtener la combinación farmacológica: ibuprofeno/pseudoefedrina/clorfeniramina.

Así, el antecedente D3 establece que el descongestionante pseudoefedrina se utiliza en dosis de 27mg/ml y, debido a su interacción con el agente

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N°

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-058244

antihistamínico, es posible reducir la dosis requerida de clorfeniramina hasta un nivel de 2mg/ml. Por su parte, la publicación D1 establece que es posible combinar ibuprofeno/pseudoefedrina/clorfeniramina en los siguientes rangos de dosificación: (25 a 600)mg / (60 a 120)mg / (2 a 12)mg, respectivamente.

En consecuencia, una persona del oficio normalmente versada en ciencias farmacéuticas encontraría obvia la solución que aporta la solicitud, con el fin de reducir los efectos adversos asociados a los tratamientos para la rinitis, como quiera que la disminución en la dosis requerida había sido contemplada en el estado del arte.

Para acreditar los resultados de superioridad farmacológica, la solicitante divulga dentro de la memoria descriptiva de la solicitud un estudio en el que se evalúan los efectos que se consiguen con la administración de [ibuprofeno/pseudoefedrina/clorfeniramina]. La Tabla 1, correspondiente a los ejemplos 1 y 2, presenta algunas mezclas que fueron administradas a un grupo específico de pacientes con antecedentes de rinitis alérgica (Fls. 33 y 34).

En el estudio se involucraron un total de 1070 pacientes, quienes fueron asignados en cuatro grupos de tratamiento, tal y como se muestra a continuación:

Tratamiento 1: El grupo 1 fue tratado con dos grageas que contenían la combinación de los tres componentes [ibuprofeno/pseudoefedrina/clorfeniramina], en dosis de [200/300/2]mg.

Tratamiento 2: el segundo grupo fue tratado con una tableta de placebo más una tableta tratamiento de la triplete [ibuprofeno/pseudoefedrina/clorfeniramina], en dosis de [200/300/2]mg.

Tratamiento 3: el tercer grupo fue tratado con una tableta que contenía la mezcla [pseudoefedrina/clorfeniramina], en dosis de [30/2]mg, más dos tabletas de placebo.

Tratamiento 4: al cuarto grupo de tratamiento se le administraron dos tabletas de placebo.

Tratamiento	AINES/mg	Descongestionante/mg	Antihistamínico/mg
Grupo 1 (2 grageas)	Ibuprofeno 200mg	Pseudoefedrina 30mg	Clorfeniramina 2mg
Grupo 2 (1 gragea tratamiento +1 tableta placebo)	Ibuprofeno 200mg	Pseudoefedrina 30mg	Clorfeniramina 2mg

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 1847/11
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-058244

Grupo 3 (1 tableta tratamiento + 2 tabletas placebo)	-	Pseudoefedrina 30mg	Clorfeniramina 2mg
Grupo 4 (2 Tabletas placebo)	-	-	-

Los resultados del estudio permitieron valorar la eficacia primaria y secundaria del tratamiento y sugieren que el tratamiento 1 y el tratamiento 2 presentan resultados significativamente superiores con respecto a los tratamientos 3 y 4, lo que indica que la combinación farmacológica [ibuprofeno/pseudoefedrina/clorfeniramina], en dosis de [200/300/2]mg, presenta una interacción importante. No obstante, no existen diferencias significativas en términos de potencia y eficacia farmacológica entre los tratamientos 1 y 2 (Fl. 44, memoria descriptiva), aún cuando evidencia mayores efectos asociados a somnolencia y astenia, el grupo tratado con el régimen 1.

Frente a estos hallazgos es preciso señalar, que en el estado del arte se habían divulgado las características químicas de las especies combinadas y los mecanismos de acción que interactuaban en el tratamiento de afecciones originadas por rinitis alérgica y el resfriado. En especial, son las publicaciones D1 o D2 las que señalan la posibilidad de combinar ibuprofeno/pseudoefedrina/clorfeniramina dentro de un sistema de entrega farmacéutico y aún cuando allí se divulgan rangos amplios de dosificación, es realmente en el antecedente D3 en el que se establece la posibilidad de administrar dosis reducidas de pseudoefedrina y clorfeniramina.

En consecuencia, tanto la interacción farmacológica, como el efecto asociado a la reducción de la dosis, se derivan evidentemente a partir del estado del arte y existía la expectativa razonable de conseguir la reducción de efectos adversos con fundamento en las enseñanzas de la publicación D3 y su combinación con cualquiera de los antecedentes D1 o D2.

En consecuencia, la materia reivindicada en la presente solicitud carece de nivel inventivo, razón por la cual no cumple con lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

8.5. Respuesta a los argumentos de la solicitante

Con relación a los argumentos de la solicitante, allegados con motivo de la notificación de fondo, se determina que:



7461

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 167767

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-058244

La solicitante, con relación al problema técnico, señala que "en el estado de la técnica aún persiste la necesidad de contar con medicamentos que sean adecuados para el tratamiento de los síntomas de la alergia y el resfriado, pero que se caractericen por evitar los efectos secundarios ampliamente conocidos de los agentes descongestionantes y antihistamínicos en individuos sensibles a tales compuestos activos. En este sentido, el solicitante de la invención ha descubierto que la adición de un agente antiinflamatorio no esteroidal aumenta la eficacia de una composición que contiene un antihistamínico y un descongestionante, permitiendo incluso la reducción de la dosis de cada uno de dichos agentes activos, hecho que resulta ser particularmente ventajoso debido a que la disminución de las cantidades de antihistamínico y descongestionante permite disminuir los efectos secundarios no deseados de cada uno de ellos, tales como el efecto estimulador de los descongestionantes y la somnolencia asociada con los antihistamínicos. En este sentido y de manera específica, en la presente solicitud se revela una composición farmacéutica que comprende un descongestionante (pseudoefedrina), una antihistamina (clorfeniramina) y un fármaco antiinflamatorio no esteroidal (ibuprofeno) para el tratamiento de la rinitis y los síntomas del resfriado, con la característica que el descongestionante está presente en una cantidad entre 18 mg y 33 mg, mientras que la antihistamina está presente en una cantidad entre 1,2 mg y 2,2 mg" (Fl. 423).

Se debe resaltar que, de acuerdo con la memoria descriptiva de la solicitud, el problema técnico consiste en la necesidad de reducir los efectos secundarios asociados a la administración de un descongestionante y un antihistamínico en individuos sensibles. Por ello, mediante los ejemplos que ilustran la invención, la solicitante evaluó la eficacia analgésica/descongestionante/antihistamínica de una composición en cápsula, que incluía una cantidad efectiva de ibuprofeno, clorhidrato de pseudoefedrina y maleato de clorfeniramina, frente a una composición que incluía solamente pseudoefedrina y clorfeniramina, con variación de la dosis (Fls. 33 a 45).

Los resultados de estos estudios permitieron observar que el Tratamiento 1 (antes identificado), en el que se administraron 2 grageas de: ibuprofeno/pseudoefedrina/clorfeniramina 200/30/2mg y el Tratamiento 2, en el que se administró una tableta de placebo más una de ibuprofeno/pseudoefedrina/clorfeniramina 200/30/2mg, presentaron resultados significativamente superiores a los reportados para los tratamientos 3 (sin ibuprofeno) y 4 (placebo).

Así las cosas, en virtud de los resultados revelados por el estudio que divulga la solicitante, fue posible concluir sobre la reducción en los efectos adversos,



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 001701

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-058244

derivada de la utilización de dosis reducidas de clorfeniramina y pseudoefedrina y sobre la eficacia farmacológica superior de la tripleta: ibuprofeno/pseudoefedrina/clorfeniramina.

Sin embargo, en la misma descripción de la solicitud se concluye que "ambas dosis de ibuprofeno/pseudoefedrina/clorfeniramina (400/60/4mg y 200/30/2 mg totales, respectivamente) fueron igualmente eficaces en aliviar los síntomas mediados por la histamina de la rinitis alérgica estacional. Además, no se observó una respuesta clara a la dosis entre los grupos de Tratamiento 1 y Tratamiento 2" -subraya fuera de texto original- (Fl. 44, de la memoria descriptiva), por lo que, al respecto, es preciso señalar que mediante Oficio 5298 de 2010, se le indicó a la solicitante la razón por la cual el efecto técnico atribuido a la combinación farmacológica había sido anticipado por el estado de la técnica, debido a que la combinación de un AINEs, como paracetamol, con pseudoefedrina y clorfeniramina, había evidenciado la misma disminución de los efectos secundarios asociados a los antihistamínicos y descongestionantes, mediante la reducción de la dosis requerida de pseudoefedrina y clorfeniramina.

El antecedente al que se hizo referencia en el Oficio mencionado, corresponde a la publicación D3 en la que se revelan composiciones líquidas para administración en cápsulas de gelatina blanda, que comprenden 27mg/ml de pseudoefedrina en combinación con 2mg/ml de clorfeniramina. En la citada composición se adiciona un agente antiinflamatorio no esterooidal (AINE), denominado acetaminofén, en cantidad de 225mg/ml y, aún cuando dicho antiinflamatorio no corresponde al mismo utilizado por la solicitante -ibuprofeno-, es claro que el estado del arte ya había previsto la reducción en la dosis administrada de clorfeniramina y pseudoefedrina para aminorar la incidencia de efectos adversos.

Así las cosas, una persona de normalmente versada en ciencias farmacéuticas había logrado anticipar: i) el efecto farmacológico asociado a la reducción de la dosis de clorfeniramina y pseudoefedrina, con base en la información que divulga la publicación D3. Adicionalmente, con base en las enseñanzas que divulgan cualquiera de las publicaciones del estado del arte D1 o D2, había logrado anticipar ii) la eficacia y potencia farmacológica derivada de la mezcla ternaria ibuprofeno/pseudoefedrina/clorfeniramina.

Y, si a esto se suma el hecho de que la solicitante no logra comprobar superioridad en torno a los tratamientos 1 y 2, divulgados en los ejemplos, esto es, cuando recurre a la utilización de: 400/60/4mg ó 200/30/2mg de la tripleta: ibuprofeno/pseudoefedrina/clorfeniramina, es claro que el estado del arte divulgado en cualquiera de los antecedentes D1 ó D2, en combinación con D3, le

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 007707

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-058244

permitiría a una persona medianamente versada en ciencias farmacéuticas anticipar tanto los elementos esenciales característicos de las composiciones reivindicadas, como la eficacia farmacológica y la interacción sinérgica que se asocia a la reducción de los efectos adversos por la disminución de la dosis requerida del antihistamínico y el descongestionante, en razón a que la reducción de la dosis, a la que hace referencia la solicitante, esto es, la utilización de dosis bajas de clorfeniramina (2mg ó 4mg) y pseudoefedrina (30mg ó 60mg) en combinación con un AINE (bien sea ibuprofeno o acetaminofén), fue objeto de investigación y estudio con anticipación a la fecha de prioridad reivindicada y fue divulgado por las publicaciones D3 y D1 o D3 y D2.

En cuanto al efecto inesperado, la solicitante señala que *"en la descripción de la solicitud (página 30) se muestra como (sic) los pacientes en los que se implementó el tratamiento 1 (utilización de dosis normales de pseudoefedrina y clorfeniramina) identificaron un incremento en la somnolencia padecida con respecto a los pacientes en los que se implementó el tratamiento 2 (utilización de dosis bajas de pseudoefedrina y clorfeniramina), de lo cual se concluye que la forma de dosis revelada en el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud en cuestión no solamente se caracteriza por permitir un adecuado tratamiento de los síntomas de la alergia y el resfriado, sino que también permite disminuir los efectos laterales normalmente generados por las composiciones ya conocidas en el estado de la técnica, hecho que resulta ampliamente ventajoso e inesperado"* (Fl. 423, anverso y reverso).

Frente al presente argumento de la solicitante, es pertinente señalar que en el folio 44 de la memoria descriptiva lo que se establece es que la dosis propuesta del ibuprofeno/pseudoefedrina/clorfeniramina, corresponde a 1 tableta cada cuatro a seis horas, no excediendo de 6 tabletas en un periodo de 24 horas, ya que ambas dosis de la triple combinación: 400/60/4mg y 200/30/2 resultan igualmente efectivas. Sin embargo, cuando se administraron 2 tabletas para conseguir una dosis de 400/60/4mg se presentó una incidencia incrementada de la somnolencia, boca seca y astenia con respecto a la dosis de 1 tableta. No obstante, esta dosificación permite que el producto sea administrado antes de ir a dormir y/o durante la noche.

Así las cosas, el estudio aportado por la solicitante no descarta la eficacia farmacológica y terapéutica del tratamiento 400/60/4mg, de la combinación ibuprofeno/pseudoefedrina/clorfeniramina, como pretende hacerlo ver la solicitante y tampoco se puede considerar que la reducción de la dosis de los agentes AINEs/descongestionante/antihistamínico constituye una solución novedosa e inventiva concebida por la solicitante, toda vez, que el estado del arte

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N°

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-058244

había previsto el rango en el que debía oscilar la dosis requerida de antihistamínico y descongestionante para disminuir los efectos adversos, tal y como claramente se establece en la publicación D3 y, además, había anticipado las características químicas y funcionales de las especies combinadas, como claramente se deriva a partir de las enseñanzas de cualquiera de las publicaciones D1 o D2.

En consecuencia, tanto el adecuado tratamiento de los síntomas de la alergia y el resfriado, con dosis reducidas de antihistamínicos y descongestionantes, en combinación con un AINEs, como el efecto originado en la reducción de la dosis, fue previsto por el estado del arte y existía una expectativa razonable de conseguir el mismo resultado farmacológico al intercambiar el agente AINEs acetaminofén por ibuprofeno, como claramente se deriva a partir de las enseñanzas de la publicación D3.

En cuanto a la combinación del antihistamínico y el descongestionante con ibuprofeno, la solicitante señala que *"por último, resulta conveniente resaltar que a partir de los ensayos realizados por el solicitante también se logró demostrar que el tratamiento efectivo de la rinitis y el resfriado mediante la utilización de dosis bajas de clorfeniramina (2mg) y pseudoefedrina (30mg) requiere necesariamente de la adición de ibuprofeno a la composición farmacológica (comparación realizada a partir de los tratamientos 2 y 3 del ejemplo 2, página 23 de la descripción), demostrando adicionalmente que en este caso el ibuprofeno contribuye a la efectividad total de la combinación no solamente aliviando el dolor asociado con la alergia, sino también reduciendo la severidad de otros síntomas de la rinitis alérgica"* (Fl. 423, reverso).

En lo que respecta al efecto sinérgico, agrega: *"como conclusión de lo planteado previamente me permito señalar que el efecto sinérgico generado por el ibuprofeno en la efectividad de la combinación de clorfeniramina y pseudoefedrina durante el tratamiento de la rinitis no pudo haber sido predicho de manera alguna a partir de las enseñanzas del arte previo, toda vez que resulta completamente inesperado que la presencia de ibuprofeno en las composiciones reivindicadas permitiera que una baja dosis de descongestionante y/o antihistamina lograra la misma reducción de los síntomas de la rinitis que una dosis alta de dichos agentes activos"* (Fl. 423, reverso).

Como se ha indicado en los Oficios Nos. 13629 de 2008 y 5298 de 2010, el estado del arte divulgaba la posibilidad de combinar el AINE ibuprofeno con pseudoefedrina y clorfeniramina. De hecho, las características de esta triple combinación se divulgan claramente en los documentos que cita la opositora y así

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 1617/01

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-058244

queda consignado en las modalidades específicas que se divulgan en cualquiera de las publicaciones D1 o D2:

(D1) US5025019	(D2) US5681577
Composición farmacéutica para el tratamiento del resfriado en la que se combina:	Composición masticable que comprende:
Un AINE como ibuprofeno (25 a 600mg)	Un agente antihistamínico como clorfeniramina maleato
Una amina simpaticomimética como pseudoefedrina (60 a 120mg)	Un agente descongestionante como pseudoefedrina
Un agente antihistamínico como clorfeniramina (2 a 12mg)	Y adicionalmente un analgésico como ibuprofeno

Adicionalmente y como ya ha quedado demostrado por la misma solicitante, la eficacia de la combinación ibuprofeno/pseudoefedrina y clorfeniramina no se limita a la administración de la misma en dosis de 200/30/2mg, porque, como se indicó en apartes anteriores, la misma solicitante afirma que no se observó una respuesta clara en lo que tiene que ver con las dosis entre los grupos de tratamiento 1 y 2, porque ambas dosis resultan igualmente eficaces para aliviar los síntomas asociados a la histamina en la rinitis alérgica estacional (Fl. 44, capítulo descriptivo).

Por otra parte, no es cierto que la eficacia farmacológica de la mezcla dependa en exclusiva y solamente de la adición de ibuprofeno, porque en el estado del arte existen combinaciones tanto de ibuprofeno con pseudoefedrina y clorfeniramina, como de acetaminofén con pseudoefedrina y clorfeniramina, en las que se hace evidente la reducción de la dosis requerida en términos del descongestionante y el antihistamínico, tal y como se deriva de la publicación D3. No siendo suficiente este hecho, también fue previsto, por el estado del arte, que se pudiera combinar clorfeniramina en dosis de 2mg con pseudoefedrina en un rango que oscila entre 60 y 120mg y con ibuprofeno en un rango de dosis que oscila entre 25 y 600mg.

En consecuencia, tanto el efecto farmacológico como los elementos esenciales y característicos de la combinación fueron anticipados por el estado del arte y, como claramente lo señala la opositora existía una expectativa razonable en términos de la posibilidad de predecir la interacción farmacológica, en razón al conocimiento que existe sobre los mecanismos de acción asociados a los compuestos combinados, por lo que una persona versada en ciencias farmacéuticas podría derivar este conocimiento a partir de las publicaciones citadas y la posibilidad de reducir la dosis del descongestionante y del antihistamínico sin menoscabar la eficacia del tratamiento. 

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N°

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-058244

Frente al documento D1, la solicitante señala que allí *"se enseña la combinación de compuestos AINES con dosis normales de clorfeniramina y pseudoefedrina. Así por ejemplo, a pesar de que en la tabla I de D1 se enseña que una dosis para adulto de maleato de clorfeniramina es de 2-4 mg, en el ejemplo 1 de dicho documento se utilizan 8 mg de dicho agente activo. Por su parte, en la tabla I también enseña (sic) que la dosis para adultos de pseudoefedrina es de 60-120mg, cantidad que resulta ser casi dos veces más alta que la dosis de pseudoefedrina utilizada en las composiciones de la presente solicitud"* (Fl. 424).

Al respecto, es pertinente agregar que dentro de las modalidades particulares divulgadas en D1 se presenta la correspondiente a la administración de ibuprofeno/pseudoefedrina/clorfeniramina en dosis que oscilan entre los siguientes rangos: (25 a 600)mg / (60 a 120)mg / (2 a 12)mg, respectivamente. Así las cosas, si bien la publicación D1 no establece la posibilidad de reducir hasta 30mg la dosis requerida de pseudoefedrina, contempla las dosis establecidas para el caso de los agentes ibuprofeno y clorfeniramina. No obstante la citada diferencia, la publicación D3 claramente establece la posibilidad de reducir la dosis de pseudoefedrina a 30mg y de clorfeniramina, hasta 2mg, demostrando de esta manera que con anticipación a la fecha de la prioridad reivindicada por la presente solicitud, se había previsto la reducción de la dosis requerida del agente descongestionante y antihistamínico.

De esta manera, aún cuando existan diferencias técnicas con respecto a las enseñanzas divulgadas en D1, esta Superintendencia considera que una persona del oficio normalmente versada en ciencias farmacéuticas, al estudiar el citado antecedente junto con la publicación D3, estaría en capacidad de anticipar tanto la dosis requerida con la triple combinación: ibuprofeno/pseudoefedrina/clorfeniramina, para alcanzar un efecto sinérgico, por medio del conocimiento que se tiene alrededor del engranaje de los diferentes mecanismos de acción involucrados en el tratamiento del resfriado y la rinitis estacional, así como la posibilidad de reducir los efectos adversos asociados a antihistamínicos y descongestionantes con base en el estudio de la ventana terapéutica de los compuestos.

Ahora bien, en lo que respecta al argumento sobre la dosis de pseudoefedrina, es importante reiterar que la misma solicitante en la memoria descriptiva de la solicitud contempló la posibilidad de administrar 60mg de pseudoefedrina como parte del régimen correspondiente al Tratamiento 1 y, además, concluyó que en términos de eficacia farmacológica aquella combinación que contemplaba 30mg de pseudoefedrina frente a aquella que incluía 60mg, no presentaba diferencias



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 1677271

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-058244

significativas en términos de potencia farmacológica.

Por su parte, la solicitante señala que "i) en el ejemplo 1 del documento D2 se enseñan tabletas que comprenden 120 mg de pseudoefedrina (dosis normal para adulto), ii) en el ejemplo 2 se revela una tableta que comprende 4 mg de maleato de clorfeniramina (dosis normal para adultos) y 120 mg de clorhidrato de pseudoefedrina (columna 5, líneas 37 a 42), iii) en el ejemplo 3 se enseña una forma de dosis para niños que comprende 30 mg de pseudoefedrina (dosis normal para niños) (columna 6, líneas 20-22), y finalmente, iv) en el ejemplo 4 se revela una tableta que comprende 4 mg de maleato de clorfeniramina y 60 mg de clorhidrato de pseudoefedrina (columna 6, líneas 51-55). Es claro entonces que en el documento D2 se utilizan dosis normales para niños o adultos de compuestos descongestionantes y/o antihistamínicos, por lo que D2 no podría sugerirle a una persona medianamente versada en la materia alguna razón técnica para pensar en la posible utilización de dosis de descongestionantes y antihistaminas diferentes a los normalmente conocidos en el estado de la técnica (ya sea solos o en combinación con otros agentes activos)" (Fl. 424, reverso).

Tal y como se ha venido señalando, la Oficina no contempla de manera aislada las enseñanzas de la publicación D2, toda vez que allí no se divulgan las cantidades o proporciones en las que se combina y administra ibuprofeno/pseudoefedrina/clorfeniramina. Sin embargo, sí se estudia su contenido junto a las enseñanzas de la publicación D3, razón por la cual es posible anticipar la opción de reducir la dosis requerida de pseudoefedrina y clorfeniramina, máxime si se tiene en cuenta que dentro de uno de los ejemplos correspondientes a D2 ya se contempla la posibilidad de reducir la dosis de pseudoefedrina a 30mg.

La solicitante señala que "es claro que D3 no enseña una forma de dosis unitaria que comprende entre 18 mg y 33 mg de pseudoefedrina, entre 1,2 mg y 2,2 mg de clorfeniramina y entre 100 mg y 200 mg de ibuprofeno" (Fl. 424, reverso). Adicionalmente, la solicitante afirma que "para la persona versada en la materia de ninguna manera resulta evidente la forma de dosis unitaria revelada en la presente invención, toda vez que no resulta obvio sugerir una combinación que de acuerdo con las enseñanzas del arte previo no está optimizada para pacientes pediátricos debido a las altas dosis de ibuprofeno, y tampoco está optimizada para pacientes adultos debido a las dosis bajas de pseudoefedrina y clorfeniramina" (Fl. 425, reverso).

Al respecto, es preciso señalar que D3 divulga una forma de dosis unitaria dentro de un sistema tipo cápsula de gelatina blanda, en la que se encuentran las dosis correspondientes de acetaminofén/pseudoefedrina/clorfeniramina en forma



26

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 16 07 03

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-058244

líquida. Cada unidad de dosis presenta la siguiente potencia etiquetada: (225mg/ml)/(27mg/ml)/(2mg/ml).

Así las cosas, una persona del oficio normalmente versada en ciencias farmacéuticas encontraría pertinentes las enseñanzas de la citada publicación, en virtud de la información correspondiente a la dosis requerida del agente antiinflamatorio no esterooidal, el agente descongestionante y el agente antihistamínico, dentro de un sistema tipo en cápsula de gelatina blanda. Asimismo, es claro que el diseño del sistema de entrega farmacéutico se encuentra optimizado para la administración de los ingredientes activos por vía oral y en pacientes adultos, aún cuando la dosis de pseudoefedrina apenas alcanza los 27mg/ml y la de clorfeniramina es de 2mg/ml.

En consecuencia, las enseñanzas de D3 anticipan la solución al problema técnico asociado a la administración de antigripales y agentes contra la rinitis, el cual residía en los marcados efectos adversos, pero no sólo supera los prejuicios técnicos asociados a la reducción de la dosis, sino que va más allá, logrando estabilizar las tres moléculas dentro de un sistema líquido incorporado dentro de una cápsula de gelatina blanda. Así, una persona normalmente versada en ciencias farmacéuticas se encontraba en capacidad de anticipar el efecto superior derivado de la reducción en la dosis de pseudoefedrina y clorfeniramina con fundamento en sus enseñanzas y al combinarlo con cualquiera de las publicaciones D1 o D2.

En conclusión, teniendo en cuenta que los argumentos de la solicitante no desvirtúan de manera alguna las objeciones a la patentabilidad ya sustentadas, el Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE:

ARTICULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada "COMPOSICIONES DE FARMACOS ANTI-INFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS, DESCONGESTIONANTES Y ANTI-HISTAMINICOS".

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución a la doctora Alicia Lloreda Ricaurte, en su calidad de apoderada de WYETH y al doctor José Luis Reyes Villamizar, en su calidad de apoderado de la sociedad opositora TECNOQUÍMICAS S.A., o a quienes hagan sus veces, entregándoles copia de la misma y advirtiéndoles que contra ella procede el

JLC

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 67798

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-058244

recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los

30 JUL 2010

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


JOSÉ MIGUEL DE LA CALLE RESTREPO

Doctora
ALICIA LLOREDA RICAURTE
Calle 72 No. 5-83, Piso 5.
Bogotá D.C.

Doctor
JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR
Carrera 17 No. 88 – 23. Oficina 205.
Bogotá D.C.


202067

GOBIERNO DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES
SECRETARÍA DE ECONOMÍA Y COMERCIO

El 09 DIC. 2010

Bladmir Gómez
791863081

En virtud de lo dispuesto en el artículo 10 de la Ley 13.012, se notifica a usted que
debe comparecer a la audiencia de conciliación que se celebrará el día 15 de diciembre de 2010 a las 10:00 horas en el
Salón de las Audiencias de la Secretaría de Economía y Comercio, sito en la calle Corrientes 1254, piso 12, para
tratar el conflicto que surge entre usted y la empresa [Nombre de la empresa] en el marco de la(s) [Actividad económica] que se realiza(n) en la ciudad de Buenos Aires.

anexo Poder

SECRETARÍA DE ECONOMÍA Y COMERCIO

NOTIFICACIÓN

El presente documento es una copia de la notificación original que se encuentra en el expediente N° [Número de expediente] y que fue emitida por la Secretaría de Economía y Comercio el día 09 de diciembre de 2010.

298
481

EN LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS

En relación con la Solicitud de Patente de:

Roger Glen Berlin

Solicitud No.: 10/740,386

Confirmación No.: 9597

Presentada: Diciembre 17 de 2003

Unidad de Artículo: 1617

Para: COMPOSICIONES DE FÁRMACOS ANTIINFLAMATORIOS NO
ESTEROIDALES, DESCONGESTIONANTES Y ANTIHISTAMINAS

Examinador: D.R. Claytor

**DECLARACIÓN DEL EXPERTO NIKHIL J. PAREKH, PH.D. BAJO 37 C.F.R. §
1.132**

MS Modificación

Comisionado para Patentes

P.O. Box. 1450

Alexandria, VA 22313-1450

Estimado Señor:

Yo, Nikhil J. Parekh, por este medio declaro que:

1. Soy ciudadano de los Estados Unidos y soy mayor de 21 años de edad.
2. Soy un experto en la tecnología divulgada en la solicitud de patente anteriormente mencionada, a saber, la química de composiciones farmacéuticas, y presento esta declaración en soporte de la patentabilidad de las reivindicaciones pendientes 33-36.
3. Actualmente estoy empleado por el cesionario de la solicitud de patente anteriormente mencionada, Wyeth.

486
297

4. Tengo un doctorado en Química de la Universidad de Georgia. He trabajado en el campo de la Investigación y el Desarrollo Farmacéutico en los últimos 20 años, y he publicado mis trabajos de investigación en diversas revistas científicas revisadas por pares. Ver Currículum Vitae, que se adjunta como Prueba A.
5. He leído, y estoy familiarizado con, la solicitud de patente anteriormente mencionada como fue presentada en la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos, incluyendo las reivindicaciones pendientes. También he leído la Acción Oficial más reciente de fecha 9 de septiembre de 2007, y la patente de los Estados Unidos No. 5,025,019 otorgada a Sunshine et al. (en lo sucesivo, "Sunshine").
6. A mí saber y entender, el Examinador ha rechazado las reivindicaciones pendientes en vista de Sunshine.
7. La presente invención es composiciones farmacéuticas que comprenden ibuprofeno, un descongestionante y un antihistamínico, donde la cantidad efectiva del descongestionante, el antihistamínico, o ambos es menor o igual a aproximadamente 75% de la cantidad presente en una dosis aprobada del descongestionante o el antihistamínico, o ambos, con respecto a una cantidad de ibuprofeno que corresponde a aproximadamente 100% de la cantidad presente en una forma de dosis aprobada de concentración normal de ibuprofeno. La presencia del ibuprofeno en la composición permite emplear una dosis de descongestionantes y/o antihistamínico menor a la aprobada obteniendo la misma reducción de los síntomas de rinitis. Hasta la presente invención, no se sabía que el ibuprofeno en combinación con otros agentes activos en tal composición tuviera un efecto sinérgico, permitiendo emplear menos descongestionante y/o antihistamínico y tener el mismo efecto. Por lo tanto, la presente invención es más que una optimización de los rangos de dosis y está basada en este sorprendente descubrimiento de que la combinación de AINES y descongestionante permite emplear menos descongestionante y logra el mismo alivio (o uno mayor) de los síntomas.

Las reivindicaciones pendientes están dirigidas a composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación de aproximadamente 7,5 a aproximadamente 20 mg de pseudoefedrina, aproximadamente 1 a

183

aproximadamente 2 mg de clorfeniramina, y aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg de ibuprofeno, donde la relación de la cantidad de pseudoefedrina o clorfeniramina o ambos, al ibuprofeno, con respecto a una dosis aprobada es menor o igual a aproximadamente 0.75:1.

8. Sunshine describe una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un fármaco anti-inflamatorio no esteroideal (AINES) en combinación con al menos uno de los siguientes: un antihistamínico, un descongestionante, antitusivo o un expectorante. Sunshine también describe las dosis únicas habituales para adultos de muchos de estos activos.

9. Una persona versada en la materia no han aprendido, o incluso conjeturado, a partir de la lectura de Sunshine, que la dosis de descongestionante y/o

antihistamínico en la composición farmacéutica podría ser inferior a las dosis aprobadas y obtener de manera exitosa una reducción en los síntomas de la rinitis. La presentación de una lista en Sunshine de algunas dosis que podrían ser consideradas el 75% de una dosis aprobada no enseña la presente composición, donde la cantidad de descongestionante y/o antihistamínico es siempre al menos 75% menor a una dosis aprobada y aún así logra un alivio de los síntomas de la rinitis. En otras palabras, una mera enumeración de principios activos y dosis no enseña o sugiere una composición farmacéutica, donde la cantidad de activo es siempre 75% menos de una dosis aprobada y hay una igualdad en el alivio de los síntomas. Aunque discute completamente las múltiples ventajas de los AINES (Sunshine, col. 2, 1. 25 - col. 3, 1. 17), i.e., propiedades analgésicas más efectivas, Sunshine no revela o incluso sugiere que el uso de AINES permita el uso de menores cantidades de otros agentes activos en la composición. Además, no hay discusión de las cantidades de los agentes en relación con las dosis aprobadas o entre sí. Por lo tanto, no hay divulgación o sugerencia en Sunshine de una composición farmacéutica específica de tres componentes mencionada en las reivindicaciones en donde el descongestionante y/o antihistamínico debe estar presente en una cantidad menor o igual al 75% de la dosis aprobada.

Dado que las cantidades específicas reivindicadas de los activos no son reveladas por Sunshine, no habría sido evidente para una persona versada en la materia modificar las enseñanzas de Sunshine porque el efecto sinérgico de los AINES y los antihistamínicos y los descongestionantes no es enseñado o

sugerido por Sunshine. Adicionalmente, las cantidades reivindicadas de pseudoefedrina y la clorfeniramina son mucho menos que la dosis habituales para adultos que se presentan en la Tabla I de Sunshine, en algunos casos más de un 50% menos, y menos que la dosis más baja mencionada en la Tabla I. Sin una enseñanza específica de que pueda usarse menos activo y aún así lograr la reducción de los síntomas, una persona con conocimientos en la materia no habría pensado en modificar las cantidades de activo de manera rutinaria y obvia hasta esta baja cantidad con base en las enseñanzas de Sunshine.

10. La composición actual es inesperada en vista de Sunshine. Un experto en la materia, al leer Sunshine, habría esperado una composición farmacéutica donde tanto el dolor como los síntomas de la rinitis habrían sido aliviados con base en el uso de AINES en combinación con un antihistamínico y/o descongestionante. Adicionalmente, Sunshine resume la invención divulgada como una composición en dosis pre-seleccionados que proporciona un alivio sintomático de la tos, y los síntomas del resfriado, tipo resfriado y de la gripe. Un experto en la materia no habría esperado que los AINES en la composición de Sunshine permitieran un alivio igual de los síntomas de la rinitis usando menos descongestionante y/o antihistamínico. Esto es porque antes de la presente invención, no se sabía que dicha composición sería efectiva. Adicionalmente, el arte de las composiciones farmacéuticas era demasiado imprevisible para derivar la presente composición farmacéutica de una mera enumeración de agentes activos y sus dosis recomendadas. Era, y es, impredecible cómo varios activos farmacéuticos funcionarán al ser combinados. Era, y es, también impredecible cómo funcionarán varios activos farmacéuticos cuando al ser combinados con diversos portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables en una composición apropiada. Estos conceptos no se discuten en detalle e incluso sugeridos en la patente de Sunshine.

11. Hay numerosas ventajas de la composición reivindicada que contiene cantidades reducidas de antihistamínico y/o descongestionantes. Aunque ambos principios activos son benéficos para reducir los síntomas del resfriado, cada activo tiene varios efectos secundarios indeseables. Por ejemplo, los descongestionantes son estimulantes y pueden causar nerviosismo, inquietud e insomnio, especialmente si se toman en la noche. Los efectos secundarios

de los antihistamínicos incluyen la sedación y el deterioro de la agudeza mental. Cuando los descongestionantes y los antihistamínicos se toman en combinación, algunos individuos experimentan los efectos secundarios de ambos activos incluyendo irritabilidad y sedación.

12. La presente solicitud muestra que las composiciones reclamadas reducen los síntomas de la rinitis con menos agentes activos y menores efectos secundarios. En el ejemplo 2, los pacientes fueron tratados con cuatro tratamientos diferentes. El Tratamiento 1 incluía tabletas con 200 mg de ibuprofeno, 30 mg de pseudoefedrina, y 2 mg de clorfeniramina administradas dos veces para una dosis total de 400 mg ibuprofeno/60 mg de pseudoefedrina mg/4 mg de clorfeniramina. El Tratamiento 2 incluía tabletas con 200 mg de ibuprofeno, 30 mg de pseudoefedrina, y 2 mg de clorfeniramina administrada una vez para una dosis total de 200 mg ibuprofeno/30 mg de pseudoefedrina/2 mg de clorfeniramina. El Tratamiento 3 incluía sólo un descongestionante y un antihistamínico en dosis de 30 mg y 2 mg respectivamente, y el Tratamiento 4 incluía solamente un placebo. Los resultados mostraron que los pacientes que recibieron los Tratamientos 1 y 2 tenían una mayor efectividad en la reducción de los síntomas de la rinitis en comparación con el Tratamiento 3. Sorprendentemente, se encontró que las menores dosis del Tratamiento 2 eran igualmente efectivas a las dosis más altas del Tratamiento 1 para aliviar los síntomas de la rinitis. Ver la presente solicitud, página 6, línea 23 - página 18, línea 6.

13. Al revisar los datos presentados en la presente solicitud, el Examinador afirma "[e]l solicitante muestra que los resultados de las dosis normales aprobadas son tan eficaces como aquellas con dosis más bajas". Ver la Acción Oficial de 07 de septiembre de 2007, página 4. Sin embargo, el examinador ha revertido la conclusión soportada por los datos del estudio. La conclusión de los experimentos descritos en la presente solicitud es que las dosis menores son tan efectivas como las dosis aprobadas, y no viceversa como afirma el Examinador. El resultado ventajoso soportado por los datos del solicitante es inesperado y sorprendente en vista de la técnica en el momento, incluyendo Sunshine.

14. Como se mencionó anteriormente, debido a los efectos secundarios no deseados de estos activos, el uso de menos activo en una composición que

352486

logra la misma reducción en los síntomas es una ventaja inesperada y sorprendente sobre los compuestos del arte previo. Esta ventaja inesperada e impredecible es revelada por la solicitud donde se establece que aquellos tratados con el régimen de dos comprimidos (Tratamiento 1 con una dosis total de 400 mg de ibuprofeno/60 mg de pseudoefedrina/4 mg de clorfeniramina) tenían una incidencia incrementada de somnolencia, sequedad de la boca, y astenia, es decir, una sensación de debilidad, que aquellos tratados con el régimen de un comprimido (Tratamiento 2 una dosis total de 200 mg de ibuprofeno/30 mg de pseudoefedrina/2 mg de clorfeniramina). Ver la presente solicitud, página 18, líneas 22-25. Por lo tanto, la presente solicitud sustenta completamente la conclusión de que la composición farmacéutica de tres componentes que se reclama actualmente reduce los síntomas de la rinitis con menor incidencia de efectos secundarios no deseados, lo cual es inesperado, impredecible y sorprendente, en vista de la técnica en el momento, incluyendo Sunshine.

15. En conclusión, en mi opinión, una persona versada en la materia no habría llegado a la composición actualmente reclamada al leer Sunshine. No hay enseñanza o divulgación en Sunshine del efecto sinérgico de la combinación de AINES con un antihistamínico y descongestionante. La mera enumeración de agentes activos y dosis no habrían enseñado o sugerido una composición farmacéutica, donde puede usarse 75% menos de la dosis aprobada de descongestionante y/o antihistamínico logrando el mismo efecto que una dosis completa. Este fue un resultado inesperado y sorprendente de la combinación del ibuprofeno con los otros agentes activos.

Declaro además que todas las afirmaciones realizadas aquí de mi propio conocimientos son verdaderas, y que todas las afirmaciones realizadas acerca de la información y la creencia se cree son verdad. Declaro además que estas declaraciones son hechas con el conocimiento de que las declaraciones intencionalmente falsas y similares, son castigadas mediante multa o encarcelamiento o ambos, bajo la sección del Título 18 del Código de los Estados Unidos, y que tales declaraciones falsas intencionales pueden poner en riesgo la validez de la presente solicitud o cualquier patente expedida inmediatamente después.

Fecha: Diciembre 18, 2007

Por: Nikhil J. Parekh. Ph.D.

Dirección (Casa)

2000 Normand Stone Dr.

Midlothian, VA 23113

Teléfono (804) 897-1301

Nikhilparekh3@hotmail.com

CURRÍCULUM VITAE

NOMBRE Nikhil J. Parekh, Ph. D.

EDUCACIÓN Universidad de Kansas, Lawrence, Kansas 1987

Investigación Posdoctoral en Química Bioanalítica

Universidad de Georgia, Atenas, Georgia 1985

Ph.D. en Química Analítica

Universidad de Bombay, Bombay, India 1980

M. Sc. en Química Analítica

B. Sc. en Química & Física (1978)

EXPERIENCIA 7/06- A la fecha, VP Asistente, Investigación & Desarrollo Farmacéutico, Wyeth Consumer Healthcare, Richmond, Virginia

Vicepresidente Asistente de equipos de desarrollo de productos Analgésicos y Respiratorios. Gestión de dos funciones principales, Espectrometría de Masas y Estabilidad. Responsable del manejo de la actividad de I&D Farmacéutica de 72 personas y un presupuesto de \$6.2MM. Coordinación entre I&D, Mercadeo, Operaciones Técnicas en temas de desarrollo y lanzamiento de nuevos productos. Liderazgo de un equipo multifuncional global de 12 científicos, médicos y profesionales de desarrollo de negocios en la búsqueda proactiva de ideas de "innovación disruptiva" que puedan generar ingresos mayores a \$75MM para la división.

7/02 – 6/06, Director General, Investigación & Desarrollo Farmacéutico, Wyeth Consumer Healthcare, Richmond, Virginia

Director general del equipo de desarrollo de productos Respiratorios. Gestión de dos funciones principales. Espectrometría de Masas y Estabilidad. Manejo de la actividad de I&D Farmacéutico de 52 personas y un presupuesto de \$5.0MM. Coordinación entre I&D, Mercadeo, Operaciones Técnicas en temas de desarrollo y lanzamiento de nuevos productos. Liderazgo de un equipo divisional multifuncional de científicos, médicos, planeación de proyectos, mercadeo y operaciones técnicas para la ejecución impecable de todas las extensiones exceptuando las marcas nutricionales.

8/00 – 6/02 Director, Investigación & Desarrollo Farmacéutico, Whitehall-Robins Healthcare, Richmond, Virginia

Director de Desarrollo analítico para Productos Analgésicos, Respiratorios, Tópicos/GI y Suplementos Dietarios. Gestión de dos funciones principales, Espectrometría de Masas y Microbiología. Responsable del manejo de la actividad de I&D Farmacéutico de 60 personas y un presupuesto de \$4.5MM. Coordinación entre I&D, Servicios Técnicos, Aseguramiento de Calidad y Asuntos Regulatorios en temas de CMC.

1/98 – 7/00, Director, Investigación & Desarrollo Farmacéutico, Whitehall-Robins Healthcare, Richmond, Virginia

Director de Desarrollo Analítico para productos Analgésicos y Respiratorios, incluyendo productos de administración nasal e inhalados oralmente. Gestión de dos funciones principales, Espectrometría de Masas y Microbiología. Responsable del manejo de la actividad de I&D farmacéutico de 30 personas y un presupuesto de \$2.2MM. Coordinación entre I&D, Servicios Técnicos, Aseguramiento de Calidad y Asuntos Regulatorios en temas de CMC.

Logros importantes:

- Lanzamiento de 35 nuevos productos

- Presentación y Aprobación de 6 suplementos para Primatene NDA
- Organización y configuración del nuevo laboratorio de Microbiología
- Implementación de iniciativas Y2K

8/96 – 12/97, Jefe de Sección, Química Bioanalítica, Procter & Gamble Pharmaceuticals, Cincinnati, Ohio

Miembro de los Equipos Núcleo de Desarrollo para Productos Cardíacos (Rx) y GI/Respiratorios (OTC) incluyendo nuevas entidades químicas (NCE, por las siglas en inglés de New Chemical Entities) para indicaciones de resfriados y tos. Líder de equipos de 16 personas para el desarrollo y la validación de métodos y ensayos internos para un gran número de muestras clínicas. Coordinación entre equipos de desarrollo de productos y R&CD en temas bioanalíticos. Manejo de presupuesto y FTE de \$4.00MM. Investigador principal de ensayos bioanalíticos para estudios clínicos de fase III fundamentales para el desarrollo de un fármaco cardíaco.

10/91 – 7/96, Líder de grupo/Científico Senior, Metabolismo de Fármacos y Bioanalítico, Procter & Gamble Pharmaceuticals, Norwich, Nueva York

Miembro de Equipos de Desarrollo Principales para Productos Cardíacos y para Huesos (Rx) y GI/Respiratorios (OTC). Líder de equipos de 16 personas para el desarrollo y la validación de métodos y ensayos de un gran número de muestras clínicas. Asesoría en temas bioanalíticos a equipos de desarrollo de productos. Responsable del manejo de un presupuesto de \$5.5MM. Supervisión de 10 asociados y 6 científicos en el desarrollo y la validación de métodos para activos y metabolitos en fluidos de roedores, humanos, monos y perros incluyendo sangre, plasma, orina, bilis y heces. Desarrollo de protocolos de derivatización de analitos para métodos de CG/EM, CL/EM y CL/Fluorescencia. Investigador principal de métodos para

fármacos en fluidos biológicos y para caracterización de estándares de referencia para nuevas entidades de fármacos. Establecimiento de guías de BPL/BPM para Grupos Bioanalíticos. Miembro importante del equipo de desarrollo LIMS. Establecimiento como experto interno en Electroforesis Capilar para materiales Biológicos.

7/87 – 9/91, Científico, Desarrollo de Métodos Analíticos, Procter & Gamble Pharmaceuticals, Norwich, Nueva York

Investigador principal en métodos para fármacos en fluidos biológicos, para la caracterización de estándares de referencia para nuevas entidades de fármacos, impurezas traza y productos de degradación para productos formulados incluyendo formulaciones iv, líquidas, tabletas y cápsulas. Cuatro años de extensa experiencia en el desarrollo y la validación de métodos analíticos para sustancias fármaco, productos fármaco, y fármacos y metabolitos en fluidos biológicos, y en la caracterización de propiedades fisicoquímicas de compuestos fármaco. Desarrollo de métodos de HPLC, CCD y electroforesis así como de técnicas de manejo y preparación para el análisis de fármacos en fluidos biológicos. Conocimiento de las regulaciones de BPL/BPM. Conocimiento de computadores y automatización para instrumentos de laboratorio y administración de la información. Supervisión de diferentes técnicos en diversos proyectos en los últimos dos años.

4/85 – 6/87, Asociado de Investigación de Posdoctorado, Centro para Investigación Bioanalítica, Universidad de Kansas, Lawrence, Kansas

Desarrollo de la metodología para detección de quimioluminiscencia y fluorescencia inducida por láser en HPLC para el análisis de aminoácidos, péptidos y otras especies bio-activas. Estudio de la cinética y mecanismos de quimioluminiscencia en el sistema oxalato/peróxido.

9/81 – 3/85, Asistente de Docencia e Investigador, Universidad de Georgia, Atenas, Georgia

Investigación conducente a la tesis de Ph.D. en la optimización de separaciones de ácidos débiles y bases débiles mediante electroforesis no acuosa, desarrollo de cromatografía líquida microbore y detección espectroscópica con láser en HPLC.

PUBLICACIONES Ver lista anexa

RECONOCIMIENTOS ACADÉMICOS

Beca del Consejo Regente por ser el Estudiante Sobresaliente de Posgrado, Universidad de Georgia, Atenas, Georgia, 1984 – 85.

Premio Martin Raynold Smith por el Mejor Documento de Investigación, Departamento de Química, Universidad de Georgia, Atenas, Georgia, 1984.

Premio del Grupo de discusión Cromatográfica de Atlanta para el Mejor Documento de Investigación, Atlanta. Georgia, 1984.

Premio Estudiantil del Foro de Cromatografía del Valle de Delaware, 11ª Reunión Anual FACSS, Filadelfia, Pensilvania, 1984.

Beca R.D. Sethna para Estudios en el Exterior, Bombay, India, 1981 – 82. Estudiante Sobresaliente de primer año, Universidad de Bombay, Bombay, India, 1974 – 75.

ORGANIZACIONES PROFESIONALES

Asociación Americana de Ciencias Farmacéuticas (American Association of Pharmaceutical Sciences)

Sociedad Americana de Química, División Analítica (American Chemical Society – Analytical Division)

Sección Norwich-ACS: Secretario/Tesorero (1989-90), Presidente-Electo (1992), Presidente (1992).

ENTRENAMIENTO ADICIONAL

El Gerente como Tutor, 1990

El Sistema de Gerencia, Comunicación y Liderazgo, 1990

Conferencia de Aprendizaje Avanzado en Cuidado de la Salud, 1994

Conferencia de Aprendizaje en Desarrollo Autónomo Asiático, 1996/97

Programa de Liderazgo Global, 1999

Programa de Liderazgo Ejecutivo, 2001, 2003

Reingeniería de la Innovación, 2006

Publicaciones de Nikhil Parekh:

"Effects of Various Strengths of Acids on the Electrophoretic Behavior of Weak Bases in Non-aqueous solvent" (Efecto de Diversas Fuerzas de Ácidos en el Comportamiento Electroforético de Bases Débiles en solvente no acuoso), N. J. Parekh, A. A. Fatmi, M. A. Tshabalala y L. B. Rogers, Journal of Chromatography. 314, 65-82, 1984.

"Effects of Various Strengths of Bases on the Electrophoretic Behavior of Weak Acids in Non-aqueous solvent" (Efecto de Diversas Fuerzas de Bases en el Comportamiento Electroforético de Ácidos Débiles en solvente no acuoso), N. J. Parekh y L. B. Rogers, Journal of Chromatography. 330, 19-42, 1985.

"Development of Sensitive Photothermal Deflection Detector for Microbore Liquid Chromatography" (Desarrollo del Detector Sensible a Deflección Fototérmica para Cromatografía Líquida en Microbore), T. W. Collette, N. J. Parekh, J. H. Griffin, L. A. Carreira y L. B. Rogers, Applied Spectroscopy. 40(2). 164-169, 1985.

"Multiple Intermediates Generate Fluorophore-derived Light in the Oxalate/Peroxide Chemiluminescence System" (Múltiples Intermediarios Generan Luz derivada de Fluoroforo en el Sistema de Quimioluminiscencia Oxalato/Peróxido), F. J. Alvarez, N. J. Parekh, R. S. Givens, T. Higuchi y R. L. Schowen, J. Amer. Chem. Soc.. 108(20). 6435-6437, 1986.

"A simplified Model for the Dynamics of Chemiluminescence in the Oxalate-Hydrogen Peroxide System: Toward a Reaction Mechanism" (Un Modelo Simplificado para la Dinámica de Quimioluminiscencia en el Sistema Oxalato-Peróxido de Hidrógeno: Hacia un Mecanismo de Reacción), M. Orlovic, R. L. Schowen, R. S. Givens, F. Alvarez, B. Matuszewski y N. Parekh, Journal of Org. Chem.. 54, 3606-3610, 1989.

"Peroxylate Chemiluminescence Reaction - A Versatile Method for Activation of Fluorophore Luminescence" (Reacción de Quimioluminiscencia de Peroxilato – Un Método Versátil para la Activación de Luminiscencia en Fluoroforos), R. S. Givens, R. L. Schowen, J. Stobaugh, T. Kuwana, F. Alvarez, N. Parekh, B. Matuszewski, T.

Kawasaki, O. Wong, M. Orlovic, H. Chokshi y K. Nakashima en Capítulo 8, ACS Symposium Series #383, Luminescence Applications in Biological, Chemical, Environmental, and Hydrological Sciences, Ed. M. C. Goldberg, 1989.

"Systemic Exposure of Rats to Dietary 5-Aminosalicylic Acid Correlates closely with diurnal feeding behavior" (La Exposición sistémica de Ratas al Ácido 5-Aminosalicílico en la Dieta está estrechamente relacionada con el comportamiento de alimentación diurna), G. W. Gibson, J. V. Sabol, J. P. Bergeron, V. S. Patel, N. J. Parekh, Toxicologic Pathology, 22(6). 645, 1994.

"The Role of Capillary Electrophoresis in Drug Development" (El Papel de la Electroforésis Capilar en el Desarrollo de Fármacos), N. J. Parekh, Resumen para 3rd Annual Pharm Analysis Conference, Atlantic City, NJ, 1995.

"Effect of Hepatic Impairment on Azimilide Pharmacokinetics following Single Dose Oral Administration" (Efecto de la Deficiencia Hepática en la Farmacocinética de la Azimilida tras la Administración Oral de Dosis Única), A. E. Corey, J. R. Agnew, P. F. Comer, S. Dilzer, K. Lassetter, N. Parekh, J. H. Powell, S. Valentine, G. A. Thompson, PharmSci 1: S-464, 1998.

"Separation and Quantitation of Azimilide and its Putative Metabolites by Capillary Electrophoresis" (Separación y Cuantificación de Azimilida y sus Metabolitos Teóricos mediante Electroforesis Capilar), J. J. Bao, N. J. Parekh, A. Shuja, Journal of Chromatogr. B, 720, 129- 140, 1998.

"Azimilide Pharmacokinetics and Pharmacodynamics upon Multiple Oral Dosing" (Farmacocinética y Farmacodinámica de la Azimilida tras la Dosificación Oral Múltiple), A. E. Corey, H. Al-Khalidi, C. Brezovic, S. Marcello, N. Parekh, K. Taylor y R. Karam, Biopharm. Drug Dispos. 20. 59-68, 1999.

"Effect of Severe Renal Impairment on Azimilide Pharmacokinetics following Single Oral Administration" (Efecto de la Deficiencia Renal Severa en la Farmacocinética de la Azimilida tras la Administración Oral Única), A. E. Corey, J. R. Agnew, S. Valentine, N. Parekh, J. H. Powell, G. A. Thompson, PharmSci 1: S-1070, 1999.

"Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Following Intravenous Doses of Azimilide Dihydrochloride" (Farmacocinética y Farmacodinámica tras Dosis Intravenosas de Diclorhidrato de Azimilida), A. Corey, J. Agnew, J. Brum, N. Parekh, S. Valentine, M. Williams, Aprobado para publicación en J. Clinical Pharmacol., 2000.

"Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Co-administered Azimilide Dihydrochloride and Digoxin" (Farmacocinética y Farmacodinámica de Diclorhidrato de Azimilida y Digoxina co-administrados), R. Toothaker, A. Corey, S. Valentine, J. Agnew, N. Parekh, W. Moehrke, G. Thompson, J. Powell, Enviado a Clinical Pharmacology and Therapeutics. 2002.

"Effect of Severe Renal Impairment on the Pharmacokinetics of Azimilide following Single Dose Oral Administration" (Efecto de la Deficiencia Renal Severa en la Farmacocinética de la Azimilida tras la Administración Oral de una Única Dosis), Br. J. Clin. Pharmacol. 54:449-452, 2002.

203 496

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Patent Application of:
Roger Glen Berlin

Application No.: 10/740,386

Confirmation No.: 9597

Filed: December 17, 2003

Art Unit: 1617

For: COMPOSITIONS OF NON-STEROIDAL
ANTI-INFLAMMATORY DRUGS,
DECONGESTANTS AND ANTI-HISTAMINES

Examiner: D. R. Claytor

DECLARATION OF EXPERT NIKHIL J. PAREKH, PH.D. UNDER 37 C.F.R. § 1.132

MS Amendment
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Dear Sir:

I, Nikhil J. Parekh, Ph.D., hereby declare:

1. I am a citizen of the United States and I am over 21 years of age.
2. I am an expert in the technology disclosed in the above-captioned patent application, namely the chemistry of pharmaceutical compositions, and submit this declaration in support of the patentability of pending claims 33-36.
3. I am currently employed by the assignee of the above-captioned patent application, Wyeth.
4. I have a Ph.D. in Chemistry from the University of Georgia. I have worked in the field of Pharmaceutical Research and Development of the past 20 years, and have published my research work in many peer-reviewed scientific journals. See Curriculum Vitae, attached as Exhibit A.

5. I have read, and I am familiar with, the above-captioned patent application as it was filed in the United States Patent and Trademark Office, including the pending claims. I have also read the most recent Official Action dated September 9, 2007, and U.S. Patent No. 5,025,019 issued to Sunshine *et al.* (hereinafter "Sunshine").

6. On information and belief, the Examiner has rejected the pending claims in view of Sunshine.

7. The present invention is pharmaceutical compositions comprising ibuprofen, a decongestant, and an antihistamine, where the effective amount of the decongestant, the antihistamine, or both is less than or equal to about 75% of an amount present in an approved dose of the decongestant or the antihistamine, or both, relative to an amount of the ibuprofen corresponding to about 100% of the amount present in a normal strength approved dosage form of the ibuprofen. The presence of the ibuprofen in the composition allows *less than* an approved dose of decongestant and/or antihistamine to be used while obtaining the same reduction of rhinitis symptoms. Until the present invention, it was not known that ibuprofen in combination with the other active agents in such a composition had a synergistic effect, thereby allowing less decongestant and/or antihistamine to be used and have the same effect. Thus, the present invention is more than an optimization of dose ranges, but based upon this surprising discovery that the combination of a NSAID and decongestant allows less decongestant to be used and achieves the same or greater relief of symptoms.

The pending claims call for pharmaceutical compositions comprising a combination of about 7.5 to about 20 mg of pseudoephedrine, about 1 to about 2 mg of chlorpheniramine, and about 50 to about 200 mg of ibuprofen, where the ratio of the amount of pseudoephedrine or chlorpheniramine or both, to ibuprofen, relative to an approved dose is less than or equal to about 0.75:1.

8. Sunshine discloses a pharmaceutical composition comprising an effective amount of a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) in combination with at least one of the following: an antihistamine, a decongestant, a cough suppressant, or an expectorant. Sunshine also discloses the usual single adult doses of many of these actives.

498

9. A person of ordinary skill in the art would not have learned, or even surmised, from reading Sunshine that the dosages of the decongestant and/or antihistamine in the pharmaceutical composition could be less than the approved doses and successfully obtain a reduction in rhinitis symptoms. The listing in Sunshine of some dosages that could be considered 75% of an approved dose does not teach the present composition where the amount of decongestant and/or antihistamine is always at least 75% less than an approved dosage and still achieves an alleviation of rhinitis symptoms. In other words, a mere listing of actives and dosages does not teach or suggest a pharmaceutical composition where the amount of active is always 75% less of an approved dose and there is an equal alleviation of symptoms. While fully discussing the many advantages of NSAIDs (Sunshine, col. 2, l. 25-col. 3, l. 17), *i.e.*, more effective analgesic properties, Sunshine does not disclose or even suggest that the use of the NSAIDs allows the use of lesser amounts of other active agents in the composition. Furthermore, there is no discussion of the amounts of the agents relative to the approved doses or each other. Thus, there is no disclosure or suggestion in Sunshine of the specific three component pharmaceutical composition called for in the claims wherein the decongestant and/or the antihistamine must be present in an amount less than or equal to 75% of the approved dose.

Because the specific claimed amounts of actives are not disclosed in Sunshine, it would not have been obvious for a person of skill in the art to modify the teachings of Sunshine because the synergistic effect of NSAIDs and antihistamines and decongestants is not taught or suggested by Sunshine. Additionally, the claimed amounts of pseudoephedrine and chlorpheniramine are much less than the usual adult doses listed in Table I of Sunshine, in some cases over 50% less, and less than the lowest dose listed in Table I. Without a specific teaching that less active can be used and still achieve reduction of symptoms, a person of skill in the art would not have thought it routine and obvious to modify the amounts of active to this low an amount based upon the teachings of Sunshine.

10. The current composition is unexpected in light of Sunshine. One of ordinary skill in the art, upon reading Sunshine, would have expected a pharmaceutical composition where both pain and the symptoms of rhinitis would be alleviated based upon the use of NSAIDs in combination with an antihistamine and/or decongestant. Additionally, Sunshine summarizes the disclosed invention as a composition in pre-selected dosages that provides symptomatic relief of

899

cough, cold, cold-like, and flu symptoms. One of skill in the art would not have expected that the NSAID in the Sunshine composition would allow an equal alleviation of rhinitis symptoms using less decongestant and/or antihistamine. This is because prior to the current invention, it was not known that such a composition would be effective. Additionally, the art of pharmaceutical compositions was too unpredictable to derive the current pharmaceutical composition from a mere listing of active agents and their recommended dosages. It was, and is, unpredictable how various pharmaceutical actives will function when combined. It was, and is, also unpredictable how various pharmaceutical active will function when combined with various pharmaceutically-acceptable carriers or excipients in an appropriate composition. These concepts are not discussed in any detail or even suggested in the Sunshine patent.

11. There are numerous advantages of the claimed composition that contains reduced amounts of antihistamine and/or decongestant. Although both of the actives are beneficial for reducing cold symptoms, each active has several undesirable side effects. For example, decongestants are stimulatory and may cause nervousness, restlessness and insomnia, particularly if taken at night. Side effects of antihistamines include sedation and impairment of mental acuity. When decongestants and antihistamines are taken in combination, some individuals experience the side effects of both actives including irritability and sedation.

12. The current application shows that the claimed compositions do reduce rhinitis symptoms with less active agents and less side effects. In Example 2, patients were treated with four different treatments. Treatment 1 included tablets with 200 mg of ibuprofen, 30 mg of pseudoephedrine, and 2 mg of chlorpheniramine given twice for a total dosage of 400 mg ibuprofen/60 mg pseudoephedrine/4 mg of chlorpheniramine. Treatment 2 included tablets with 200 mg of ibuprofen, 30 mg of pseudoephedrine, and 2 mg of chlorpheniramine given once for a total dosage of 200 mg ibuprofen/30 mg pseudoephedrine/2 mg of chlorpheniramine. Treatment 3 included only a decongestant and an antihistamine at doses of 30 mg and 2 mg respectively, and Treatment 4 included only a placebo. The results showed that the patients receiving Treatments 1 and 2 had a greater effectiveness in reducing the rhinitis symptoms as compared to Treatment 3. Surprisingly it was also found that the lower doses of Treatment 2 were equally effective as the higher doses of Treatment 1 in relieving rhinitis symptoms. See present application, page 6, line 23- page 18, line 6

13. In reviewing the data set forth in the current application, the Examiner states "[a]pplicant shows results that normal approved dosages are just as effective as those with lower doses." See September 7, 2007 Office Action, page 4. However, the Examiner has reversed the conclusion supported by the study data. The conclusion of the experiments disclosed in the current application is that lower doses are just as effective as approved dosages, and not vice versa as asserted by the Examiner. The advantageous result supported by Applicant's data is unexpected and surprising in view of the art at the time, including Sunshine.

14. As stated above, due to unwanted side effects of these actives, the use of less active in a composition that achieves the same reduction in symptoms is an unexpected and surprising advantage over the prior art compounds. This unexpected and unpredictable advantage is disclosed in the application where it states that those treated with the two caplet regime (Treatment 1 with a total dosage of 400 mg ibuprofen/60 mg pseudoephedrine/4 mg of chlorpheniramine) had increased incidence of somnolence, dry mouth, and asthenia, *i.e.*, a feeling of weakness, than those treated with the 1 caplet regime (Treatment 2 a total dosage of 200 mg ibuprofen/30 mg pseudoephedrine/2 mg of chlorpheniramine). See present application, page 18, lines 22-25. Thus, the present application fully supports the conclusion that the currently claimed three component pharmaceutical composition reduces rhinitis symptoms with less incidence of unwanted side effects, which is unexpected, unpredictable, and surprising in view of the art at the time, including Sunshine.

15. In conclusion, in my opinion a person of ordinary skill in the art would not have arrived at the presently claimed composition upon reading Sunshine. There is no teaching or disclosure in Sunshine of the synergistic effect of the combination of a NSAID with a decongestant and antihistamine. The mere listing of active agents and dosages would not have taught or suggested a pharmaceutical composition where 75% less of an approved dose of decongestant and/or antihistamine can be used and achieve the same effect as a full dose. This was a unexpected and surprising result of combining the ibuprofen with the other active agents.

I further declare that all statements made herein of my own knowledge are true, and that all statements made on information and belief are believed to be true. I further declare that these statements are made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment or both, under Section of Title 18 of the United States code, and that such willful false statements may jeopardize the validity of the instant application or any patent issued thereupon.

Dated: 18th Dec, 2007

By: Nikhil Parekh..
Nikhil J. Parekh. Ph.D.

Home Address
2000 Normand Stone Dr.
Midlothian, VA 23113
Tel No. (804) 897-1301
Nikhilparekh3@hotmail.com

CURRICULUM VITAE

NAME	Nikhil J. Parekh, Ph. D.	
EDUCATION	University of Kansas, Lawrence, Kansas	1987
	Post-Doctoral Research in Bioanalytical Chemistry	
	University of Georgia, Athens, Georgia	1985
	Ph.D. in Analytical Chemistry	
	Bombay University, Bombay, India	1980
	M.Sc. in Analytical Chemistry	
	B.Sc. in Chemistry & Physics (1978)	
EXPERIENCE	7/06-Present , Assistant VP, Pharmaceutical Research & Development, Wyeth Consumer Healthcare, Richmond, Virginia	
	Assistant Vice President of Analgesic and Respiratory products development teams. Managing two core functions, Mass Spectrometry and Stability. Responsible for managing Pharmaceutical R&D activity of 72 people and a budget of \$6.2MM. Liaison between R&D, Marketing, Technical Operations on new product development and launch issues. Leading a cross functional global team of 12 scientists, physicians and business development professional in proactive search of "disruptive innovation" ideas that can bring revenue of >\$75MM for the division.	
	7/02-6/06 , Sr. Director, Pharmaceutical Research & Development, Wyeth Consumer Healthcare, Richmond, Virginia	
	Senior Director of Respiratory products development team. Managed two core functions, Mass Spectrometry and Stability. Managed Pharmaceutical R&D activity of 52 people and a budget of \$5.0MM. Liaised between R&D, Marketing, Technical Operations on new product development and launch issues. Lead a divisional cross functional team of scientists, physicans, project planning, marketing and technical operations for flow-less execution of all except nutritional brand-extensions.	
	8/00-6/02 , Director, Pharmaceutical Research & Development, Whitehall-Robins Healthcare, Richmond, Virginia	
	Director of Analytical Development for Analgesic, Respiratory, Topical/GI and Diatory Supplement products. Managing two core functions, Mass Spectrometry and Microbiology. Responsible for managing Pharmaceutical R&D activity of 60 people and a budget of \$4.5MM.	

Liaison between R&D, Tech Services, QA and Regulatory Affairs on CMC issues.

1/98-7/00, Director, Pharmaceutical Research & Development, Whitehall-Robins Healthcare, Richmond, Virginia

Director of Analytical Development for Analgesic and Respiratory products, including orally inhaled and nasal delivery products. Managing two core functions, Mass Spectrometry and Microbiology. Responsible for managing Pharmaceutical R&D activity of 30 people and a budget of \$2.2MM. Liaison between R&D, Tech Services, QA and Regulatory Affairs on CMC issues.

Key Accomplishments:

- Launched 35 new products
- Submissions and approval of 6 Supplements for Primatene NDA
- Set up new Microbiology laboratory
- Implemented Y2K initiatives

8/96- 12/97, Section Head, Bioanalytical Chemistry, Procter & Gamble Pharmaceuticals, Cincinnati, Ohio

Member of Core Development Teams for Cardiac (Rx) and GI/Respiratory (OTC) Products including new chemical entities (NCE) for cough and cold indications. Lead the teams of 16 people for development and validation of methods and assay of large number of clinical samples in-house. Liaison between product development and R&CD teams on bioanalytical issues. Managed budget and FTEs of \$4.0MM. Served as a principal investigator of bioanalytical assays for pivotal phase III clinical studies for a cardiac development drug.

10/91- 7/96, Group Leader/Senior Scientist, Bioanalytical & Drug Metabolism, Procter & Gamble Pharmaceuticals, Norwich, New York

Member of Core Development Teams for Cardiac and Bone (Rx), and GI/Respiratory (OTC) Products. Lead the teams of 16 people for development and validation of methods and assay of large number of clinical samples. Advised product development teams on bioanalytical issues. Responsible for managing budget of \$5.5MM. Supervised 10 associates and 6 scientists in the development and validation of methods for actives and metabolites in rodent, human, monkey and dog fluids including blood, plasma, urine, bile, and feces. Developed protocols for derivatization of analytes for GC/MS, LC/MS, and LC/Fluorescence methods. Served as principal investigator of methods for drugs in biological fluids and for reference standard characterization of new drug entities. Established GLP/GMP guidelines for Bioanalytical Groups. Key member of LIMS development Team. Established as in-house expert on Capillary Electrophoresis for Biological materials.

7/87- 9/91, Staff Scientist, Analytical Method Development Procter & Gamble Pharmaceuticals, Norwich, New York

Served as Principal Investigator of methods for drugs in biological fluids, for reference standard characterization of new drug entities, trace

impurities and degradants, for formulated products including tablet, capsule, liquid and iv formulations. Four years of extensive experience in development and validation of analytical methods for drug substance, drug products, and drugs and metabolites in biological fluids, and in characterization of physico-chemical properties of drug compounds. Good working knowledge of HPLC, TLC, and electrophoresis methods development as well as sample handling and preparation techniques for analysis of drugs in biological fluids. Have knowledge of GLP/GMP regulations. Have working knowledge of computers and automation for laboratory equipment and information management. Supervised different technicians on various projects in last two years.

4/85- 6/87, Post-doctoral Research Associate, Center for Bioanalytical Research, University of Kansas, Lawrence, Kansas

Developed methodology for laser induced fluorescence and chemiluminescence detection in HPLC for the analysis of amino acids, peptides, and other bio-active species. Studied kinetics and mechanisms of chemiluminescence in oxalate/peroxide system.

9/81- 3/85, Research & Teaching Assistant, University of Georgia, Athens, Georgia

Research leading to Ph.D. thesis in optimization of separations of weak acids and weak bases by non-aqueous electrophoresis, development of microbore liquid chromatography and laser spectroscopic detection in HPLC.

PUBLICATIONS

See attached list

SCHOLASTIC AWARDS

Board of Regents Scholarship for Outstanding Graduate Student, University of Georgia, Athens, Georgia, 1984-85.
Martin Raynold Smith Award for the Best Research Paper, Chemistry Department, University of Georgia, Athens, Georgia, 1984.
Atlanta Chromatographic Discussion Group Award for the Best Research Paper, Atlanta, Georgia, 1984.
Delaware Valley Chromatography Forum Student Award, FACSS 11th Annual Meeting, Philadelphia, Pennsylvania, 1984.
R. D. Sethna Scholarship for Foreign Studies, Bombay, India, 1981-82.
Outstanding Freshman, Bombay University, Bombay, India, 1974-75.

PROFESSIONAL ORGANIZATIONS

American Association of Pharmaceutical Sciences
American Chemical Society- Analytical Division
Norwich Section-ACS: Secretary/Treasurer (1989-90), Chairman-Elect (1991), Chairman (1992).

ADDITIONAL TRAINING

The Manager as Coach, 1990
The Management System, Communication and Leadership, 1990
Health Care Advanced Learning Conference, 1994
Asian Self Development Learning Conference, 1996/97
Global Leadership Program, 1999
Executive Leadership Program, 2001, 2003
Innovation Reengineering, 2006

Nikhil Parekh's Publications:

"Effects of Various Strengths of Acids on the Electrophoretic Behavior of Weak Bases in Non-aqueous solvent", N. J. Parekh, A. A. Fatmi, M. A. Tshabalala and L. B. Rogers, Journal of Chromatography, **314**, 65-82, 1984.

"Effects of Various Strengths of Bases on the Electrophoretic Behavior of Weak Acids in Non-aqueous solvent", N. J. Parekh and L. B. Rogers, Journal of Chromatography, **330**, 19-42, 1985.

"Development of Sensitive Photothermal Deflection Detector for Microbore Liquid Chromatography", T. W. Collette, N. J. Parekh, J. H. Griffin, L. A. Carreira and L. B. Rogers, Applied Spectroscopy, **40(2)**, 164-169, 1985.

"Multiple Intermediates Generate Fluorophore-derived Light in the Oxalate/Peroxide Chemiluminescence System", F. J. Alvarez, N. J. Parekh, R. S. Givens, T. Higuchi and R. L. Schowen, J. Amer. Chem. Soc., **108(20)**, 6435-6437, 1986.

"A simplified Model for the Dynamics of Chemiluminescence in the Oxalate- Hydrogen Peroxide System: Toward a Reaction Mechanism", M. Orlovic, R. L. Schowen, R. S. Givens, F. Alvarez, B. Matuszewski and N. Parekh, Journal of Org. Chem., **54**, 3606-3610, 1989.

"Peroxylate Chemiluminescence Reaction - A Versatile Method for Activation of Fluorophore Luminescence", R. S. Givens, R. L. Schowen, J. Stobaugh, T. Kuwana, F. Alvarez, N. Parekh, B. Matuszewski, T. Kawasaki, O. Wong, M. Orlovic, H. Chokshi and K. Nakashima in Chapter 8, ACS Symposium Series #383, Luminescence Applications in Biological, Chemical, Environmental, and Hydrological Sciences, Ed. M. C. Goldberg, 1989.

"Systemic Exposure of Rats to Dietary 5-Aminosalicylic Acid Correlates closely with diurnal feeding behavior", G. W. Gibson, J. V. Sabol, J. P. Bergeron, V. S. Patel, N. J. Parekh, Toxicologic Pathology, **22(6)**, 645, 1994.

"The Role of Capillary Electrophoresis in Drug Development", N. J. Parekh, Abstract for 3rd Annual Pharm Analysis Conference, Atlantic City, NJ, 1995.

"Effect of Hepatic Impairment on Azimilide Pharmacokinetics following Single Dose Oral Administration", A. E. Corey, J. R. Agnew, P. F. Comer, S. Dilzer, K. Lasseter, N. Parekh, J. H. Powell, S. Valentine, G. A. Thompson, PharmSci **1: S-464**, 1998.

"Separation and Quantitation of Azimilide and its Putative Metabolites by Capillary Electrophoresis", J. J. Bao, N. J. Parekh, A. Shuja, Journal of Chromatogr. B, **720**, 129-140, 1998.

"Azimilide Pharmacokinetics and Pharmacodynamics upon Multiple Oral Dosing", A. E. Corey, H. Al-Khalidi, C. Brezovic, S. Marcello, N. Parekh, K. Taylor and R. Karam, Biopharm. Drug Dispos., **20**, 59-68, 1999.

"Effect of Severe Renal Impairment on Azimilide Pharmacokinetics following Single Oral Administration", A. E. Corey, J. R. Agnew, S. Valentine, N. Parekh, J. H. Powell, G. A. Thompson, PharmSci 1: S-1070, 1999.

"Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Following Intravenous Doses of Azimilide Dihydrochloride", A. Corey, J. Agnew, J. Brum, N. Parekh, S. Valentine, M. Williams, Approved for publication in J. Clinical Pharmacol., 2000.

"Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Co-administered Azimilide Dihydrochloride and Digoxin", R. Toothaker, A. Corey, S. Valentine, J. Agnew, N. Parekh, W. Moehrke, G. Thompson, J. Powell, Submitted to Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2002.

"Effect of Severe Renal Impairment on the Pharmacokinetics of Azimilide following Single Dose Oral Administration", Br. J. Clin. Pharmacol., 54:449-452, 2002.