

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-058244- -00018-0000

Fecha: 2011-01-04 16:09:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 34

Re: PI.-WYETH.-Solicitud de Patente de Invención para "COMPOSICIONES DE FÁRMACOS ANTI-INFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS, DESCONGESTIONANTES Y ANTI-HISTAMÍNICOS".-Clase A61K 31/44.- Expediente número 05-058.244.-

Yo, **ALICIA LLORED A RICAURTE**, mayor, vecina de esta ciudad, identificada con la cédula de ciudadanía número 39.690.713 de Usaqué n, Representante Legal en Bogotá para todos los asuntos relacionados con la Propiedad Industrial de la sociedad **WYETH**, organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, domiciliada en Madison, Estado de New Jersey, Estados Unidos de América, atentamente manifiesto a usted que interpongo **Recurso de Reposición** contra la Resolución número **67707** dictada por el señor Superintendente de Industria y Comercio el 30 de Noviembre de 2010 y notificada por Edicto fijado el 15 de Diciembre de 2010, por medio de la cual se niega el privilegio de patente solicitado para la invención contenida en el expediente de la referencia.

I. FUNDAMENTOS DE DERECHO, TÉCNICOS Y DE HECHO QUE FUNDAMENTAN MI RECURSO

Como fundamento de mi recurso me permito manifestar ante ese Despacho que el contenido de la Resolución número **67707** evidencia que durante el examen técnico realizado a la solicitud en cuestión de ninguna manera se consideró el alcance, objeto e importancia de la invención denegada en su verdadera dimensión, esto es, no se consideró el valioso aporte técnico que representan para el arte en cuestión las composiciones de fármacos anti-inflamatorios no esteroideos, descongestionantes y anti-histamínicos que son reveladas en la solicitud denegada.

En efecto, a pesar de los argumentos proporcionados por el solicitante en respuesta al Concepto Técnico número 1518 de 23 de Abril de 2010, en la Resolución impugnada este Despacho mantiene las objeciones frente a la claridad y el nivel inventivo de la invención, argumentando básicamente que:

"...tanto el adecuado tratamiento de los síntomas de la alergia y el resfriado, como 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...";

Así como también que:

"...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".

Por consiguiente, a continuación me permito demostrar ante ese Despacho que la presente invención sí cumple con el requisito de nivel inventivo exigido por el Artículo 18 de la Decisión 486 de 2000, toda vez que las composiciones farmacológicas reveladas por el solicitante de ninguna manera son enseñadas o sugeridas en el arte anterior, no resultan evidentes para la persona medianamente versada en la materia y representan un sorprendente y valioso aporte al estado de la técnica en cuestión y que por tanto, el citado Artículo 18 de la Norma Andina fue violado por este Despacho al negar el privilegio de patente solicitado.

1) Principales características de la invención denegada: Problema técnico a solucionar y objeto de la solicitud

En conexión con el punto anterior, inicialmente me permito realizar un resumen de las principales características de la materia revelada en la solicitud de patente denegada, con el fin de reiterar ante ese Despacho el verdadero objeto y la importancia de la invención en estudio:

Uno de los mecanismos actualmente conocidos para el tratamiento de la rinitis es la utilización de composiciones farmacológicas que combinan compuestos con propiedades descongestionantes y antihistamínicos, toda vez que si bien cada uno de dichos agentes actúa bajo un mecanismo distinto dentro del organismo, su combinación permite aliviar los síntomas de la rinitis en un mayor porcentaje con respecto a los efectos logrados mediante una terapia que utiliza tales compuestos por separado.

También se conocen composiciones que contienen un fármaco antiinflamatorio no esteroideo en combinación con al menos otro componente activo seleccionado de un

antihistamínico, un descongestionante, un supresor de la tos y un expectorante (página 5, líneas 10 a 18 de la descripción).

Sin embargo, 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 en cuestión 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.

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.

De conformidad con lo anterior, resulta de gran importancia resaltar que en la descripción de la invención se describe detalladamente que el empleo de una composición conformada por 2 mg de clorfeniramina, 30 mg de pseudoefedrina y 200 mg de ibuprofeno **(tratamiento 2 en el ejemplo 2 de la solicitud - página 23)** presentó la misma eficacia que una composición conformada por 4 mg de clorfeniramina, 60 mg de pseudoefedrina y 400 mg de ibuprofeno **(tratamiento 1 en el ejemplo 2 de la solicitud - páginas 22 y 23)** durante el tratamiento de los síntomas de la alergia y el resfriado (ver los resultados de eficacia en la página 28 - líneas 24 a 26 y en la página 29 - líneas 1 a 3 de la descripción).

Asimismo, en la descripción de la solicitud (página 30) se muestra como 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.

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 (2 mg) y pseudoefedrina (30 mg) 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 sólo aliviando el dolor asociado con la alergia, sino también reduciendo la severidad de otros síntomas de la rinitis alérgica.

2) Consideraciones técnicas frente a las enseñanzas del arte previo

Ahora bien, teniendo en cuenta las características técnicas mencionadas anteriormente, me permito manifestar ante ese Despacho que las composiciones de fármacos anti-inflamatorios no esteroideos, descongestionantes y anti-histamínicos revelados en la solicitud de patente denegada presenta un inequívoco carácter inventivo con respecto a las enseñanzas de las anterioridades mencionadas en la Resolución número 67707, esto es, frente a los documentos **US 5'025.019 (D1)**, **US 5'681.577 (D2)** y **US 5'916.590 (D3)**. Para demostrar lo anterior, a continuación me permito presentar inicialmente un resumen de la información técnica divulgada en cada una de tales anterioridades, y posteriormente me permito presentar un análisis comparativo detallado entre dichas enseñanzas y la materia técnica revelada en la solicitud de patente en cuestión.

2.1.1 Consideraciones técnicas frente al documento US 5'025.019 (D1)

En términos generales, el documento D1 hace referencia a composiciones útiles en el tratamiento de la alergia y el resfriado, las cuales se caracterizan porque en vez de incluir compuestos antipiréticos analgésicos no narcóticos convencionales (tales como aspirina, acetaminofén o fenacetina), comprenden compuestos AINES que exhiben efectos colaterales reducidos en comparación con los agentes analgésicos convencionales (ver columna 1, líneas 15 a 54).

En este sentido, es claro que a lo largo del documento D1 no se enseña una forma de dosis 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.

Asimismo, de la atenta lectura de dicha anterioridad es claro que en ésta no se tienen en cuenta los problemas laterales asociados con la utilización de dosis altas de compuestos descongestionantes y antihistamínicos que generalmente están incluidos en los medicamentos utilizados para el tratamiento del resfriado y la alergia.

De conformidad con lo anterior, es claro que en el documento D1 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 que la dosis para adultos de pseudoefedrina es de 60-120 mg, cantidad que resulta ser casi dos veces más alta que la dosis de pseudoefedrina utilizada en las composiciones de la presente solicitud.

Por lo tanto, es evidente que en el documento D1 no se enseñan y tampoco se sugieren las ventajas técnicas de una composición farmacéutica que combina dosis bajas de maleato de clorfeniramina, dosis bajas de pseudoefedrina y altas dosis de ibuprofeno en una forma de dosis unitaria.

2.1.2 Consideraciones técnicas frente al documento US 5'681.577 (D2)

De otro lado, el documento D2 enseña mecanismos para enmascarar el sabor amargo que es característico de las composiciones que contienen agentes activos útiles en el tratamiento de los síntomas de la rinitis y el resfriado. Así mismo, dicha anterioridad enseña un medicamento masticable que comprende pseudoefedrina y una antihistamina con el maleato de clorfeniramina, caracterizado porque los agentes activos están incorporados sobre un material adsorbente que comprende dióxido de silicio, debido a que dicho material adsorbente permite enmascarar el sabor metálico amargo de la pseudoefedrina y la antihistamina.

Ahora bien, de la atenta lectura del documento D2 es claro que en dicha anterioridad tampoco se enseña una forma de dosis 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.

Asimismo, es claro que D2 tampoco enseña o sugiere las ventajas técnicas que son logradas al llevar a cabo el tratamiento de los síntomas de la alergia o el resfriado mediante las composiciones de la presente solicitud, fallando por supuesto en revelar (o al menos sugerir) la combinación de una dosis baja de pseudoefedrina, una dosis baja de clorfeniramina y una dosis normal para adultos de ibuprofeno.

Para corroborar lo anterior me permito señalar 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 del documento D2 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).

2.1.3 Consideraciones técnicas frente al documento US 5'916.590 (D3)

El documento D3 divulga una forma de dosificación farmacéutica de gelatina suave, la cual permite administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquier agente activo disuelto o suspendido en un gel. Una de las combinaciones de agentes activos utilizada para ejemplificar la actividad de dicha forma de dosificación consiste en la mezcla de acetaminofén, pseudoefedrina y maleato de clorfeniramina, en combinación con PEG 400, estearato de sodio y acetato de sodio (ver ejemplo 6 de dicha anterioridad).

Sin embargo, 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. En efecto, me permito destacar que dicha anterioridad no enseña y tampoco sugiere una forma de dosis unitaria que combina dosis bajas o pediátricas de pseudoefedrina y clorfeniramina y dosis altas o para adultos de ibuprofeno, así como tampoco sugiere que dicha novedosa combinación permite tratar de manera eficaz los síntomas del resfriado y la alergia sin el padecimiento de efectos secundarios como la somnolencia y la disminución en la presión arterial.

3. Análisis de patentabilidad de la solicitud denegada frente a la combinación de los documentos D1 y D3 ó D2 y D3

Ahora bien, de acuerdo con lo afirmado por ese Despacho en la Resolución N° 67707:

"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 anti-inflamatorio 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".

Visto lo anterior, a continuación me permito analizar el nivel inventivo de la solicitud en cuestión frente a la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D3 ó D2 y D3, señalados por ese Despacho en la Resolución N° 67707, no sin antes señalar las consideraciones frente al requisito de nivel inventivo establecidas en el artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000.

**3.1 Requisitos exigidos por el artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000:
Consideraciones frente al estudio del nivel inventivo**

Inicialmente considero de gran importancia resaltar que el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina establece lo siguiente en relación con el requisito de nivel inventivo que debe cumplir una solicitud de patente:

"Artículo 18.- 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."

A éste respecto, resulta de gran importancia señalar que la apreciación del nivel inventivo -por su gran contenido de subjetividad- puede resultar muchas veces incierta o inexacta, lo cual puede llevar a confusiones y excesos. Por lo tanto, para evitar caer en lo anterior, al realizar la apreciación de nivel inventivo es necesario que el experto en la materia base su examen en una **apreciación objetiva**, teniendo en cuenta la realidad y circunstancias determinadas al momento en que surgió la invención y sin incluir en dicha apreciación factores meramente subjetivos.

En éste sentido, considero relevante destacar que para realizar un verdadero juicio sobre el nivel inventivo de una invención **es necesario ubicarse en el momento en que se realizó dicha invención**, razón por la cual el experto encargado del caso debe retrotraerse al estado de la técnica existente en dicho momento y analizar desde esa

óptica si para ese instante verdaderamente hubiera sido realmente posible llegar de manera obvia o evidente al objeto que se reivindica en una invención. Lo anterior para no caer en el error de comprender, analizar y juzgar una invención después de que ésta ha sido realizada, algo que en el ámbito mundial de las patentes se denomina un análisis de tipo "hindsight". Esta posición errónea es contemplada, por ejemplo, en el Manual Andino de Patentes, donde se establece que: *"se debe tener en cuenta que la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la misma invención. Por lo tanto el examinador debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir, antes de la invención."*

De otro lado, atentamente me permito citar al profesor Paul Mathely¹, quien señala que la altura inventiva de un invento es un concepto relativo que depende en gran parte del grado de habilidad de la persona ejecutante de la invención. Por lo tanto, para una cierta parte de la doctrina mundial, la altura inventiva puede ser confirmada mediante ciertos índices exteriores, entre los cuales puede destacarse aquel que corresponde al progreso o aporte técnico que pueda suministrar la invención al estado de la técnica, de tal suerte que se considera que una invención tiene altura inventiva si dicha invención representa un avance para el estado de la técnica.

3.2 Nivel inventivo de la solicitud frente a la combinación de los documentos D1 y D3

Tal como ha sido mencionado previamente en el presente recurso, en el documento D1 se divulga la combinación de compuestos AINES con dosis normales de clorfeniramina y pseudoefedrina, como composiciones útiles en el tratamiento de la alergia y el resfriado.

Sin embargo, es claro que a lo largo del documento D1 no se enseña una forma de dosis que comprenda 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, así como tampoco se mencionan los efectos secundarios asociados con la utilización de dosis altas de compuestos descongestionantes y antihistamínicos que generalmente están incluidos en los medicamentos utilizados para el tratamiento del resfriado y la alergia.

Por su parte, de la atenta lectura del documento D3 es absolutamente claro que dicha anterioridad se encuentra dirigida a solucionar un problema técnico completamente diferente al abordado por el solicitante de la invención denegada, toda vez que D3 tan sólo divulga una forma de dosificación farmacéutica (cápsulas de gelatina suave) que permite administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquier agente activo disuelto o

¹ MATHELY Paul. Le droit français des brevets d'invention; Paris: Journal des notaires et des avocats, 1978; p. 125.

suspendido en un gel, donde dicho gel se caracteriza porque su viscosidad no permite que sea extraído de la cápsula mediante una jeringa cuando se encuentra a temperatura ambiente.

De conformidad con lo anterior es claro que en el documento D3 no se aborda de manera alguna el problema técnico relacionado con los efectos secundarios generados por la administración de altas dosis de descongestionantes y antihistamínicos, y por lo tanto es evidente que los autores de tal anterioridad no enseñan y menos sugieren que la combinación de bajas dosis de pseudoefedrina y clorfeniramina con ibuprofeno permite tratar eficazmente la rinitis y los síntomas del resfriado pero al mismo tiempo 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.

Adicionalmente a lo anterior, con respecto a la combinación específica de acetaminofén, pseudoefedrina y clorfeniramina mencionada en el ejemplo 6 del documento D3 me permito señalar lo siguiente:

- Dicha combinación no utiliza el mismo fármaco anti-inflamatorio no esteroideal que hace parte de las composiciones de la invención denegada, esto es, no comprende ibuprofeno; y,
- Las cantidades de cada ingrediente que hace parte de dicha combinación no se encuentra especificada, toda vez que las cantidades de acetaminofén, pseudoefedrina, clorfeniramina y excipientes (PEG 400, agua purificada, acetato de sodio y estearato de sodio) son mencionadas únicamente en porcentajes o en concentraciones de mg/ml, de manera que sólo si el volumen o el peso total de la dosis unitaria fuera conocida, sería posible calcular cuántos miligramos de cada ingrediente activo son incluidos en la combinación farmacológica divulgada en el ejemplo 6 de D3. Sin embargo, es claro que en dicha anterioridad de ninguna manera se menciona el peso total o el volumen total de la combinación.

Por lo tanto, me permito manifestar que NO es cierto que la combinación de las enseñanzas del documento D3 con aquellas del documento D1 le permita inferir a la persona medianamente versada en la materia que la combinación de bajas dosis de pseudoefedrina y clorfeniramina con ibuprofeno permite tratar eficazmente la rinitis y los síntomas del resfriado, al mismo tiempo que 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.

3.3 Nivel inventivo de la solicitud frente a la combinación de los documentos D2 y D3

De otro lado, es claro que el documento D2 tan sólo divulga mecanismos para enmascarar el sabor amargo que es característico de las composiciones que contienen agentes activos útiles en el tratamiento de los síntomas de la rinitis y el resfriado, y por lo tanto dicha anterioridad no enseña o sugiere las ventajas técnicas que son logradas al llevar a cabo el tratamiento de los síntomas de la alergia o el resfriado mediante composiciones que combinan una dosis baja de pseudoefedrina, una dosis baja de clorfeniramina y una dosis normal para adultos de ibuprofeno.

Sin embargo, tal como ha sido mencionado previamente en el presente escrito, en el documento D3 tampoco se aborda el problema técnico relacionado con los efectos secundarios generados por la administración de composiciones farmacéuticas que incluyen dosis para adultos de descongestionantes como la pseudoefedrina y de antihistamínicos como la clorfeniramina, lo cual evidencia que la persona medianamente versada en la materia no encuentra en la combinación de los documentos D2 y D3 alguna indicación técnica que le sugiera que una combinación farmacéutica que incluye 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 (esto es, una forma de dosis farmacéutica que incluye cerca del 75% de las dosis recomendadas para adultos de pseudoefedrina y clorfeniramina) permita tratar de manera efectiva los síntomas de la alergia y el resfriado, pero evitando los efectos secundarios generados por tales compuestos activos.

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.

Por lo tanto, en vista de los argumentos técnicos previamente señalados en el presente memorial, me permito manifestar ante ese Despacho que las composiciones reveladas en la solicitud de patente denegada presentan un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas del arte previo, cumpliendo a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. **RESPUESTA A LOS ARGUMENTOS PRESENTADOS EN LA RESOLUCIÓN IMPUGNADA**

De conformidad con los anteriores argumentos, me permito señalar ante ese Despacho que las afirmaciones presentadas en la Resolución impugnada carecen de toda relevancia para desvirtuar la novedad de la presente solicitud, tal como me permito señalar a continuación:

- En la Resolución número 67707 de la SIC se afirma que: *"...el estudio aportado por la solicitante no descarta la eficacia farmacológica y terapéutica del tratamiento 400/60/4 mg, 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 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".*

Lo anterior demuestra que el Examinador encargado del caso realizó una **interpretación errónea de la información técnica revelada en la solicitud de patente en cuestión**, toda vez que de la atenta lectura del ejemplo 2 divulgado en la descripción de la invención es absolutamente claro que, en efecto, el empleo de una composición conformada por 2 mg de clorfeniramina, 30 mg de pseudoefedrina y 200 mg de ibuprofeno (*tratamiento 2 en el ejemplo 2 de la solicitud - página 23*) presentó la misma eficacia que una composición conformada por 4 mg de clorfeniramina, 60 mg de pseudoefedrina y 400 mg de ibuprofeno (*tratamiento 1 en el ejemplo 2 de la solicitud - páginas 22 y 23*) durante el tratamiento de los síntomas de la alergia y el resfriado. Sin embargo, tal y como también se encuentra debidamente mencionado en dicha descripción de la solicitud, 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), hecho que demuestra que las composiciones reveladas en la solicitud de patente en cuestión no solo permiten un adecuado tratamiento de los síntomas de la alergia y el resfriado, sino que también permiten disminuir los efectos laterales normalmente generados por las composiciones ya conocidas en el estado de la técnica, hecho que resulta ampliamente ventajoso e inesperado.

De otro lado, atentamente me permito reiterar una vez más ante ese Despacho que contrario a lo sugerido por el señor Examinador cuando afirma que *"el estado del arte 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"*, dicha anterioridad de ninguna manera enseña o sugiere que una combinación de ibuprofeno con dosis bajas de pseudoefedrina y clorfeniramina permite controlar de manera efectiva los síntomas de la alergia y el resfriado sin padecer efectos secundarios tales como el efecto estimulador de los descongestionantes y la somnolencia de los antihistamínicos.

- De otro lado, en la Resolución impugnada se afirma que: *"...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 2 mg con pseudoefedrina en un rango que oscila entre 60 y 120 mg y con ibuprofeno en un rango de dosis que oscila entre 25 y 600 mg"*.

Lo anteriormente mencionado por el señor Examinador no demuestra de manera alguna la carencia de nivel inventivo de la solicitud de patente denegada frente a las enseñanzas del arte previo, toda vez que desconoce completamente las evidentes diferencias técnicas existentes, por ejemplo, entre la materia divulgada en el documento D3 y aquella revelada en la invención en cuestión, entre las que se cuentan las diferencias en el objetivo técnico abordado en cada uno de tales documentos, así como las diferencias en el tipo de compuesto descongestionante empleado y en las cantidades utilizadas de dicho compuesto activo.

Lo anterior demuestra que el análisis realizado por el señor Examinador no se enfocó de ninguna manera en el momento en que el solicitante de la invención en cuestión planteó el objetivo de obtener nuevas composiciones que permitieran tratar de manera efectiva los síntomas de la alergia y el resfriado pero que permitieran disminuir los efectos secundarios de los compuestos descongestionantes y antihistamínicos, es decir, el señor Examinador realmente no tuvo en cuenta la imperiosa necesidad que existe de que el examen de patentabilidad que lleve a cabo lo realice haciendo el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación afrontada por el técnico con conocimientos medios en la materia antes de que el solicitante de la presente invención diera a conocer sus sorprendentes y ventajosos hallazgos técnicos.

II. CONCLUSIONES

Con base en los argumentos técnicos mostrados previamente, me permito manifestar ante ese Despacho que la materia revelada en la solicitud de patente en cuestión presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas de los documentos citados en la Resolución número **67707** aquí impugnada, cumpliendo de esta manera con las disposiciones establecidas en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000, y por lo tanto demostrando ser merecedora del privilegio de patente requerido.

En efecto, a lo largo del presente escrito se ha demostrado que la forma de dosis unitaria revelada en la solicitud de patente denegada es novedosa e Inventiva frente a las enseñanzas de los documentos D1, D2 y D3, toda vez que el solicitante ha demostrado que una forma de dosis 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 no había sido divulgada en alguna de tales anterioridades, así como ha demostrado que para la persona medianamente versada en la materia no habría sido obvio sugerir que una combinación farmacéutica que 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, se caracterice por permitir el tratamiento eficaz de la alergia y el resfriado sin el padecimiento de efectos secundarios como la somnolencia y la disminución en la presión arterial.

En consecuencia y en aras de reestablecer los derechos vulnerados al solicitante, tal y como fue explicado a lo largo del presente escrito, atentamente solicito a ese Despacho considerar los argumentos expuestos anteriormente y revocar en su totalidad la Resolución No. **67707**.

Finalmente me permito recordarle a este Despacho que el documento que acredita mi calidad de Representante Legal en Bogotá para asuntos relativos a la Propiedad Industrial de la sociedad peticionaria, fue presentado ante dicha entidad con mi solicitud de patente el 15 de Junio de 2005.

III. ANEXOS

Anexo al presente memorial me permito anexar una copia de la declaración rendida por el Doctor Nikhil J. Parekh para demostrar ante la Oficina de marcas y Patentes de los Estados Unidos de América (USPTO) el inequívoco carácter inventivo de la solicitud en cuestión frente a las enseñanzas del documento US 5,025,019 (incluyendo su correspondiente traducción al castellano). Es de anotar que la presentación de dicha declaración ante la USPTO dio lugar a la concesión de la patente, en dicha jurisdicción.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

IV. DOMICILIO

Mi dirección es Calle 72 No. 5-83, Piso 6º., Bogotá D.C., Colombia.

Del Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

NOTARIA 41 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA
REPÚBLICA DE COLOMBIA

El Notario 41 del círculo de Bogotá, da fe de que compareció personalmente Alicia Lloreda Ricaurte identificada (c) con: 39690713 y tarjeta profesional de abogado No. 53215 del Consejo Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella (el) mismo en este escrito.

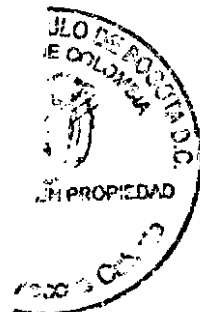
(Art. 84 C. P. C. Decreto. 2282/89 mod. 36)

Bogotá D.C.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

C.C. No. 39.690.713 de Usaquén

Mario Albeiro
Molina Diaz
C.C. 80.066.778
VoBo. AA



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.

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 Curriculum 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 mi 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

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 funcionarían al ser combinados. Era, y es, también impredecible cómo funcionarían 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

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. 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" (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.

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.

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

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. Treatments 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, physicians, 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 Dietary 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 (R_x) 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 (R_x), 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.