

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8. COLOMBIA

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 700 4814
Fax in U.S.A.: (1-305) 675 7743

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-074968- -00010-0000

Fecha: 2011-01-07 11:05:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 16

Señora Directora
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 379
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 05074968
Asunto : Solicitud de patente para: **FORMULACIONES FARMACÉUTICAS
LÍQUIDAS DE PALONOSETRON**
Solicitante : HELSINN HEALTHCARE SA
Clase : A61K 031/4747, A61P 001/008
Fecha solicitud : 29 de julio de 2005

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al oficio No. **11264** notificado por fijación en lista del 03 de septiembre de 2010.

2. Para atender a la mencionada providencia solicité un plazo adicional de treinta (30) días mediante memorial radicado el 29 de noviembre de 2010.

3. Mediante oficio No. **11264** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio son las siguientes:

3.1 Reivindicaciones

El Examinador sugiere incluir el agente quelante EDTA en la reivindicación 1, por cuanto constituye uno de los elementos esenciales de la invención.

De otro lado se solicita aclaración respecto a la unidad de concentración empleada en las reivindicaciones 4 y 5.

3.2 Nivel inventivo

Para la evaluación de este requisito se han citado los documentos D1: US5202333 y D5: "Parenteral Products", mencionando que D1 resulta el estado de la técnica más cercano al enseñar una solución para inyección que comprende palonosetrón clorhidrato, en una concentración de 10 a 100 mg/mL, un portador farmacéuticamente aceptable (dextrosa monohidrato) y un agente quelante (ácido cítrico monohidrato). Afirma el Examinador que la diferencia entre la presente invención y D1 radica en la cantidad de palonosetrón presente en la formulación, el portador farmacéuticamente aceptable, el agente quelante y el pH ajustado con un amortiguador de citrato a pH de 4 a 6.

El Examinador indica que D5 enseña agentes quelantes como el EDTA, buffers como el citrato y el manitol como agente de ajuste de la tonicidad o carga.

Afirma el Examinador que para el experto en la materia, en vista del estado de la técnica en su totalidad, es decir D1 y D5 y aplicando los conocimientos en relación con la velocidad de auto-oxidación, hubiese sugerido sin esfuerzo la formulación farmacéutica reivindicada.

4. Respuesta a las objeciones

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desean poner de presente las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

4.1 Modificación de una solicitud en trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 6 reivindicaciones.

Así, siguiendo las observaciones del Examinador se ha procedido a aclarar el EDTA como agente quelante en la reivindicación 1.

Igualmente, se han modificado las reivindicaciones 4 y 5 para indicar que la concentración del amortiguador de citrato es milimolar.

En vista de estas modificaciones se considera que el nuevo pliego reivindicatorio supera las objeciones formuladas por el Examinador, presentando la materia de manera clara y de conformidad con las disposiciones de la Decisión 486.

4.2 Argumentos a favor del nivel inventivo de la invención

El Examinador considera obvia la presente invención en vista de las enseñanzas de los documentos D1 y D5, afirmando que todas las diferencias técnicas: cuatro diferencias técnicas entre D1 y la presente invención, podrían ser derivadas a partir de las enseñanzas del documento D5.

Específicamente, el Examinador afirma que una persona medianamente versada en la materia llegaría de manera obvia a la presente invención al:

- (1) reducir o estrechar el rango de concentraciones de palonosetrón descrito en D1;
- (2) emplear EDTA como agente quelante en vez de ácido cítrico como se enseña en D1;
- (3) emplear manitol como agente de tonicidad en vez de la dextrosa como en D1; y
- (4) optimizar el pH de la formulación y adicionar un agente buffer

Como primer punto, deseamos manifestar respetuosamente que el Examinador está pasando por alto la combinación única de ingredientes tal como se reivindica en la presente solicitud, toda vez que ha combinado elementos dispares a partir de múltiples referencias del arte previo que no se relacionan entre sí, para llegar a la formulación reivindicada sin ningún reconocimiento de la interdependencia de los elementos tal cual se presentan o las numerosas alternativas que se encontraban disponibles para la persona medianamente versada en la materia, en el momento de buscar la solución técnica al problema de la presente invención.

Lo anterior, deja entrever que el Examinador ha tomado la solución técnica como punto de partida para el estudio de patentabilidad de la presente solicitud y no el problema técnico, junto con el arte previo, para determinar la obviedad de la solución. Esto resulta inadmisibles, ya que al partir de la solución reivindicada y acomodar o ajustar cada uno de los elementos al arte previo es en realidad un análisis en retrospectiva, el cual va en contravía del espíritu del artículo 18 de la Decisión 486.

Adicionalmente, el denominado el estado del arte más cercano, D1 no describe ninguna formulación intravenosa única específica para palonosetrón y se aleja claramente respecto a cada uno de los elementos específicos de la formulación reivindicada. El ejemplo 13 de D1, el cual resultaría el más cercano en vista del objeto de la invención, describe una formulación

específica, pero no describe el palonosetrón sino el compuesto de fórmula I y varía en otros aspectos significativos en relación con la formulación reivindicada. El ejemplo 13 de D1 emplea la base farmacéutica del ingrediente activo en vez de la sal clorhidrato del mismo, contiene concentraciones mucho mayores del ingrediente activo (10 a 100 mg/ml vs. 0,05 mg/ml), emplea un agente de tonicidad diferente (dextrosa monohidrato vs. manitol), tiene un pH mucho menor (3,7¹ vs. 4,5-5,5) y no incluye un agente estabilizador como el EDTA (ver D1, col. 29). La formulación se reproduce a continuación:

29

FORMULACIÓN INTRAVENOSA

Una solución representativa para administración
Intravenosa contiene:

Compuesto de Fórmula I	10-100 mg
Dextrosa monohidrato	q.s para obtener isotónica
Ácido cítrico monohidrato	1,05 mg
Hidróxido de sodio	0,18 mg
Agua para inyección hasta	1,0 ml

En vista de lo anterior, para llegar a la formulación reivindicada, el formulador tendría que:

- (1) seleccionar palonosetrón entre los numerosos compuestos que abarca la Fórmula I;
- (2) emplear la sal clorhidrato en vez de la base,
- (3) saber que la sal imparte propiedades únicas al compuesto inicial²;
- (4) incrementar el pH de 3,7 a 4,5 sin razón aparente;
- (5) disminuir la concentración del ingrediente activo de 10 mg/ml a 0,05 mg/ml;
- (6) cambiar el agente de tonicidad sin razón aparente;
- (7) decidir que un agente estabilizador es necesario, aún cuando el arte previo ni siquiera enseña sobre la inestabilidad del palonosetrón³; y

¹ Ver declaración del Dr. Bonadeo (presentada en respuesta al oficio 4502). Párrafo 23

² Ver Gatlin et al., FORMULATION AND ADMINISTRATION TECHNIQUES TO MINIMIZE INJECTION PAIN AND TISSUE DAMAGE ASSOCIATED WITH PARENTERAL PRODUCTS (1999) pp 403 (discute la importancia de la constante de ionización)

³ Ver Declaración de Stella (anexo) En párrafo 10 ("Palonosetrón... carece de cualquier característica estructural que comúnmente favorece la degradación estructural")

- (8) seleccionar el EDTA entre el gran número de agentes estabilizadores y estrategias disponibles para el formulador experimentado⁴

En otras palabras, la formulación enseñanza en D1 tendría que ser completamente reconstruida desde cero para llegar a la presente invención. Tal como se indicó anteriormente, este es un ejemplo clásico de reconstrucción en retrospectiva, mezclando e igualando diversos elementos a partir del arte previo sin ninguna motivación o razón aparente sin soportar una objeción por obviedad. Tal como ha sido descrito por el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina: 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 (ver Proceso N° 12-IP-98).

El Examinador parece tomar la posición de que la formulación reivindicada es inevitable y que una persona medianamente versada en la materia necesariamente hubiese llegado a la formulación una vez que D1 reveló el palonosetrón. Este argumento solamente tendría mérito si el documento D1 describiera un número finito de formulaciones, sin embargo, se describen múltiples opciones para prácticamente cada uno de los elementos de la formulación reivindicada⁵ - no un número "finito" de opciones-. Del mismo modo, D1 también prueba que la invención allí descrita es altamente impredecible, con numerosos factores que influyen la estabilidad de la formulación, incluyendo la concentración de palonosetrón, el pH de la solución, el agente de tonicidad seleccionado para la solución y la presencia de EDTA⁶.

El Examinador por su parte no ha demostrado por qué la persona medianamente versada en la materia emplearía EDTA, solamente argumenta que resultaría obvio sustituir el ácido cítrico por el EDTA en vista del ejemplo 13 de D1, pero este argumento ignora la función del ácido cítrico en dicho ejemplo. El ácido cítrico en dicho ejemplo es un agente buffer para "mantener la solución al pH prescrito". En la declaración del Dr. Bonadeo presentada en respuesta al oficio 4502, se menciona en el párrafo 27 que el EDTA es estrictamente un agente

⁴ Ver THE THEORY AND PRACTICE OF INDUSTRIAL PHARMACY (1986) en la tabla 22-1 (donde se discute numerosos preservantes, solubilizantes, buffers, sustancias de relleno, agentes de suspensión, agentes quelantes y estabilizadores para estabilizar formulaciones intravenosas)

⁵ Ver THE THEORY AND PRACTICE OF INDUSTRIAL PHARMACY (1986) en la tabla 22-1 (donde se discute numerosos preservantes, solubilizantes, buffers, sustancias de relleno, agentes de suspensión, agentes quelantes y estabilizadores para estabilizar formulaciones intravenosas), table 22-2 (que reporta 14 antioxidantes diferentes); PARENTERAL SODAGE FORMS, en la página 332 (donde se discute el efecto del agente de tonicidad sobre la estabilidad), 334 (buffers y excipientes), p. 339 (agentes acomplejantes), 344 (portadores de inyección)

⁶ Ver declaración del Dr. Bonadeo (presentada en respuesta al oficio 4502), párrafo 8 (donde se discute el impacto de la concentración de palonosetrón), par. 10 (pH), par. 23 (agente de tonicidad) y par. 14 (EDTA)

quelante y nunca sería empleado en lugar del ácido cítrico en un sistema buffer. La posición del Examinador se opone a los principios relacionados con el empleo de ácido cítrico en primer lugar y no soporta la obviedad.

El Examinador también argumenta que el EDTA sería una opción natural para curar un problema de estabilidad basado en D5, pero este argumento no se encuentra soportado en dicho documento. Los formuladores adicionan EDTA por razones específicas y en ninguna parte del documento D5 se sugiere la adición de EDTA a formulaciones de palonosetrón como las reivindicadas. En realidad D5 demuestra lo contrario, mostrando que una persona medianamente versada en la materia pensaría dos veces antes de adicionar EDTA, ya que éste desestabiliza la formulación a determinadas concentraciones de palonosetrón⁷.

En efecto, tal como se menciona en la declaración el Dr. Stella –un científico preeminente en el campo de la industria farmacéutica- (ver anexo), una persona medianamente versada en la materia no hubiese esperado un beneficio del EDTA para el palonosetrón. El Dr. Stella revisa el palonosetrón en los párrafos 10 a 13 de la declaración y concluye en el párrafo 13: “se podría predecir que [el palonosetrón] es muy estable y que no contiene grupos funcionales que normalmente se encuentran asociados a la degradación oxidativa”. Por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia no hubiese adicionado EDTA al no poder predecir la vía de degradación.

Adicionalmente, es relevante notar el significativo trabajo de preformulación de los inventores, los cuales mostraron que el palonosetrón no se beneficiaría de la adición de EDTA. El palonosetrón exhibió varios comportamientos que resultaron inconsistentes con una reacción de auto-oxidación (la razón esperada para adicionar EDTA), incluyendo:

- El palonosetrón demostró estabilidad comparable a 50°C y a 60-100°C (Declaración del Dr. Bonadeo, párrafo 16);
- El palonosetrón se tornó más estable a medida que su concentración disminuyó (Declaración del Dr. Stella, párrafo 16); y
- Los metales no degradaron consistentemente el palonosetrón y realmente parecieron mejorar la estabilidad del mismo bajo ciertas condiciones (Declaración suplementaria del Dr. Bonadeo, párrafo 7)

Todos estos comportamientos sugerían el no beneficio de la adición de EDTA para el palonosetrón y comprobaron que la habilidad del EDTA para estabilizar la formulación

⁷ Ver declaración del Dr. Bonadeo (presentada en respuesta al oficio 4502), párrafo 15 (donde se reporta que el EDTA desestabiliza el palonosetrón en soluciones concentradas)

reivindicada es completamente inesperada. No existía ninguna razón competente para adicionar EDTA, en el momento en el que nadie sospechaba que el palonosetrón era susceptible de degradación, especialmente cuando se encontró que el EDTA degradaba el palonosetrón bajo ciertas condiciones (Ver declaración del Dr. Bonadeo, párrafo 15).

Si bien el EDTA ha sido empleado como estabilizador de formulaciones parenterales en el pasado y el palonosetrón es teóricamente susceptible de degradación, tal como cualquier otro compuesto químico, antes de la presente invención no era conocido que las formulaciones de palonosetrón sufrían de un problema de estabilidad o que se beneficiarían de la adición de un agente estabilizador. La experimentación con la formulación para curar un problema de estabilidad hipotético solamente adicionaría trabajo extra y crearía un gasto mucho mayor sin razón aparente.

4.2.1 Conclusión

Teniendo en cuenta los argumentos, el contenido de los documentos D1 y D5, las declaraciones del Dr. Bonadeo y del Dr. Stella, así como la solución técnica de la presente solicitud se tiene que:

- La anterioridad D1 no resulta relevante para afectar el nivel inventivo de la presente solicitud, por cuanto la persona medianamente versada en la materia no encuentra enseñanzas o sugerencias que lo lleven de manera obvia a la presente invención;
- La anterioridad D5 tampoco resulta relevante por las mismas razones; y
- El documento D5 no corrige las deficiencias de D1 y mucho menos complementa las enseñanzas de dicho documento, que dirigidas hacia otro objetivo y con las particularidades mencionadas, tampoco permitiría derivar de manera obvia la presente invención. Por lo tanto, la combinación de las enseñanzas de D1 y D2 tampoco resulta relevante para la evaluación del nivel inventivo de la presente solicitud

Consecuentemente, consideramos que las objeciones formuladas en este sentido se ven superadas.

5. Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, atentamente solicito que se continúe su tramitación.

6. ANEXOS

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 6 reivindicaciones
- Formulario de modificaciones en solicitud pendiente
- Declaración del Dr. Stella

Señora Directora,


LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén
T.P.A. No. 23.555

COLO-14871-841-001-9
JMS\JMS\ID-185087\WPC14871
No. M-2011-185087\JMS



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1

SOLICITUD DE:

☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud

2

SOLICITANTE

Nombre: HELSINN HEALTHCARE SA
Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Suiza.

Dirección: P. O. Box 357,
6915 Pambio-Noranco,
Suiza

Domicilio: Pambio-Noranco,
Suiza

Teléfono: 546 09 70 **Fax:** 249 40 70
E-mail: clientes@cavelier.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Número: _____

3

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 35.456.344 T. P. 23.555

4

Número de expediente: 05.074.968

5

Descripción de la corrección o modificación solicitada:

Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 6 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.

6

Comprobante de pago No. _____ **Fecha:** _____

7

Anexos

- ☐ Comprobante de pago de la tasa por \$118.000, por concepto de modificaciones.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por
- ☐ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.



NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

FIRMA:

Luz Clemencia de Páez

C.C. 85.456.344 de Usaquén T.P.A. 23.555

26/

JMS

REIVINDICACIONES

1. Una solución farmacéuticamente estable para prevenir o reducir la náusea, caracterizada porque comprende:
 - a) de 0,03 a 0,2 mg/ml de palonosetron o una sal farmacéuticamente aceptable de éste; y
 - b) un portador farmacéuticamente aceptable que comprende manitol, un amortiguador de citrato y un agente quelante, el cual es EDTA, a un pH de 4 a 6.
2. La solución de la reivindicación 1, caracterizada porque comprende de 0,005 a 1,0 mg/ml de EDTA.
3. La solución de la reivindicación 1, caracterizada porque comprende de 10 a 80 mg/ml de manitol.
4. La solución de la reivindicación 1 caracterizada porque el amortiguador de citrato está a una concentración de 10 a 100 milimolar.
5. La solución de la reivindicación 1, caracterizada porque comprende de 0,005 a 1,0 mg/ml de EDTA, de 10 a 80 mg/ml de manitol y una concentración del amortiguador de citrato de 10 a 100 milimolar.
6. La solución de la reivindicación 1, caracterizada porque comprende aproximadamente 0,05 de palonosetron como clorhidrato de palonosetrón.

In Re: Liquid Pharmaceutical Formulations of Palonosetron

Application: PCT/EP2004/001558

Filing Date: January 30, 2004

Applicant: Helsinn Healthcare SA

Inventors: Calderari et al.

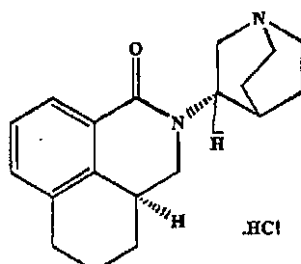
Declaration of Valentino J. Stella Ph.D.

1. My name is Valentino J. Stella.
2. I am a Distinguished Professor in Pharmaceutical Chemistry at the University of Kansas, where I have taught since June, 1973.
3. I have a B. Pharm. degree from the Victorian College of Pharmacy, Melbourne, Australia, which I received in 1967, and a Ph.D. in Analytical Pharmaceutical Chemistry and Pharmaceutics from the University of Kansas, Lawrence, Kansas, which I received in 1971.
4. Since graduating from the University of Kansas, I have spent my entire career studying and teaching physical and organic chemistry, particularly as they affect drug delivery.
5. Two of the primary issues affecting drug delivery are the solubility and stability of the molecule. I have reviewed hundreds of molecules and drug formulations over the years in an effort to ensure or improve their solubility/stability profile, on an academic basis, and as a consultant to the pharmaceutical industry.
6. I have authored or co-authored numerous peer reviewed articles on subjects relating to drug stability and solubility, in addition to the following text books on the subject, among others:
 - Prodrugs: Challenges and Rewards, Stella V. et al. (Springer 2007)

Declaration of Valentino J. Stella, Ph.D.
PCT/EP2004/001558

- Stability of Drugs and Dosage Forms, Yoshioka S. and Stella V.J. (Klewer Academic/Plenum Pub. 2000), now published by Springer.
 - Chemical Stability of Pharmaceuticals: A Handbook for Pharmacists, Connors K. et al. (2d Ed.) (Wiley & Sons 1986)
7. A copy of my curriculum vitae is included in Appendix A.
 8. I have reviewed the above-referenced patent application, including some stability data generated for the molecule by the applicant, and offer the following opinions and facts in support of the patent application.
 9. Drug substances can undergo chemical degradation by various pathways and mechanisms, including hydrolysis, dehydration, isomerization and racemization, elimination, oxidation, photodegradation, and complex interactions with excipients and other drugs, depending on their chemical structure.
 10. Palonosetron is notable in this respect, because it lacks any of the structural features that commonly favor structural degradation, such as ester groups (which are typically susceptible to nucleophilic attack by water at the ester linkage), amides and imines (as in benzodiazepines, where the ring is susceptible to opening through reversible hydrolysis), carbohydrates (which are frequently lost through acid-catalyzed hydrolysis), or other groups that commonly undergo oxidative degradation (such as ethanolamines to formyl compounds, thiols to disulfides, and sulfur atoms to sulfoxides).
 11. The molecular structure of palonosetron is reproduced below.

Declaration of Valentino J. Stella, Ph.D.
PCT/EP2004/001558



12. If degradation of palonosetron were suspected, one could not predict from the structure of the molecule how the degradation was occurring. Additional information and teachings would be required.
13. I understand that Helsinn's scientists have observed some degradation of palonosetron in their formulation, and that they have proposed that palonosetron degrades through an auto-oxidation pathway. As discussed above, neither of these observations would be obvious from the structure of the molecule, which one would predict to be very stable and does not contain any functional groups that are normally associated with oxidative degradation.
14. In fact, I am not aware of any drugs that share common features with palonosetron, such as the oxo-isoquinoline or azabicyclo groups, that undergo hydrolytic oxidation.
15. I also understand that Helsinn has made several observations that actually teach away from an auto-oxidation hypothesis.
16. For example, Helsinn has observed that the molecule's stability improves in water as its concentration decreases. This is the opposite of what one normally would expect, because hydrolytic oxidation is generally more favorable as the concentration of the molecule in water decreases.
17. In addition, Helsinn has observed that the product's stability is maintained as the temperature of the solution is raised from 60 to

100 degrees Celsius. This is also the opposite of what one normally expects, because nearly all reactions become more favorable as the temperature of a solution increases, as more radical initiators are produced and the reaction accelerates.

18. Even if one were to determine that palonosetron was unstable, and even if one were to propose an auto-oxidation mechanism for the degradation, the choice of strategies for managing the proposed degradation and developing a robust formulation would not be routine.
19. Oxidative events are one of the most unpredictable phenomena in formulation sciences, due to the variety of initiators that can contribute to them. Oxidation initiators can be introduced into the final formulation practically anywhere along the continuum of drug development and manufacturing.
20. An auto-oxidation problem requires consideration of the raw materials used to prepare the formulation, the methods of producing and handling the raw materials, the manufacturing process for the drug, the packaging process for the drug, the packaging components, and the formulation of the drug, just to name a few.
21. Methods for stabilizing against oxidation also are not predictable. Numerous stabilization techniques exist, including modifications to the manufacturing and packaging process, modifications to the final packaging, modifications to the raw materials employed in the formulation, and modification to the ingredients in the final formulation. When the formulation is modified, well designed studies are needed that require inventive faculty, trial and error, and often luck.
22. Given the structure of the palonosetron molecule and its behavior under decreasing concentrations and increasing temperatures, I could not predict an oxidative pathway for the degradation of palonosetron, or a strategy for successfully combating the

Declaration of Valentino J. Stella, Ph.D.
PCT/EP2004/001558

degradation with any meaningful degree of certainty. It would require much more than routine experimentation to arrive at a robust stable formulation.

Further Declarant sayeth naught.

VStella
Valentino J. Stella, Ph.D.

Sept. 19, 2007
Date