

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

**No. 06-118222- -00012-0000**Fecha: 2012-03-05 17:51:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 37

Señor

Superintendente Delegado para la Propiedad

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Fecha: 2012-03-05 17:51:04 Dep. 2000 DES.PROPIEDAD
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 37

Referencia: Expediente No. 06.118.222

Solicitud de Patente de Invención titulada: "Formas entéricas de dosificación sólida por vía oral de bifosfonatos que contiene un agente quelante"

Solicitante: The Procter & Gamble Company

RECURSO DE REPOSICIÓN

ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado según aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad The Procter & Gamble Company, domiciliada en One Procter & Gamble Plaza, Cincinnati, Ohio 45202, presento oportunamente el siguiente recurso de reposición en contra de la Resolución 03393 de fecha 31 de enero de 2012, notificada por edicto desfijado el 27 de febrero de 2012, con el propósito de que se revoque la mencionada resolución.

1. OBJETO DEL RECURSO

Que se revoque la Resolución 03393 de fecha 31 de enero de 2012, y en su lugar, se conceda el privilegio de patente de invención para la totalidad de las reivindicaciones (1 a 15).

2. ANTECEDENTES

2.1. La solicitud de patente tramitada en este expediente contenía 16 reivindicaciones de las cuales 1 fue desistida, quedando finalmente 15 reivindicaciones (1 a 15). En la Resolución impugnada, el Despacho niega el derecho de patente para las reivindicaciones 1 a 15 con fundamento en falta de nivel inventivo.

2.2. Esta solicitud fue presentada ante ese Despacho el día 22 de noviembre de 2005 y se le adjudicó el número de radicación 06.118.222.

2.3. La solicitud fue publicada en la Gaceta No. 575 del 30 de abril de 2007. Se solicitó el examen de patentabilidad el 29 de octubre de 2007.

2.4. Mediante traslado de fecha octubre 5 de 2007, la División de Nuevas Creaciones requirió al solicitante para que se pronunciara con respecto a una oposición presentada por Procaps S.A... Dicho requerimiento fue atendido dentro del término de prórroga mediante el memorial radicado el día 17 de marzo de 2008.

2.5. Siguiendo con el trámite normal, ese Despacho emitió el examen de fondo el día 24 de septiembre de 2010, en el cual objetó aspectos formales de las reivindicaciones y el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 16, con fundamento en las enseñanzas contenidas en los documentos WO9309785 (D1), US6676965 (D2), WO0132185 (D3), US5438048 (D4) y US5735810 (D5). Este requerimiento fue oportunamente atendido el 21 de diciembre de 2010.

2.6. Posteriormente, ese Despacho emitió el examen de fondo el día 11 de febrero de 2011, en el cual se rechazó una solicitud divisional, se hicieron objeciones formales a las reivindicaciones, dos reivindicaciones por considerarse excepciones de patentabilidad y el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 16, con fundamento en las enseñanzas contenidas en los documentos WO9309785 (D1), US6676965 (D2), WO0132185 (D3), US5438048 (D4) y US5735810 (D5). Este requerimiento fue oportunamente atendido el 10 de mayo de 2011.

2.7. Por medio de la Resolución 03393 de fecha 31 de enero de 2012, notificada por edicto desfijado el día 27 de febrero de 2012, el Despacho niega las reivindicaciones 1 a 15 por cuanto considera que carecen de nivel inventivo a pesar de los argumentos presentados por la solicitante en la respuesta al examen de fondo.

2.8. Ese Despacho menciona que la falta de nivel inventivo se debe a las enseñanzas contenidas en los documentos D1 a D4. Particularmente, el Examinador establece que:

“ Nivel inventivo

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la misma Decisión 486 “se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de maneta evidente del estado de la técnica”.

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

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

“Este requisito, previsto por el artículo 4 de la Decisión 344, que exige que la invención tenga nivel inventivo, presupone que la mismas represente un salto cualitativo en relación con la técnica existente y, además de no ser obvia para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica, debe ser siempre el resultado de una actividad creativa del hombre, lo que no impide que se alcance la regla técnica propuesta utilizando procedimientos o métodos comunes o ya conocidos en el área técnica correspondiente, aunque tampoco debe constituir el resultado de derivaciones evidentes o elementales de lo ya existente para un experto medio en esa materia técnica.

El estado de la técnica al alcance del experto medio no es el mismo comprendido por todo lo que haya sido accesible al público” que se examina para establecer la novedad de un invento. En efecto, “con el requisito del nivel inventivo, lo que se pretende es dotar al examinador técnico de un elemento que le permita afirmar o no si a la invención objeto de estudio no se habría podido llegar a partir de los conocimientos técnicos que existían en ese momento dentro del estado de la técnica (...)

Visto lo anterior, se advierte que el compuesto reclamado en la solicitud resulta obvio y se deriva de manera evidente a partir de la información enseñada por el estado del arte, tal como a continuación se sustenta:

8.4.1. Sobre la forma de dosificación en una forma de dosificación por vía oral que tiene absorción farmacéuticamente efectiva caracterizada porque comprende:

- (a) De 1mg a 500 mg de bifosfonato que se selecciona del grupo que consiste de risedronato y ácidos, sales y ésteres del mismo;
- (b) De 10mg a 500mg de EDTA o sales del mismo; y
- (c) Un mecanismo de liberación retardada para suministrar el bifosfonato y el EDTA en el tracto gastrointestinal inferior, seleccionado del grupo que consiste de sistemas de suministro activados por el pH, sistemas de suministro activados por enzimas bacterianas, sistemas de suministro tiempo dependientes y mezclas de éstos.

El estado de la técnica más cercano a la solicitud corresponde al documento D1 como quiera que divulga (página 4 líneas 27-31, páginas 24 y 25 ejemplo I, Fis 251, 271 y 272) formas de dosificación con cubierta entérica de risedronato con el fin de proteger el tejido epitelial y mucoso de la boca, faringe, esófago y laringe contra erosiones, ulceraciones u otra irritación sufrida por contacto directo de dichos tejidos con risedronato tras su administración oral.

De acuerdo con lo anterior, en el siguiente cuadro comparativo se muestran las características técnicas esenciales de la invención y aquellas reveladas en el estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2	D3	D4
De 1mg a 500mg de un bifosfonato que se selecciona del grupo que consiste de risedronato y ácidos, sales y ésteres del mismo	Composición oral de risedronato 10mg-160mg ó 0.25%-40% (páginas 24-29 ejemplos I-III y páginas 30 reivindicación 1)	Composiciones tipo peltabs que contiene como ingrediente activo un derivado de ácido bifosfónico (columna 2, líneas 11-20, folio 209)	Tabletas recubiertas que comprenden: Aledronato sódico trihidrato	Composición orales que contienen derivados de ácido metilénbifosfónico
De 10mg a 500mg de EDTA o sales del mismo	-	-		EDTA o agente acomplejante no tóxico
Un mecanismo de liberación retardada para suministrar el bifosfonato y el EDTA en el tracto gastrointestinal inferior, seleccionado del grupo que consiste de sistemas de suministro activados por enzimas bacterianas, sistemas de suministro tiempo dependientes y mezclas de estos	Una cubierta entérica dependiente del pH (insoluble a pHs menores a 5.5) (Página 30reivindicación 2 y ejemplo I-III páginas 24-29)	<u>Recubrimiento:</u> HPMC Talco Propilenglicol <u>Cubierta entérica:</u> Eudragit L 100-55 Hidróxido de sodio Trietil citrato Talco Dióxido de titanio Aerosiol Celulosa microcristalina Croscarmelosa	<u>Recubrimiento:</u> HPMC Talco Propilenglicol <u>Cubierta entérica:</u> Eudragit L 100-55 Hidróxido de sodio Trietil citrato Talco Dióxido de titanio Aerosiol	-

EDUARDO DURAN GOMEZ
NOTARIO

Tal como se observa, la solicitud se diferencia de lo reportado en D1 en que la composición de la presente solicitud contiene adicionalmente EDTA.

El efecto técnico que genera es que minimiza el efecto alimento y por tanto mantiene una absorción efectiva del risedronato (FIS. 65 a 66).

De esta manera, el problema técnico objetivo que resuelve la solicitud está relacionado con cómo modificar las composiciones reveladas en D1, para evitar la irritación del tracto gastrointestinal alto y adicionalmente minimizar el efecto alimento y por ende mantener una absorción efectiva del risedronato.

Sin embargo, la utilización de EDTA en formulaciones de bifosfonato ya había sido sugerida en D4, el cual divulga (columna 10, línea 42-56) composiciones de bifosfonato para administrar parenteral o enteral y entre los excipientes nombrados para utilizar en formulaciones de estos se incluye el EDTA y otros acomplejantes no tóxicos.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría esta característica de D4 en las composiciones de D1, porque ya era conocido en este campo con anterioridad que el EDTA por diferentes mecanismos aumenta en alto grado la absorción intestinal de bifosfonato ⁽⁶⁾⁽⁷⁾, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Así las cosas, la solución propuesta en la reivindicación 1 al problema técnico plateado en la solicitud es obvia y no tiene nivel inventivo.

Por lo demás, como quiera que las reivindicaciones dependientes 2 a 6 no mencionan características inventivas adicionales, tampoco pueden ser consideradas inventivas.

8.4.2. Sobre la forma de dosificación con recubrimiento entérico reclamada

La reivindicación 7 consiste en una forma de dosificación por vía oral que tiene absorción farmacéuticamente efectiva caracterizada porque comprende:

- (a) De 1mg a 500mg de risedronato sódico
- (b) De 75mg a 250mg de EDTA disódico; y
- (c) Un recubrimiento entérico que suministra la liberación de risedronato con el fin de proteger el tejido epitelial y mucoso de la boca, faringe, esófago y laringe contra la erosión, ulceración u otra irritación sufrida por contacto directo de dichos tejidos con risedronato tras su administración oral.

De acuerdo con lo anterior, en el siguiente cuadro comparativo se muestran las características técnicas esenciales de la invención y aquellas reveladas en el estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2	D3	D4
De 1mg a 500mg de risedronato sódico	Composición oral de risedronato 10mg-160mg ó 0.25%-40% (páginas 24-29 ejemplos I-III y páginas 30 reivindicación 1)	Composiciones tipo peltabs que contiene como ingrediente activo un derivado de ácido bifosfónico (columna 2, líneas 11-20, folio 209)	Tabletas recubiertas que comprenden: Aledronato sódico trihidrato	Composición orales que contienen derivados de ácido metilenbifosfónico
De 75mg a 250mg de EDTA	-	-		EDTA o agente acomplejante no

SECRETARIA DE ECONOMIA

disódico				tóxico
Un recubrimiento entérico que suministra la liberación de risedronato sódico y el EDTA disódico en el tracto gastrointestinal inferior de un mamífero	Una cubierta entérica dependiente del pH (insoluble a pHs menores a 5.5) (Página 30 reivindicación 2 y ejemplo I-III páginas 24-29)	<u>Recubrimiento:</u> HPMC Talco Propilenglicol <u>Cubierta entérica:</u> Eudragit L 100-55 Hidróxido de sodio Trietil citrato Talco Dióxido de titanio Aerosiol Celulosa microcristalina Croscarmelosa	<u>Recubrimiento:</u> HPMC Talco Propilenglicol <u>Cubierta entérica:</u> Eudragit L 100-55 Hidróxido de sodio Trietil citrato Talco Dióxido de titanio Aerosiol	-

Tal como se observa, la solicitud se diferencia de lo reportado en D1 en que la composición de la presente solicitud contiene adicionalmente EDTA.
El efecto técnico que genera es que minimiza el efecto alimento y por tanto mantiene una absorción efectiva del risedronato. (FIS. 65 a 66)

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar las composiciones reveladas en D1, para evitar la irritación del tracto gastrointestinal alto y adicionalmente minimizar el efecto alimento y por ende mantener una absorción efectiva del risedronato”.

Sin embargo, la utilización de EDTA en formulaciones de bifosfonato ya había sido sugerida en D4, el cual divulga (columna 10, líneas 42-56) composiciones de bifosfonatos para administración parenteral o enteral y entre los excipientes nombrados para utilizar en formulaciones de estos se incluye el EDTA y otros acomplejantes no tóxicos.

En consecuencia, la persona de nivel medio versada en la materia, incluiría esta característica de D4 en las composiciones de D1, porque ya era conocido en este campo con anterioridad que el EDTA por diferentes mecanismos aumenta en alto grado la absorción intestinal de bifosfonatos ⁽⁸⁾⁽⁹⁾, para llegar así al objeto de la reivindicación 7 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Así las cosas, la solución propuesta en la reivindicación 7 al problema técnico planteado en la solicitud es obvia y no tiene nivel inventivo.

Por lo demás, como quiera que las reivindicaciones dependientes 8 a 15 no mencionan, características inventivas adicionales, tampoco pueden ser consideradas inventivas.

En consecuencia, la materia reclamada en la presente solicitud carece de nivel inventivo y, por ende, no cumple con lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486.

8.5. Sobre la respuesta de la solicitante

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

8.5.1 Sobre la modificación del capítulo reivindicatorio

Como respuesta al oficio 02286 de 2011, el solicitante anexa un nuevo capítulo reivindicatorio (folios 548 a 549), en el cual modifica el preámbulo de la reivindicación 1, establece que el bifosfonato es risedronato, ácidos, sales y ésteres del mismo, incluye las cantidades de risedronato, establece que el agente quelante es EDTA y sus cantidades.

En relación con la falta de claridad la solicitante señala que el nuevo capítulo reivindicatorio es mucho más limitado y en este se atienden todas las observaciones planteadas.

Teniendo en cuenta lo anterior, el nuevo capítulo reivindicatorio supera las objeciones de claridad, concisión y sustento previamente trasladadas en el desarrollo del trámite, en virtud del artículo 30 de la Decisión 486.

8.5.2 Sobre la objeción de nivel inventivo de la solicitud

Dice el solicitante que: "En general, los bifosfonatos tienden a exhibir una pobre absorción oral, por ejemplo, se cree que menos de, aproximadamente, el uno por ciento del bifosfonato se absorbe cuando se dosifica un paciente en ayunas. Los bifosfonatos son conocidos por exhibir lo que se denomina como "efecto alimento". El efecto alimento es una disminución significativa de la biodisponibilidad en la presencia de alimentos o bebidas en lo que ya son fármacos pobremente absorbidos; esta disminución en la absorción se cree que se debe a la unión o precipitación del bifosfonato en la presencia de cationes divalentes u otros compuestos presentes en alimentos y bebidas (por ejemplo, calcio)... El solicitante ha encontrado que la administración de una tableta de risedronato de liberación retardada con EDTA produce unos resultados de remodelación del hueso mas favorables que un control no quelado de liberación instantánea aún cuando se administre con alimento."

Sobre el particular, es preciso aclarar que en el estado de la técnica ya se había planteado con anterioridad diferentes métodos para disminuir el efecto alimento y por ende aumentar la absorción de los bifosfonatos en el intestino, entre ellos el uso del EDTA con el fin de formar complejos con cationes divalentes (el cual es el uso común del EDTA ⁽¹³⁾) por tanto no se considera que el incluir un agente quelante como el EDTA en una formulación que contiene un bifosfonato requiere de actividad inventiva puesto que el documento D4 ya sugería su uso como agente quelante en formulaciones de bifosfonatos. Adicionalmente también en el estado de la técnica se habían planteado el uso de recubrimientos entéricos (D1-D3) con el fin de evitar la irritación causada por dichos bifosfonatos en el tracto gastrointestinal superior. De tal manera que la solución propuesta por la presente solicitud se deriva de las enseñanzas que en conjunto sugieren cualquiera de los documentos D1-D3 y el documento D4.

Afirma el solicitante: "En relación con las referencias citadas, D1 se relaciona con formas de dosis oral de risedronato con formulaciones de liberación retardada y D2 se relaciona con formas de dosis oral de ácido bifosfónico formuladas en un recubrimiento entérico. Sin embargo, el recubrimiento entérico se utiliza simplemente con el propósito de disminuir la irritación del tracto gastrointestinal alto asociada con ciertos bifosfonatos; el recubrimiento entérico le permite al bifosfonato circunvalar la boca, el esófago y el estomago para reducir la irritación. D1 y D2 no poseen la adición de agente quelante para mejorar la absorción."

Sobre el particular, es preciso aclarar que en ningún momento alguno de los requerimientos realizados pretende combinar los documentos D1 y D2, la interpretación del solicitante es equivocada, puesto que en realidad es la combinación de cualquiera de los documentos D1 a D3 con el documento D4 la que sugiere a una persona de nivel medio versada en la materia la solución propuesta en la presente solicitud.

Por otro lado se aclara que precisamente los documentos D1-D3 presentan soluciones el problema de irritación del tracto gastrointestinal superior y es por tal razón que se incluyen en el presente concepto, ya que como se especifica en la descripción de la presente solicitud, el problema técnico que pretende resolver la solicitud es disminuir la irritación del tracto gastrointestinal superior y aumentar la absorción de los bifosfonatos administrados por vía oral (folio 66).

Sostiene la solicitante "D3 y D4 no se relacionan con el uso de risedronato y no tienen la ventaja del uso del EDTA. D5 no es relevante para una forma de dosis oral, Estas referencias no son relevantes a la luz de las nuevas reivindicaciones corregidas"

Sobre el particular, es preciso aclarar que no es así porque el documento D4 (columna 10, líneas 42-56) claramente sugiere el uso de EDTA en formulaciones de bifosfonatos."

3. FUNDAMENTO DEL RECURSO

3.1. Objeto de la invención

Antes de entrar a discutir la patentabilidad de la presente invención, considero importante mencionar el objeto de la presente solicitud.

La presente solicitud se relaciona con formas de dosificación por vía oral de un bifosfonato que comprenden una cantidad segura y eficaz de una composición farmacéutica que comprende bifosfonato, un agente quelante para permitir la administración del ingrediente activo del bifosfonato con alimentos o bebidas, los medios para liberar el bifosfonato y el agente quelante en forma retardada en el tracto gastrointestinal inferior, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptable.

El nivel inventivo de una solicitud se encuentra definido en el Artículo 18 de la Decisión 486 y se establece cuando "*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*".

Contrario a lo que plantea el Examinador, el documento del arte previo citado no afecta el nivel inventivo de la presente solicitud por cuanto no es posible derivar la presente invención a partir de las enseñanzas presentadas en los documentos D1, D2, D3 y D4.

El solicitante desea reiterar la siguiente explicación:

En general, los bifosfonatos tienden a exhibir una pobre absorción oral, por ejemplo, se cree que menos de, aproximadamente, el uno por ciento del bifosfonato se absorbe cuando se dosifica un paciente en ayunas. Los bifosfonatos son conocidos por exhibir lo que se denomina como “efecto alimento”. El efecto alimento es una disminución significativa de la biodisponibilidad en la presencia de alimentos o bebidas en lo que ya son fármacos pobremente absorbidos; esta disminución en la absorción se cree que se debe a la unión o precipitación del bifosfonato en la presencia de cationes divalentes u otros compuestos presenten en alimentos y bebidas (por ejemplo, calcio). Esta situación se ha caracterizado muy bien en la técnica; se ha reportado que cuando la dosificación se hace con alimento (versus el estado de acuerdo con la etiqueta (es decir, al menos 30 minutos antes de la ingesta de alimento o bebida), la absorción del risedronato liberado de inmediato (el fármaco activo en ACTONEL) disminuye adicionalmente en aproximadamente 87%. Las disminuciones en la absorción para alendronato (el fármaco activo en FOSAMAX) e ibandronato (en fármaco activo en BONIVA) también son significativas, variando desde, por ejemplo 68% a 90% (ver, por ejemplo, Ogura et al., Journal de Bone and Mineral Metabolism, Volumen 22, pp. 288 – 298 (Septiembre1995); y Barrett, Journal of Clinics Pharmacology (2004) (para estos estimativos, la absorción se basó en la excreción urinaria media).

Como resultado, una etiqueta típica para fármacos de bifosfonato incluyen las siguientes restricciones ilustrativas: tomar el bifosfonato con agua pura al menos 30 minutos (o 60 minutos, dependiendo del bifosfonato) antes de la primera comida o bebida del día; y no acostarse durante 30 minutos. Estas restricciones pueden conducir a temas tanto de incumplimiento como de eficacia; por ejemplo, los pacientes pueden decidir no utilizar bifosfonatos, por lo tanto el riesgo de la progresión de osteoporosis y las complicaciones asociadas con ésta, o los pacientes no cumplen las restricciones, con el consecuente riesgo de disminución de la eficacia. Esto se traduce en una restricción clave para pacientes que utilizan bifosfonatos orales y es una necesidad significativa sin cumplir para estos pacientes. Desafortunadamente, sin embargo, resolver este problema técnico al incrementar la absorción pero no manejando el efecto alimento podría conducir a un fármaco que no mantenga una absorción farmacéuticamente efectiva. Una formulación única que se desempeña de una manera significativamente diferente dependiendo de si el paciente esta en estado de ayuno, el estado corriente de acuerdo con la etiqueta, o en estado de no ayuno, no es una adecuado candidato a fármaco. Como tal las formulaciones que incrementan la

38
TREINTA

biodisponibilidad, sin manejar el efecto alimento, no son soluciones viables o apropiadas a los problemas asociados con los bifosfonatos orales.

El solicitante ha encontrado que la administración de una tableta de risedronato de liberación retardada con EDTA produce unos resultados de remodelación del hueso más favorables que un control no quelado de liberación instantánea aún cuando se administre con alimento.

En relación con las referencias citadas, D1 se relaciona con formas de dosis oral de risedronato con formulaciones de liberación retardada y D2 se relaciona con formas de dosis oral de ácido bifosfónico formulada en un recubrimiento entérico. Sin embargo, el recubrimiento entérico se utiliza simplemente con el propósito de disminuir la irritación del tracto gastrointestinal alto asociada con ciertos bifosfonatos; el recubrimiento entérico le permite al bifosfonato circunvalar la boca, el esófago y el estomago para reducir la irritación. D1 y D2 no poseen la adición de agente quelante para mejorar la absorción.

D3 y D4 no se relacionan con el uso de risedronato y no tienen la ventaja del uso del EDTA. D5 no es relevante para una forma de dosis oral. Estas referencias no son relevantes a la luz de las nuevas reivindicaciones corregidas.

D1 a D4, en cualquier combinación, describen simplemente composiciones que contienen un bifosfonato y un recubrimiento entérico, con alguna guía del nivel de bifosfonato que sería adecuado. La combinación no maneja el efecto alimento de ninguna forma y la importancia del EDTA para mejorar la absorción.

Por el contrario, el solicitante ha descubierto, de manera sorprendente, composiciones orales de bifosfonato que minimizan el efecto alimento, aunque manteniendo una absorción farmacéuticamente efectiva, sin importar si el paciente esta en estado de ayuno, en estado de acuerdo con la etiqueta (por ejemplo, tomar la composición 30 minutos antes de cualquier comida o bebida) o en estado de no ayuno. Los resultados son realmente de un gran avance.

Deseamos, también, anotar que su Despacho ignoró la declaración y explicación del señor Burgio en relación con la presente solicitud. Ninguna apreciación le merece a su Despacho tan clara explicación.



Finalmente, se desea suministrar la siguiente explicación complementaria:

D3 se relaciona con formulaciones de bifosfonato pero no enseña la administración de risedronato, EDTA ni el mecanismo de liberación retardada para suministrar el bifosfonato y el agente quelante al tracto gastrointestinal bajo. D4 se relaciona con la administración de derivados de ácido metilenobifosfónico y menciona en la lista al EDTA como un posible adyuvante para ser agregado en la composición, pero, como D3, no enseña la administración de risedronato, EDTA ni el mecanismo de liberación retardada para suministrar el bifosfonato y el agente quelante al tracto gastrointestinal bajo.

Es muy importante resaltar que la liberación retardada del bifosfonato y el agente quelante de la presente invención efectúa un suministro al tracto gastrointestinal bajo y evita la liberación no deseada de bifosfonato en la boca, faringe, esófago y/o estómago, evitando de esta manera la erosión, ulceración u otra irritación similar de las capas epiteliales o de mucosa de estos tejidos y, específicamente, alivia la irritación gastrointestinal superior que se experimenta con las formas de dosis oral de bifosfonato. Esta liberación retardada también alivia la necesidad de permanecer parado durante 30 minutos después de la administración de la dosis.

D1 a D4 en cualquier combinación no menciona para nada la importancia del EDTA en mejorar la absorción y los sorprendentes beneficios descubiertos al utilizar la presente invención, es decir, composiciones orales de bifosfonato que minimizan el efecto del alimento, aunque manteniendo la absorción farmacéuticamente efectiva, sin importar si el paciente esta en ayuno.

Además, por favor note que el documento D4 se relaciona con la administración de derivados de ácido metilenobifosfónico y menciona el EDTA como un posible adyuvante a ser agregado en la composición. El EDTA se menciona junto con un amplio rango de otros posibles aditivos, que incluyen búfer de tartrato y citrato, alcoholes, polímeros sólidos y líquidos y otros sustratos estériles, almidón, lactosa, mannita, metilcelulosa, talco, ácido silícico, ácidos grasos, gelatina, agar-agar, fosfato de calcio, estearato de magnesio, grasas animales y vegetales. Por el contrario, de acuerdo con la presente invención, se ha encontrado que una composición farmacéutica que comprende un bifosfonato, una cantidad suficiente de agente quelante para unir los iones y minerales en los alimentos, y unos medios

para efectuar la liberación retardada del bifosfonato y el agente quelante en el tracto gastrointestinal bajo es útil para suministrar una dosis oral la cual suministra el bifosfonato al tracto gastrointestinal bajo, así como también la absorción farmacéuticamente efectiva del bifosfonato cuando se administra con o sin alimentos o bebidas. El uso de un agente quelante, definido como una molécula que contiene dos o mas átomos donadores de electrones que pueden formar enlaces coordinados con un ión de metal simple, es un aspecto clave de la presente invención. No existe ni siquiera una sola razón para que se eligiera precisamente el EDTA de toda la lista de adyuvantes en D4 para combinar con los documentos D1 a D3. Además, no existe expectativa razonable de que el seleccionar EDTA de la descripción de D4 conduciría a lograr resultados superiores tal como se logro en la presente invención.

Además, D4 no enseña el uso de risedronato o de un mecanismo de liberación retardada para suministrar el bifosfonato al tracto gastrointestinal bajo. De hecho, D4 establece que los compuestos de la invención se pueden administrar entéricamente o parenteralmente (columna 10, líneas 42-43). De nuevo, no existe indicación de usar EDTA en una formulación de liberación retardada con risedronato o que la administración de una tableta de liberación retardada con EDTA le dé un recambio óseo más favorable que el actual control no quelado de liberación, aún cuando se administre con comida.

Solicito que se evalúe más detenidamente los resultados inesperadamente superiores logrados por medio de la presente invención tal como se demuestra en la declaración del señor Dr. David E. Burgio.

Al contrario de lo que se conocía en el estado de la técnica, los solicitantes han desarrollado composiciones orales de bifosfonato sorprendentes que minimizan el efecto alimento, aunque mantienen una absorción farmacéuticamente efectiva, sin importar si el paciente esta en ayunas, en estado de acuerdo con la indicación de la etiqueta del fármaco, o si ha comido. Los resultados son realmente sorprendentes.

En virtud de lo anterior, solicito que se acepten las razones expuestas en el presente documento y en consecuencia, se otorgue el privilegio de patente de invención para el invento que se tramita en este expediente.



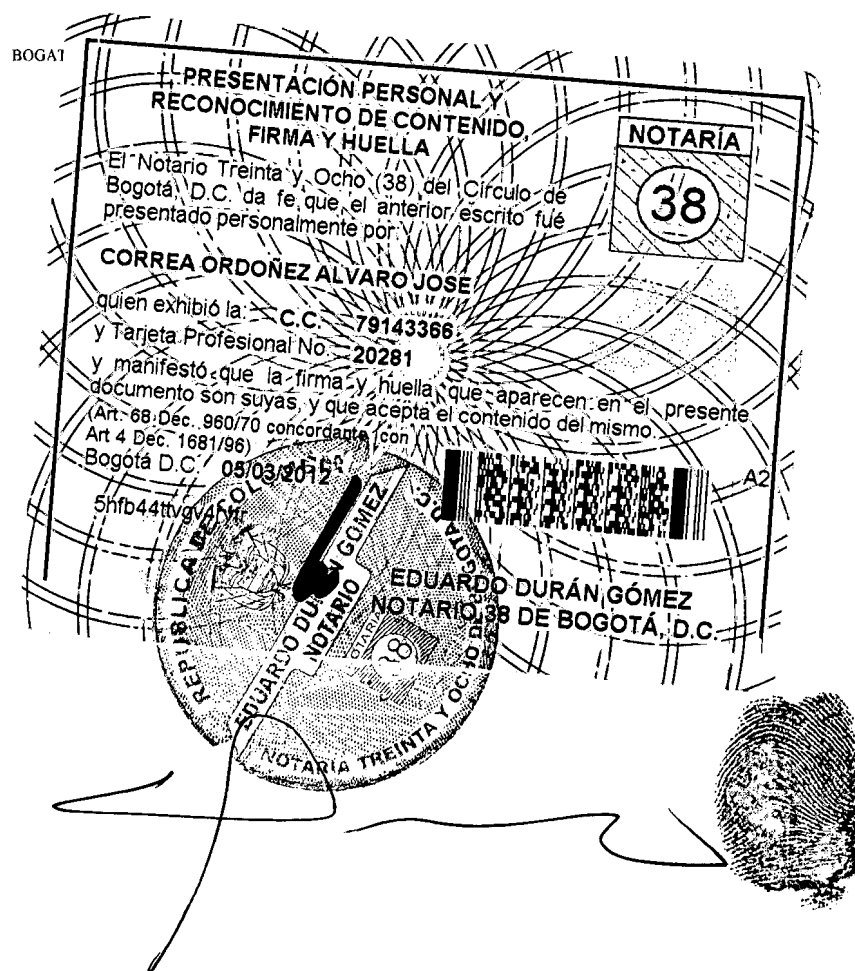
4. NOTIFICACIONES

Recibiré notificaciones en mis oficinas ubicadas en la Avenida 82 No. 10-62 Piso 6 de la ciudad de Bogotá, D.C.

Atentamente,

ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ
C.C.No.79.143.366 de Usaquén
T.P.20.281

Anexo: Declaración del señor Burgio



IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Application No. : 11/106,816
Applicants : Dansereau *et al.*
Filed : April 15, 2005
Title : DOSAGE FORMS OF BISPHOSPHONATES
TC/A.U. : 1614
Examiner : Vu, Jake Min
Conf. No. : 4508
Docket No. : 9648M
Customer No. : 27,752

DECLARATION UNDER 37 C.F.R. §§ 1.68 and 1.132

Dear Sir:

I, DAVID E. BURGIO, Ph.D., do hereby declare under 37 C.F.R. §§ 1.68 and 1.132 the following:

I received a B.A. in chemistry from Berea College in 1986 and a Ph.D. in Pharmacokinetics from the University of Kentucky College of Pharmacy in 1996. I served as Assistant Professor at the Texas Tech University Health Sciences Center, School of Pharmacy, from 1996 – 1998. Following this, I was a Clinical Pharmacologist and Senior Project Leader for Quintiles, Inc. until 2000.

I have been employed by Procter & Gamble Pharmaceuticals, Inc. since March 2000. During this time, I have progressed from a Staff Scientist through various levels of responsibility and now hold the title of Associate Director at Procter & Gamble Pharmaceuticals, Inc. My responsibilities have included global project leader roles across several phases of drug development, including early stage development through regulatory submission. A listing of publications and presentations on which I have been named an author is attached herewith, which is not intended to be exhaustive.

I am a co-inventor for the subject patent application and am familiar with its contents, including the claims. I am also familiar with the Official Action dated December 16, 2008 for the subject patent application and the references applied in that Official Action.

As amended, the claims of the subject patent application are directed to oral dosage forms comprising specific levels of risedronate (or salts, esters, hydrates, polymorphs, hemihydrates, solvates, derivatives, or mixtures thereof), specific levels of a chelating agent, and a delayed release mechanism to deliver the risedronate and the chelating agent to the lower gastrointestinal tract. Methods for treating diseases associated with abnormal calcium and phosphate metabolism, such as osteoporosis, are also claimed.

As part of the development of the inventive oral dosage forms and methods of treatment, various human clinical trials have been designed and executed. I am sharing results that in my opinion demonstrate the unexpected results of the invention as claimed and distinguish the invention from the references applied in the Official Action.

The unexpected results of the invention are demonstrated by the results of studies sponsored by Procter & Gamble Pharmaceuticals, Inc. (a wholly owned subsidiary of the assignee to this patent application, The Procter & Gamble Company), entitled:

1. A Multicenter, Double Blind, Active-controlled, Parallel Design Study to Assess the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Risedronate Upon Multiple dose Oral Administration of a 35 mg Delayed-Release, a 50 mg Delayed-Release or a 35 mg Immediate-Release Formulation Administered Weekly for 13 Weeks to Postmenopausal Women (referred to herein as "Study 107");

2. A Randomized, Open-label, Single-dose, Four-period Crossover Study to Assess the Influence of a High-fat Meal on the Relative Bioavailability of a 35 mg Delayed-release Formulation of Risedronate Compared to the Same 35 mg Delayed-release Formulation Under Fasted Conditions and a 35 mg Immediate-release Formulation Administered Fasted or 30 minutes Prior to a High-fat meal in Postmenopausal Women (referred to herein as "Study 120");
3. A Randomized, Partially-blinded, Single-rising-Dose, Multicenter, Parallel-design, Phase I, Tolerability, and Pharmacokinetic Study of 3 Delayed-release Risedronate Formulations Compared to a 150 mg Immediate-release Risedronate Formulation in Normal Healthy Women Between the Ages of 40 – 70 (referred to herein as "Study 076");
4. A Randomized Open-label, Single-dose, Four-period Crossover Study to Assess the Influence of Food on the Relative Bioavailability of a Risedronate 20 mg Delayed-release [DR] Tablet and to Compare the 20 mg DR Tablet to 35 mg DR and 35 mg Immediate-release Tablets in Postmenopausal Women (referred to herein as "Study 052").

Study 107, Study 120, Study 076, and Study 052 may be each referred to as a "Study" and are collectively referred to herein as "the Studies".

The Studies were conducted with similar objectives, *e.g.*, to assess bioavailability of risedronate administered as a delayed release formulation in accordance with the invention, with or without food. Each Study may have been conducted with other objectives as well, for example efficacy or tolerability assessments, and details regarding these other objectives, including data, results, and conclusions, are not reported herein as being deemed not relevant to the subject matter of this Declaration. In addition, full details regarding the protocol and actual conduct of the Studies are not provided herein; it is believed that the information set forth in this Declaration is sufficient to support the conclusions and opinions provided

herein, and that there is no information known to me that would materially alter the conclusions and opinions provided herein.

As part of the Studies, certain formulations were administered in the "fed state", which included an overnight (10 hour) fast, and administration within 5 minutes after ingesting a "high fat meal" (described below) for Study 120, Study 076, and Study 052 and a "typical breakfast" for Study 107.

As part of the Studies, certain formulations were administered in the "fasted state", which included an overnight (10 hour) fast, administration of the formulation, followed by a 4 hour fast.

As part of the Studies, certain formulations were administered in the "per-label state", which included an overnight (10 hour) fast, and administration of the formulation in the morning, 30 minutes prior to ingesting the high fat meal in Studies 120, 076, and 052 and the more typical breakfast for Study 107.

For Studies 120, 076, and 052, specifically for administration in the fed state and the per-label state, the "high fat meal" was based on Guidance for Industry Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies, Food and Drug Administration (FDA) Center for Drug Evaluation and Research (CDER), December 2002. The high-fat meal, which contained approximately 150 protein calories, 250 carbohydrate calories, 500 to 600 fat calories, and 408 mg of calcium, was to be completely ingested within 20 to 25 minutes, and included:

2 eggs fried in butter

2 strips of bacon

2 slices of toast with butter

4 ounces of hash brown potatoes

8 ounces of whole milk

For Study 107, specifically for administration in the fed state and the per-label state, the “typical breakfast” was 1 bowl or cup of unsugared cereal, 200 mL of semi-skimmed milk, 2 slices of white bread with 2 pats of butter, and 200 mL of unsweetened tea with 1 pack of sugar (approximately 14 g of protein, 15 g of fat, 67 g of carbohydrate, and equal to 457 calories).

With the exception of water used for dosing, water intake for the Studies was restricted from 1 hour prior to dosing until 1 hour following dosing, at which time water intake was allowed to resume.

Pharmacokinetic data were assessed through the cumulative amount of the dose recovered in urine (Ae). Urinary excretion for each treatment was calculated using raw data. Ae was assessed at 24, 48, and/or 72 hours after administration of the relevant formulation, as more specifically indicated in the discussion of each Study below. For brevity, data regarding percentage of dose recovered in urine (A'e) are not reported in this Declaration but were assessed; in my opinion, A'e results obtained in the Studies do not alter the overall conclusions offered by me in this Declaration.

Each formulation tested in a Study contained the approximate referenced amount of risedronate sodium (often referred to as “risedronate”). For Example, a “35 mg immediate release formulation” contained approximately 35 mg of risedronate sodium, and a “35 mg delayed release formulation” contained approximately 35 mg of risedronate sodium.

The 35 mg immediate release formulation referenced as part of the Studies was a commercially available product known as ACTONEL®, commercially available from Procter & Gamble Pharmaceuticals, Inc.

The immediate release formulation is often referred to as an “IR Formulation”, while a delayed release formulation is often referred to as a “DR Formulation”.

The delayed release formulations contained the referenced amount of risedronate, 100 mg of a chelating agent, and an enteric coating that is soluble at about pH 5.5.

Further specificity for individual Studies, including the unexpected benefits derived from the individual Studies, is set forth as follows:

Study 107

An objective of Study 107 was to assess the relative bioavailability of 35 mg and 50 mg delayed release formulations according to the present invention relative to the 35 mg immediate release formulation after a single oral dose on each of Days 1 and 85 of the Study.

The Study was conducted in approximately 181 healthy, surgically sterile or postmenopausal female subjects.¹ Pharmacokinetic data was assessed in a subset of patients ranging from about 19 to about 38 depending upon the treatment group.

As part of the Study, each subject was randomly assigned to 1 of 4 treatments. The subject was administered either a DR Formulation or the IR Formulation and time taken relative to the typical breakfast was based on the treatment to which she was randomized. The treatments were as follows in Table 1:

¹ All of the Studies had enrolled subject(s) that did not complete the study for various reasons; as such, the number of subjects described herein for each Study is approximate for purposes of giving a general picture of study size and

Table 1	
Treatments Administered	
Treatment 1 "35 mg IR Per-label"	35 mg IR Formulation administered orally in the per-label state
Treatment 2 "35 mg DR Fed"	35 mg DR Formulation administered orally in the fed state
Treatment 3 "50 mg DR Fed"	50 mg DR Formulation administered orally in the fed state
Treatment 4 "50 mg DR Per-label"	50 mg DR Formulation administered orally in the per-label state

Results for mean urinary excretion are presented by treatment in the following Tables 2, 3, and 4, which indicate results of administration on Day 1, Day 85, and an average of Days 1 and 85, respectively:

Table 2				
Mean Risedronate Urinary Excretion over 48 Hours by Treatment, Day 1				
Parameter	35 mg IR Per-label	35 mg DR Fed	50 mg DR Fed	50 mg DR Per-label
Ae (µg)	60.49	92.42	140.21	154.69
Values are Fitted Geometric Means				

Table 3				
Mean Risedronate Urinary Excretion over 48 Hours by Treatment, Day 85				
Parameter	35 mg IR Per-label	35 mg DR Fed	50 mg DR Fed	50 mg DR Per-label

the actual number of subjects completing any particular Study is not deemed important for the purposes of this Declaration.

Ae (µg)	60.00	182.58	166.48	118.06
Values are Fitted Geometric Means				

Table 4				
Mean Risedronate Urinary Excretion over 48 Hours by Treatment, Average of Days 1 and 85				
Parameter	35 mg IR Per-label	35 mg DR Fed	50 mg DR Fed	50 mg DR Per-label
Ae (µg)	63.45	134.13	143.68	135.27
Values are Fitted Geometric Means				
The average was calculated using the log transformed value (geometric mean) for each of Days 1 and 85.				

The results from Table 4 show that urinary excretion increased approximately 2-fold in the 35 mg DR Fed relative to the 35 mg IR Per-label. The exposure seen with the 35 mg DR Fed is similar to the predicted exposure of a 35 mg IR Formulation administered in the fasted state and followed by a 4-hour fast (*i.e.*, approximately 2-fold higher than when administered per-label), supporting virtual elimination of the food effect using the 35 DR Fed. Additionally, in my opinion, these results show that systemic exposure for the 50 mg DR Per-label is about the same as the systemic exposure for the 50 mg DR Fed, which in my opinion shows that the food effect, *i.e.*, literature expectation of an approximate 87% reduction in risedronate absorption when administered with food (see Ogura *et al.*, Journal of Bone and Mineral Metabolism, Volume 22, pp. 120 - 126 (2004)), has been virtually eliminated. It is further my opinion that these results would have been unexpected, and indeed contrary to the art cited by the Examiner. Similar conclusions may be drawn from results of each of Days 1 and 85, although some differences are apparent.

DR Formulations and IR Formulations were not administered in the fasted state and, as such, pharmaceutically acceptable absorption is not evaluated in Study 107.

Study 120

Based on the data in Study 107, Study 120 was designed to evaluate pharmaceutically acceptable absorption and food effect. An objective of Study 120 was to assess the relative bioavailability of a 35 mg delayed release formulation according to the present invention administered in the fed state compared to a 35 mg immediate release tablet administered in the per-label state. Other objectives of Study 120 were to: (a) assess the relative bioavailability of the 35 mg DR Formulation administered in the fed state compared to the 35 mg DR Formulation administered in the fasted state; and (b) assess the relative bioavailability of the 35 mg DR Formulation compared to the 35 mg IR Formulation, both administered in the fasted state.

The Study was a crossover study conducted in approximately 76 healthy, surgically sterile or postmenopausal female subjects.

As part of the Study, each subject was assigned each of the 4 treatments. The subject was administered either a DR Formulation or the IR Formulation and time taken relative to a meal was based on the treatment to which she was randomized. The treatments were as follows, as set forth in Table 5:

Table 5	
Treatments Administered	
Treatment 1 "35 mg DR Fasted"	35 mg DR Formulation administered orally in the fasted state
Treatment 2 "35 mg DR Fed"	35 mg DR Formulation administered orally in the fed state

Treatment 3 "35 mg IR Fasted"	35 mg IR Formulation administered orally in the fasted state
Treatment 4 "35 mg IR Per-label"	35 mg IR Formulation administered orally in the per-label state

Results for mean urinary excretion are presented by treatment in the following Table 6:

Table 6				
Mean Risedronate Urinary Excretion over 72 Hours by Treatment				
Parameter	35 mg IR Per-label	35 mg IR Fasted	35 mg DR Fed	35 mg DR Fasted
Ae (µg)	57.74	124.68	126.40	179.96
Values are Fitted Geometric Means				

In my opinion, these results show that systemic exposure for the 35 mg IR Fasted is about the same as the systemic exposure for the 35 mg DR Fed. Based on this, it is my opinion that the results show that the food effect, *i.e.*, literature expectation of an approximate 87% reduction in risedronate absorption when administered with food (see Ogura *et al.*, Journal of Bone and Mineral Metabolism, Volume 22, pp. 120 - 126 (2004)) has been virtually eliminated in this Study. It is further my opinion that these results would have been unexpected in view of the art cited by the Examiner.

The results of this Study further demonstrate that the 35 mg DR Formulation provided pharmaceutically effective absorption, as shown by Table 7, below:

Table 7
Ratio of Urinary Excretion by Treatment Group

PK Parameter	35 mg DR Fed/35 mg IR Per-label	35 mg DR Fed/35 mg DR Fasted	35 mg DR Fasted/35 mg IR Fasted	35 mg IR Per-label/35 mg IR Fasted
Ae (µg)	2.18	0.70	1.44	0.46
Ratios are from ANOVA model with fixed effects for treatment and study center.				

These results show that only an approximate 30% reduction in relative bioavailability was observed when the DR Formulations were administered in the fed state *versus* fasted state (corresponding to an Ae ratio of 0.70). In my opinion, the 35 mg DR Formulation is therefore within tolerable variances and exhibit pharmaceutically effective absorption, in accordance with the invention.

Additionally, the results indicate that systemic exposure following oral administration of the 35 mg DR Fasted is only approximately 1.4 times greater than that observed following oral administration of the 35 mg IR Formulation Fasted. In contrast, the Lin reference as cited by the Examiner reports that EDTA results in a 12-fold increase in alendronate absorption. In my opinion, Lin teaches away from the unexpected results demonstrated in this Study.

Consistent with previous studies, the results indicate that systemic exposure following oral administration of the 35 mg IR Formulation Fasted is approximately 2-fold greater than that observed with 35 mg IR Formulation Per-label (this is the reciprocal of the ratio shown in Table 7).

Study 076

The primary objective of Study 076 was to assess the tolerability of 75 mg, 100 mg, and 150 mg delayed release formulations according to the present invention relative to a 150 mg immediate release tablet after

a single oral dose². Other objectives of Study 076 were to: (a) assess the relative bioavailability of the 75 mg DR Formulation, the 100 mg DR Formulation, and the 150 mg DR Formulation administered in the fed state compared to the 150 mg IR Formulation administered in the per-label state; and (b) assess the relative bioavailability of the 75 mg DR Formulation, the 100 mg DR Formulation, and the 150 mg DR Formulation administered in the fed state compared to the same formulations administered in the fasted state.

The Study was conducted in approximately 112 healthy, surgically sterile or postmenopausal female subjects.

As part of the Study, each subject was randomly assigned to 1 of 5 treatment groups; each treatment group had from about 16 to about 32 subjects. The subject was administered either a DR Formulation or the IR Formulation and time taken relative to a meal was based on the treatment to which she was randomized. The treatments were as follows in Table 8:

Table 8	
Treatments Administered	
Treatment 1 "075 mg DR Fasted"	75 mg DR Formulation administered orally in the fasted state
Treatment 2 "75 mg DR Fed"	75 mg DR Formulation administered orally in the fed state
Treatment 3 "100 mg DR Fasted"	100 mg DR Formulation administered orally in the fasted state

² Tolerability is not relevant to this declaration; however, the formulations tested in Study 076 were generally well tolerated.

Treatment 4 "100 mg DR Fed"	100 mg DR Formulation administered orally in the fed state
Treatment 5 ³ "150 mg IR Per-label"	150 mg IR Formulation administered orally in the per-label state

Results for mean urinary excretion are presented by treatment in the following Table 9:

Table 9					
Mean Risedronate Urinary Excretion over 72 Hours by Treatment					
Parameter	Treatment 1 75 mg DR Fasted	Treatment 2 75 mg DR Fed	Treatment 3 100 mg DR Fasted	Treatment 4 100 mg DR Fed	Treatment 5 150 mg IR Per-label
Ae (µg)	408.64	348.11	583.20	507.91	339.00
Values are Fitted Geometric Means					

Unlike Study 120, this study has no direct comparisons to immediate release formulations administered in the fasted state.

The DR Formulations of the present invention unexpectedly address the food effect while still maintaining pharmaceutically effective absorption, as shown by Table 10, below:

Table 10

³ Study 076 originally planned for an additional cohort to study a 150 mg DR Formulation; however, because the 75 mg DR Fed and the 100 mg DR Fed provided similar or greater exposure relative to the risedronate 150 mg IR Per-label, it was decided that there was no reason to continue further testing of a higher dose (*i.e.*, the 150 mg DR Formulation) in an additional cohort.

Ratio of Urinary Excretion by Treatment Group				
PK Parameter	75 mg DR Fed/150 mg IR Per-label	100 mg DR Fed/150 mg IR Per-label	75 mg DR Fed/75 mg DR Fasted	100 mg DR Fed/100 mg DR Fasted
Ae (µg)	1.02	1.50	0.85	0.87
Ratios are from ANOVA model with fixed effects for treatment and study center.				

Based on these results, systemic exposure for the 75 mg DR Fasted is similar to that of 75 mg DR Fed, as is systemic exposure for the 100 mg DR Fasted relative to 100 mg DR Fed, resulting in only approximately 15% and 13% reductions in systemic exposure, respectively (corresponding to Ae ratios of 0.85 and 0.87, respectively). These results are consistent with Study 120, in which (as set forth above) the 35 mg DR Fasted relative to the 35 mg DR Fed resulted in only an approximate 30% reduction in systemic exposure. In my opinion, as with the 35 mg DR Formulation of Study 120, the 75 mg DR Formulation and the 100 mg DR Formulation are therefore both within tolerable variances and exhibit pharmaceutically effective absorption, which is a surprising contrast to the teachings of the art.

Study 052

An objective of Study 052 was to assess the relative bioavailability of a 20 mg DR Formulation according to the present invention administered in the fed state compared to a 35 mg IR Formulation administered in the per-label state. Other objectives of Study 052 were to: (a) assess the relative bioavailability of the 20 mg DR Formulation administered in the fed state compared to the same formulation administered under fasted conditions; and compared to a 35 mg DR Formulation administered in the Per-label state; and (b) assess the relative bioavailability of the 35 mg DR Formulation administered in the fed state compared to the 35 mg IR Formulation administered in the per-label state.

The Study was a crossover study, conducted in approximately 94 healthy, surgically sterile or postmenopausal female subjects.

As part of the Study, each subject was admitted to the study center and randomly assigned to each of the 4 treatments. The subject was administered either a DR Formulation or the IR Formulation and time taken relative to a meal was based on the treatment to which she was randomized. The treatments were as follows:

Table 11	
Treatments Administered	
Treatment A "20 mg DR Fasted"	20 mg DR Formulation administered orally in the fasted state
Treatment B "20 mg DR Fed"	20 mg DR Formulation administered orally in the fed state
Treatment C "35 mg DR Fed"	35 mg DR Formulation administered orally in the fed state
Treatment D "35 mg IR Per-label"	35 mg IR Formulation administered orally in the per-label state

Results for mean urinary excretion are presented by treatment in the following Table 12, and comparative ratios are presented in Table 13:

Table 12				
Mean Risedronate Urinary Excretion over 72 Hours by Treatment				
Parameter	20 mg DR Fasted	20 mg DR Fed	35 mg DR Fed	35 mg IR Per-label
Ae (µg)	75.40	93.10	197.08	47.16
Values are Fitted Geometric Means				

Table 13				
Ratio of Urinary Excretion by Treatment Group				
PK Parameter	20 mg DR Fed/35 mg IR Per-label	20 mg DR Fed/20 mg DR Fasted	35 mg DR Fed/35 mg IR Per-label	20 mg DR Fed/35 mg DR Fed
Ae (µg)	1.97	1.23	4.19	0.47
Ratios are from ANOVA model with fixed effects for treatment and study center.				

The results of this Study further demonstrated that the 20 mg DR formulation provided pharmaceutically effective absorption, as only a small difference (approximately 23%) was observed in relative bioavailability when the 20 mg DR Formulations were administered in the fed state *versus* the fasted state (corresponding to an Ae ratio of 1.23, as shown in Table 13). In my opinion, and similar to the other inventive delayed release formulations studied, the 20 mg DR Formulation is therefore within tolerable variances and exhibit pharmaceutically effective absorption, in accordance with the invention.

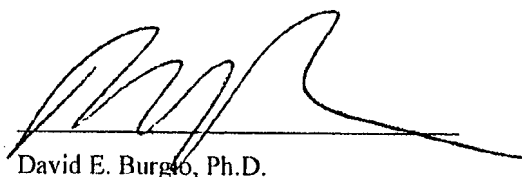
In addition, based on Ae, systemic exposure for the 20 mg DR Formulation administered in the fed state was approximately 2-fold greater than that observed for the 35 mg IR Formulation administered in the per-label state.

However, the ratio of the systemic exposure of the 35 mg DR formulation administered in the fed state to the 35 mg IR formulation administered in the per label state was higher than that seen in the other Studies. Upon further evaluation, the results obtained in this Study for the 35 mg DR Formulation administered in the fed state did not fall within the 95% confidence interval of the predicted amounts excreted (Ae). The reason for this is unknown, but it is not unexpected to find some outliers when performing multiple studies. Additionally, the systemic exposure for the 35 mg IR Formulation administered in the per-label state was slightly lower than that observed in the other Studies reported herein.

In view of the Studies, it is my opinion that the formulations of the present invention surprisingly address the food effect; that is, it has now been demonstrated that we can virtually eliminate the food effect using formulations of the present invention. In addition, through this invention, it has now been shown that we can address the food effect while still maintaining pharmaceutically acceptable absorption, which enables viable pharmaceutical drug candidates that overcome dosing restrictions associated with current oral bisphosphonates. To my knowledge, this has not been achieved prior to our invention and, indeed, the cited art has taught away from the present solution.

I, DAVID E. BURGIO, further declare that all statements made herein are true to the best of my knowledge or, if made upon information and belief, are believed to be true.

This declaration is made with the knowledge that willful false statements and the like are punishable by fine or imprisonment, or both under 18 U.S.C. § 1001, and may jeopardize the validity of this application, or any patent issuing therefrom.



David E. Burgio, Ph.D.

May 29, 2009
Date

David E. Burgio, Ph.D., Publications/Presentations

PUBLICATIONS

1. Louis-Georges Ste-Marie MD, Jacques P. Brown MD, John F. Beary MD, Ellen Matzkin MD, Lynn M. Darbie MS, **David E. Burgio PhD**, Artur J. Racewicz MD. Comparison of the Effects of Once-Monthly Versus Once-Daily Risedronate in Postmenopausal Osteoporosis: A Phase II, 6-Month, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Dose-Ranging Study, *Clinical Therapeutics* Vol 31, No 2. pp. 272-285 (2009).
2. PD Delmas, M.R. McClung, J.R. Zanchetta, A. Racewicz, C. Roux, C.L. Benhamou, Z. Man, R. Eusebio, J.F. Beary, E. Matzkin, **D.E. Burgio**, S. Boonen The Efficacy and Safety of Risedronate 150 mg Once a Month in the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis, *Bone* Vol 42, No.1 pp. 36-42 (2008).
3. Artur J. Racewicz, Pamela J. Schofield, David L. Cahall, Gary A. Cline, **David E. Burgio**. Monthly Dosing with Risedronate 50 mg on 3 Consecutive Days a Month Compared to Daily Dosing With Risedronate 5 mg. *Current Research Medical Opinion* Vol 23, No.12 pp. 3079-3089 (2007).
4. P. Miller, C. Roux and S. Boonen I.P. Barton, L. Dunlap, and **D.E. Burgio**. Safety and Efficacy of Risedronate in Patients With Age-Related Reduced Renal Function as Estimated by the Cockcroft and Gault Method: A Pooled Analysis of Nine Clinical Trials. *J Bone Mineral Research* Vol 20, No. 12 pp. 2105-2115 (2005).
5. Gary Thompson and **David Burgio**. Book Chapter. The Role of Metabolite Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Drug Development. *Pharmacokinetics in Drug Development: Clinical Study Design and Analysis*. AAPS Press, Chapter 4 pp. 321-345 (2004).
6. **D. E. Burgio**, M. P. Gosland, and P. J. McNamara. Effects of P-glycoprotein Modulators on Etoposide (ET) Elimination and Central Nervous System Distribution. *J of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 287: pp. 911-917 (1998).
7. T. L. Metting, **D. E. Burgio**, A. V. Terry, J. W. Beach, C. R. McCurdy, and D. D. Allen. Inhibition of Brain Choline Uptake By Isoarecolone and Lobeline Derivatives: Implications for Potential Vector-Mediated Brain Drug Delivery. *Neuroscience letters* 258: pp. 25-28 (1998).
8. E. Miller, R. Bates, J. Bjorndahl, D. Allen, **D. Burgio**, C. Bouma, J. Stoll and N. Latman. 16-Epiestriol, A Novel Anti-Inflammatory Non-glycogenic Steroid, Does Not Inhibit Interferon-Gamma Production By Murine Splenocytes. *J of Interferon and Cytokine Research* 18: 921-925 (1998).
9. **D. E. Burgio**, M. P. Gosland, and P. J. McNamara. Modulation Effects of Cyclosporine (CSA) on Etoposide (ET) Pharmacokinetics and CNS Distribution in the Rat Utilizing Microdialysis (MD). *Biochemical Pharmacology* Vol. 51 pp. 987-992 (1996).
10. **D. E. Burgio**. Effect of P-glycoprotein Modulators on Etoposide Pharmacokinetics and CNS Distribution. Ph.D. Thesis. University of Kentucky, Lexington, Kentucky (1996).

11. C. Y. Oo, **D. E. Burgio**, R. C. Kuhn, N. Desai, and P. J. McNamara. Pharmacokinetics of Caffeine and its Demethylated Metabolites in Lactation: Predictions of Milk to Serum Concentration Ratios. *Pharmaceutical Research* Vol. 12: No. 2 pp. 321-324 (1995).
12. S.D. Yoo, **D. E. Burgio**, and P. J. McNamara. Phenobarbital Disposition in Adult and Neonatal Rabbits. *Pharmaceutical Research* Vol. 11: No. 8 pp.1204-1206 (1994).
13. P. J. McNamara, **D. E. Burgio**, and S.D. Yoo. Pharmacokinetics of Cimetidine During Lactation. Species Differences in Cimetidine Transport into Rat and Rabbit Milk. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 261: pp. 918-923 (1992).
14. P.J. McNamara, **D. E. Burgio**, and S.D. Yoo. Pharmacokinetics of Caffeine and its Demethylated Metabolites in Lactating Adult Rabbits and Neonatal Offspring: Predictions of Breast Milk to Serum Concentration ratios. *Drug Metabolism and Disposition* 20: pp. 302-308 (1992).
15. R. A. Yokel, D. D. Allen, **D. E. Burgio** and P. J. McNamara. Antipyrine as a Dialyzable Reference to Correct Differences in Efficiency Among and Within Sampling Devices During In Vivo Microdialysis. *Pharmacological and Toxicological Methods* 27: pp. 135-142 (1992).
16. P.J. McNamara, **D. E. Burgio**, and S.D. Yoo. Pharmacokinetics of Acetaminophen, Antipyrine and Salicylic Acid in the Lactating and Nursing Rabbit, with Model Predictions of Milk to Serum Concentration Ratios and Neonatal Dose. *Toxicology and Applied Pharmacology* 109: pp. 149-160 (1991).

ABSTRACTS

1. PD Delmas, M.R. McClung, J.R. Zanchetta, A. Racewicz, C. Roux, C.L. Benhamou, Z. Man, R. Eusebio, J.F. Beary, E. Matzkin, **D.E. Burgio**, S. Boonen. The Efficacy And Tolerability Of A Once-a-Month Dosing Regimen Of 150 mg Risedronate For The Treatment Of Postmenopausal Osteoporosis – JBMR Vol 22: Supplement 1, S327, 2007
2. Louis-Georges Ste-Marie MD, Jacques P. Brown MD, John F. Beary MD, Lynn Darbie MS, **David E. Burgio PhD**, Artur Racewicz MD. Once-a-Month 150 mg Oral Risedronate is as Effective as Oral Daily 5 mg Risedronate in Postmenopausal Osteoporosis: Phase II Study Results. *Osteoporosis International* Vol 17: Supplement 2, S210, 2006, *Journal Bone Mineral Research* Vol 21: Suppl 1, S111, 2006
3. G.A. Thompson, PhD, Dan J. Schnell, PhD, Darrell A. Russell BS, **David E. Burgio PhD**, Lu Amy Sun MD, PhD. Monthly Risedronate Treatment Reduces Bone Turnover Similar to Daily Administration. *Calcif Tissue Int* 78: S161, 2006; *J Bone Min Res* 21 (Suppl. 1): S111, 2006
4. G.A. Thompson, PhD, Darrell A. Russell BS, Dan J. Schnell, PhD, **David E. Burgio PhD**, Lu Amy Sun MD, PhD. Risedronate Pharmacokinetics upon Daily and Monthly Dosing. *Calcif Tissue Int* 78: S162, 2006; *J Bone Min Res* 21 (Suppl. 1): S291, 2006
5. G.A. Thompson, **D.E. Burgio**, N.K. Bishop, D.A. Russell, L.A. Sun. Risedronate Pharmacokinetics in Children with Osteogenesis Imperfecta. *Bone* Vol 36: Supplement 1, p S82; PS-12, 2005.

6. P. Miller, S. Boonen, I. Barton, L. Dunlap, **D. Burgio**, C. Roux. A Pooled Analysis of The Safety and Efficacy of Risedronate in Patients with Reduced Renal Function. European Symposium on Calcified Tissues 74:1, P200, 2004.
7. R. Lindsay, S. Boonen, **D. Burgio**, A. Grauer and P. Miller. Risedronate Treatment Significantly Reduces Bone Resorption In as Soon as One Week. Endocrine Society Annual Meeting Proceedings, P2-514, 2004.
8. C. Christiansen, R. Phipps, **D. Burgio**, L. Sun, D. Russell, B. Keck, B. Kuzmak and R. Lindsay. Comparison of Risedronate and Alendronate Pharmacokinetics at Clinical Doses. Osteoporosis International Vol 14, Suppl 7, S38, (2003)
9. P.D. Miller, I.P. Barton, L.E. Dunlap, **D.E. Burgio**. Risedronate Treated Patients with Reduced Renal Function Show no Significant Increase in Renal Function-Related AEs as Compared to Placebo. Journal of Bone and Mineral Research Vol 18, Supplement 2, SU345, p S262 (2003).
10. **D. E. Burgio**, L. A. Sun, D. A. Russell, D. Whitham . R. Eusebio, and G. A. Thompson. Comparison of Daily (5 mg and 15 mg) Oral Dosing Regimens of Risedronate to Healthy Male and Female Volunteers. Clin Pharmacology & Therap Vol 73:2, P49 (2003).
11. **D. E. Burgio**, D. A. Russell, B. Desliva, F. Namour, and G. A. Thompson. Risedronate Pharmacokinetics Following Daily (5 mg/day) and Weekly (35 and 50 mg/week) Oral Dosing Regimens To Postmenopausal Women. Clin Pharmacology & Therap. Vol 71:2, P32 (2002). Presented at the ASCPT Annual Meeting, March (2002).
12. D. A. Russell and **D. E. Burgio**. Use of SAS® to Automate Nonlinear Regression Analysis in WinNonlin. Presented at PharmaSUG 2001, Conference Proceedings, 293-298 (2001).
13. **D. E. Burgio**. Accelerated Proof of Concept Approach in Drug Development: A CRO Point of View. Presented at the Southeast Regional American Association of Pharmaceutical Scientists Meeting in June 1999.
14. T. L. Metting, **D. E. Burgio**, A. V. Terry, J. W. Beach, C. R. McCurdy, and D. D. Allen. Evaluation of Lobeline and Arecoline Derivative Inhibition of Blood-Brain Barrier (BBB) Choline Transport By The In Situ Brain Perfusion Method. Pharm. Res. Suppl. Vol 1: No 1 p. S-395. Presented at the American Association of Pharmaceutical Scientists Annual Meeting, November (1998).
15. D. D. Allen, Q. R. Smith and **D. E. Burgio**. Differential Modulation of Choline Blood-Brain Barrier (BBB) Transport By Indomethacin, Verapamil and Tamoxifen. Pharm. Res. Suppl. Vol 1: No 1 p. S-395. Presented at the American Association of Pharmaceutical Scientists Annual Meeting, November (1998).
16. Traci L. Metting, **D. E. Burgio**, Alvin V. Terry Jr., J. Warren Beach, Chris R. McCurdy, David D. Allen. Assessment of Blood-brain barrier (BBB) Choline Transport Inhibition By Lobeline and Arecoline Derivatives Using The In Situ Rat Brain Perfusion Technique. Presented at the Merck Undergraduate Research Program June 1998.

17. Quentin R. Smith, Mitsuhiro Hokari, **D. E. Burgio**, Elsbeth B. Chikhale, David D. Allen, and Peter A. Crooks. Computer Model Of The Binding Site Of The Large Neutral Amino Acid Transporter Of The Brain Capillary Endothelium. Presented at the Cerebral Vascular Biology Conference March 1998.
18. **D. E. Burgio**, Q. R. Smith and D. D. Allen. Verapamil, A P-glycoprotein (P-GP) Substrate, Causes Paradoxical Reduction In Etoposide Brain Uptake. Presented at the Cerebral Vascular Biology Conference March 1998.
19. D. D. Allen, Q. R. Smith and **D. E. Burgio**. Brain Choline Uptake: Differential Modulation of Choline Blood-brain Barrier (BBB) Transport By Verapamil And Tamoxifen. Presented at the Cerebral Vascular Biology Conference March 1998.
20. **D. E. Burgio**, Q. R. Smith and D. D. Allen. Paradoxical Reduction In Brain Etoposide Uptake By The P-glycoprotein Substrate Verapamil. Pharm. Res. Suppl. Vol 14: No. 11 p. S-663. Presented at the American Association of Pharmaceutical Scientists Annual Meeting, November 1997.
21. **D. E. Burgio**, Q. R. Smith and D. D. Allen. Restricted Brain Uptake Of The Lipophilic Anticancer Drug, Etoposide, At The Blood-Brain Barrier. Pharm. Res. Suppl. Vol 14: No. 11 p. S-663. Presented at the American Association of Pharmaceutical Scientists Annual Meeting, November 1997.
22. D. D. Allen, Q. R. Smith and **D. E. Burgio**. Brain Choline Uptake: Modulation Of Choline Blood-Brain Barrier Transport By The P-glycoprotein Substrate Verapamil. Pharm. Res. Suppl. Vol 14: No. 11 p. S-337. Presented at the American Association of Pharmaceutical Scientists Annual Meeting, November 1997.
23. **D. E. Burgio**, M. P. Gosland and P. J. McNamara. Effects of Sodium Cyanide (NaCN), Trifluoperazine (TFP) and Cyclosporine (CSA) on Etoposide (ET) CNS Distribution in the Rat Utilizing Microdialysis (MD). Pharm. Res. Suppl. Vol 13: No. 9 p. S-456. Presented at the American Association of Pharmaceutical Scientists Annual Meeting, September (1996).
24. **D. E. Burgio**, M. P. Gosland and P. J. McNamara. Influence of MDR modulators (Cyclosporine and Tamoxifen) on the Pharmacokinetics and CNS Distribution of Etoposide. Abstract number 2494. Presented at the American Association for Cancer Research Annual Meeting, April (1996).
25. **D. E. Burgio**, M. P. Gosland and P. J. McNamara. Modulation Effects of Cyclosporine (CSA) on Etoposide (ET) Pharmacokinetics and CNS Distribution in the Rat Utilizing Microdialysis (MD). Pharm. Res. Suppl. Vol 11: No. 10 p. S-349. Presented at the American Association of Pharmaceutical Scientists Annual Meeting, November (1994).
26. **D. E. Burgio** and P. J. McNamara. Adinazolam and its N-Desmethyl Metabolite in the Rat: Pharmacokinetics and an Evaluation of Distribution into the CNS Utilizing Microdialysis. Pharm. Res. Suppl. Vol 10: No. 10 p. S-348. Presented at the American Association of Pharmaceutical Scientists Annual Meeting, November (1993).
27. **D. E. Burgio** and P. J. McNamara. Evaluation of Recovery and Loss From Microdialysis Probes of Benzodiazepines and Antipyrine in Vitro. Pharm. Res. Suppl. Vol 10: No. 10 p. S-349.

Presented at the American Association of Pharmaceutical Scientists Annual Meeting, November (1993).

28. C. Y. Oo, **D. E. Burgio**, R. J. Kuhn, and P. J. McNamara. In Vivo Evaluation of a Diffusional Model of Caffeine and its Metabolites: Transfer into Human Milk. Pharm. Res. Suppl. Vol 10: No. 10 p. S-348. Presented at American Association of Pharmaceutical Scientists Annual Meeting, November (1993).
29. R. Teng, **D. E. Burgio**, and P. J. McNamara. The Impact of Analytical Error on the Estimation of Extracellular Substance Concentrations Using Microdialysis. Pharm. Res. Suppl. Vol 9: No. 10 p. S-349. Presented at the American Association of Pharmaceutical Scientists Annual Meeting, November (1992).
30. **D. E. Burgio**, S. D. Yoo and P. J. McNamara. Caffeine and its Metabolites in Lactating and Nursing Rabbits: Pharmacokinetics and Milk to Serum Predictions. Pharm. Res. Suppl. Vol 8: No. 10 p. S-277. Presented at American Association of Pharmaceutical Scientists Annual Meeting, November (1991).
31. P. J. McNamara, **D. E. Burgio** and S. D. Yoo. Species Differences in Cimetidine Transfer into Milk: Milk to Serum Concentration Ratios at Steady-State in the Rabbit and Rat. Pharm. Res. Suppl. Vol 8: No. 10 p. S-324. Presented at American Association of Pharmaceutical Scientists Annual Meeting, November (1991).
32. S. D. Yoo, **D. E. Burgio**, and P. J. McNamara. Phenobarbital (PB) Disposition and Differential Induction of Hepatic Alkoxyresorufin O-Dealkylase Activities in Adult and Nursing Rabbits. Pharm. Res. Suppl. Vol 8: No. 10 p. S-278. Presented at American Association of Pharmaceutical Scientists Annual Meeting, November (1991).
33. S.D. Yoo, **D.E. Burgio**, and P.J. McNamara. Pharmacokinetics in The Suckling Rabbit Pup: Acetaminophen (AC), Antipyrine (AN), Salicylic Acid (SA), and Cimetidine (CM). Pharm. Res. Suppl. Vol 7: No. 9 p. S-238. Presented at American Association of Pharmaceutical Scientists Annual Meeting, November (1990).
34. P.J. McNamara, **D.E. Burgio**, and S.D. Yoo. Cimetidine (CM) Distribution into Rabbit Milk. Pharm. Res. Suppl. Vol 7: No. 9 p. S-238. Presented at American Association of Pharmaceutical Scientists Annual Meeting, November (1990).
35. P.J. McNamara, **D.E. Burgio**, and S.D. Yoo. Drug Transfer into Rabbit Milk: Acetaminophen (AC), Antipyrine (AN) and Salicylic Acid (SA). The FASEB Journal Vol 4: No. 4 p. A873. Presented at Federal Academy of Sciences and Experimental Biology Annual Meeting, April (1990).
36. S.D. Yoo, **D.E. Burgio**, and P.J. McNamara. Drug Elimination in The Suckling Rabbit Pup: Acetaminophen (AC) and Antipyrine (AN). The FASEB Journal Vol 4: No. 4 p. A873. Presented at Federal Academy of Sciences and Experimental Biology Annual Meeting, April (1990).

PRESENTATIONS

1. Beth B. Pinney, Peter J. Stoffolano, **David E. Burgio**, Timothy R. Baker and Rohan L. Wimalasena. Development of HPLC-MS/MS Methodology to Evaluate Route Specific

Metabolism of Teriparatide. Annual Analytical Symposium, Procter and Gamble Company, Cincinnati, OH 2007.

2. P. D. Miller, I. P. Barton, L. E. Dunlap, **D. E. Burgio**. Safety and Efficacy of Risedronate in Patients with Reduced Renal Function: A Pooled Analysis. Endocrine Society Annual Meeting Proceedings, OR11-6, 2004.
3. Shi J, Sanders J, Gately M, Schofield P and **Burgio D**. Modeling and Simulation to Support Actonel (Risedronate) Drug Development. Presented at Aventura, Aventis Pharma, Nutely, New Jersey 2003.
4. **D. E. Burgio**, M. P. Gosland and P. J. McNamara. Effects of Sodium Cyanide (NaCN), Trifluoperazine (TFP) and Cyclosporine (CSA) on Etoposide (ET) CNS Distribution in the Rat Utilizing Microdialysis (MD). Pharm. Res. Suppl. Vol 13: No. 9 p. S-456. (Podium) Presented at the American Association of Pharmaceutical Scientists Annual Meeting, September (1996).
5. **D. E. Burgio**. "Etoposide Pharmacokinetics: Effect of P-glycoprotein modulators." Pharmacology and Experimental Therapeutics Division Seminar, College of Pharmacy, University of Kentucky, Lexington, Kentucky (November, 1994).
6. **D. E. Burgio**. "The Effect of P-glycoprotein-mediated Multidrug Resistance on Cancer Chemotherapy," Pharmacology and Experimental Therapeutics Division Seminar, College of Pharmacy, University of Kentucky, Lexington, Kentucky (March, 1993).
7. **D. E. Burgio**. "Research Highlights of Dr. Terry D. Reisine, 1991 JJ Abel Award Recipient." Pharmacology and Experimental Therapeutics Division Seminar, College of Pharmacy, University of Kentucky, Lexington, Kentucky (February, 1992).
8. **D. E. Burgio**. "Effect of P-glycoprotein Modulators on Etoposide Pharmacokinetics and CNS Distribution in the Rat." Dissertation Defense Seminar. University of Kentucky, College of Pharmacy, Lexington, Kentucky (May, 1996).

INVITED PRESENTATIONS

1. **D. E. Burgio**. Pharmaceutical Drug Development. Presented at the College of Pharmacy, Sungkyunkwan University, Suwon, Kyeonggi-do, Korea. August 2007.
2. **D. E. Burgio**. Risedronate Clinical Pharmacokinetics. Presented at the Actonel Oncology Advisory Board Meeting at Aventis Pharmaceuticals, New Jersey (March 2001).
3. **D. E. Burgio**. Drug Development in the Pharmaceutical Industry: Risedronate Treatment for Postmenopausal Osteoporosis and Glucocorticoid-induced Osteoporosis. Present at the University of Cincinnati College of Pharmacy (February 2001).
4. **D.E. Burgio**. Proof of Concept in Drug Development: A CRO Point of View. Presented at the Southeast Regional American Association of Pharmaceutical Scientists Meeting in June 1999.

5. **D. E. Burgio.** Drug:Drug Interactions. Continuing Education (Pharmacy), Presented at the Annual Industry-Expo Texas Tech University Health Sciences Center School of Pharmacy (February 1998).
6. **D. E. Burgio.** Effect of P-glycoprotein Modulators on Antineoplastic Pharmacokinetics and CNS Distribution. Texas Tech University Health Sciences Center School of Pharmacy Seminar Series (December 1997).
7. **D. E. Burgio.** The Academic Training of Pharmacist in the Twenty-First Century. Sanofi-Winthrop Corporation, Philadelphia, Pennsylvania (May 1997).
8. **D. E. Burgio.** Effect of P-glycoprotein Modulators on Antineoplastic Pharmacokinetics and CNS Distribution. Sanofi-Winthrop Corporation, Philadelphia, Pennsylvania (May 1997).
9. **D. E. Burgio.** Brain Uptake of Chemotherapeutic Drugs. Tumor Conference: Intermediate Grade Astrocytoma, A Multidisciplinary Approach to Treatment. Harrington Cancer Center, Amarillo, Texas (December 1996).