

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-128253-00006-0000

Fecha: 2012-02-20 16:27:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 19

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. 07-128.253

Solicitud de patente de invención titulada: "FORMULACIÓN DE UN INHIBIDOR DE AGREGACIÓN DE PLAQUETAS DE TIENOPIRIDINA".

Solicitante: ELI LILLY AND COMPANY

Nuestra Ref.: P2007/000181

RESPUESTA AL OFICIO No. 18393, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 447
DE FECHA 25 DE NOVIEMBRE DE 2011
(SEGUNDO EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un nuevo **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio Modificado presentado en respuesta al primer examen de fondo, de fecha 31 de agosto de 2011. En el Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto se redacta la Reivindicación 1 de tal forma que ahora reclama específicamente una formulación empacada que comprende un compuesto de Fórmula I, según la antigua Reivindicación 1 y diferentes partes del Capítulo Descriptivo, tal como la página 13, líneas 2 a 17.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial, por el contrario, éstas corresponden una franca limitación a la materia reivindicada originalmente.

2. a- La Examinadora argumenta que la presente invención carece de unidad de invención luego de una evaluación *a posteriori*. La Examinadora encuentra tres invenciones diferentes e independientes:

- A. el compuesto de Fórmula I (prasugrel);
- B. un envase tipo blíster;
- C. el proceso de empaque de una formulación sólida que contiene el compuesto de Fórmula I, dentro de un empaque blíster en condiciones atmosféricas controladas o modificadas.

La Examinadora argumenta que “no existe un concepto común inventivo que permita agruparlos¹”, y que no encuentra un elemento común unificador del grupo de invenciones.

b- En el mismo sentido, la Examinadora señala que las Reivindicaciones 1 y 2 corresponden a reivindicaciones de producto (artículo de manufactura relacionado con blíster) caracterizado por un gas inerte. La Examinadora argumenta que las condiciones de proceso de envasado, es decir, el que el artículo de manufactura esté empacado con un gas inerte en el blíster no corresponden a una característica esencial del producto.

Adicionalmente, la Examinadora señala que las Reivindicaciones 5 a 7 no son claras puesto que incluyen elementos del resultado a alcanzar, en cuanto al contenido de oxígeno, la cual no es una característica técnica esencial en los procesos de elaboración de productos farmacéuticos.

La Examinadora concluye que las Reivindicaciones 1 a 8 no son claras, al no definir inequívocamente el objeto a proteger.

c- La Examinadora insiste en que las patentes US2003134872 (D1) y US20050020554 (D4), afectan la novedad y el nivel inventivo de la presente invención.

¹ Oficio No. 18393, Notificado por Fijación en Lista Bo. 447, de fecha 25 de noviembre de 2011. Folio 237, párrafo 7, líneas 32 y 33.

La Examinadora señala que D1 divulga el compuesto de Fórmula I aquí reivindicado, y formulaciones farmacéuticas que lo contienen, por lo que afecta la novedad del grupo de invención A. El compuesto de Fórmula I no es nuevo a la luz de D1.

De otra parte, la Examinadora argumenta que D4 divulga un blíster impermeable al aire y a la humedad formado en frío, por lo que el grupo inventivo B no reviste novedad.

Por último, la Examinadora argumenta que el proceso reclamado en la Reivindicación 8 carece de nivel inventivo, puesto que las etapas de empaquetar o envasar una formulación sólida (tabletas) en un blíster, bajo condiciones controladas, son etapas comunes en cualquier proceso de envase de productos farmacéuticos de tipo sólido.

Adicionalmente, en respuesta a mis argumentos en el memorial de repuesta al primer examen de fondo, la Examinadora señala que:

- los documentos D2 y D3 no son tenidos en cuenta en el examen de patentabilidad;
- D1 hace referencia a sales de adición del compuesto de Fórmula I, prasugrel. D1 enseña que dicho compuesto, al entrar en contacto con la atmósfera, puede absorber agua del ambiente para formar un hidrato (página 1, párrafo 013), y que exhibe excelentes propiedades de absorción oral, metabolización del compuesto activo, inhibición de la agregación plaquetaria, baja toxicidad y excelente almacenamiento y estabilidad (página 1, párrafo 006);
- se conocía de antemano, a partir de la materia divulgada en D1, que el compuesto prasugrel, presentaba problemas de degradación (página 1, párrafos 6 y 13)
- realizar estudios de estabilidad es una práctica común en la industria, particularmente en la etapa de preformulación.

3. a- En primer lugar, llamo respetuosamente la atención de la Examinadora sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, que aclaran, sin lugar a ambigüedades, la materia aquí reclamada.

A la luz del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, y de acuerdo con los Capítulos Reivindicatorios presentados el 31 de agosto de 2011, y el 9 de julio de 2008, la presente invención se refiere exclusivamente a una formulación farmacéutica empacada de un compuesto de Fórmula I (prasugrel), en donde el empaque es un blíster impermeable al aire y la humedad, que contiene un gas inerte.

Aparentemente la Examinadora no ha comprendido completamente la invención aquí reclamada, pues en su análisis identifica 3 invenciones. Sin embargo, en la presente solicitud no existen tales 3 invenciones. Por el contrario, la única invención aquí comprendida se refiere a una formulación de prasugrel (Fórmula I) empacada en un empaque particular; donde, dicha característica es el elemento común del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

La Examinadora realiza un análisis de la unidad de invención a posteriori a la luz de los documentos que le resultarían relevantes para determinar la novedad y el nivel inventivo de la presente invención, sin embargo, es evidente que para ella no es claro cuál es el concepto inventivo en la presente solicitud.

En realidad, no existen tales 3 invenciones no relacionadas como la Examinadora señala. El único concepto inventivo común en esta solicitud es una formulación empacada de prasugrel, que comprende un empaque que es un blíster impermeable al aire y la humedad que contiene un gas inerte (Reivindicación 1), donde dicho gas inerte es nitrógeno (Reivindicación 2), dicho empaque blíster es una lámina de aluminio (Reivindicación 3), y dicho empaque blíster está formado en frío (Reivindicación 4). Adicionalmente, dicha formulación empacada comprende un contenido de oxígeno no mayor a 5% (Reivindicación 5), 2.5% (Reivindicación 6) o 1% (Reivindicación 7), y el método para producirla (Reivindicación 8).

En conclusión, la presente invención sí presenta unidad de invención, ya que todos los elementos reivindicados hacen parte de un único concepto inventivo común. De hecho, vale la pena resaltar que la presente solicitud NO reivindica el compuesto de fórmula I prasugrel, ni cualquier empaque tipo blíster o cualquier proceso para formar tal categoría de empaques. La presente invención se limita a una formulación empacada de prasugrel, con las características técnicas esenciales y únicas descritas anteriormente.

b- Respecto a las Reivindicaciones 5 a 7, llamo respetuosamente la atención de la Examinadora sobre el problema que se resuelve en la presente invención, el cual se relaciona con proporcionar una formulación empacada de prasugrel donde se evite la degradación del principio activo. Como se evidencia en el Capítulo Descriptivo, Esquemas de Reacción 1 y 2 (páginas 21 y 22), el prasugrel sufre dos tipos de degradación: una de tipo oxidativo, y otra de tipo hidrolítico.

Así, el objetivo del empaque de la presente invención es evitar la degradación del prasugrel, para lo que controlar el contenido de oxígeno es de vital importancia. Por lo tanto, el contenido de

oxígeno no es simplemente un “resultado a alcanzar”, como lo menciona la Examinadora, sino una característica esencial en la formulación empacada aquí reivindicada, y que se refiere a la atmósfera en el empaque blíster.

c- Ahora bien, en cuanto al arte previo citado por la examinadora, en primer lugar, debe entenderse que el documento D1, como bien lo señala la Examinadora, simplemente divulga e ilustra el compuesto prasugrel (clorhidrato de 2-acetoxi-5-(α -ciclopropilcarbonil-2-fluorobencil)-4,5,6,7-tetrahidrotienol[3,2-c]piridina), y posibles formulaciones farmacéuticas del mismo; sin embargo, D1 no divulga ni enseña una formulación que contiene prasugrel empacada en un empaque blíster con un gas inerte, impermeable al aire y humedad.

A su vez, D4 se enfoca en el desarrollo de formulaciones para hormonas, particularmente estrógeno. Sin embargo, D4 no divulga específicamente una formulación que contiene prasugrel empacada en un empaque blíster con un gas inerte, impermeable al aire y humedad

Así entonces, ni D1, ni D4, afectan la novedad de la presente invención.

En este punto vale la pena recordar que para fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, el arte previo debe divulgar explícitamente todas y cada una de las características de la invención.² Es más, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que para establecer una objeción válida contra la novedad, la divulgación del arte previo debe ser lo suficientemente detallada para que una persona versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención.³ En el presente caso, ni D1 ni D4 por separado divulgan, enseñan, o siquiera sugieren específicamente la formulación empacada de prasugrel aquí reclamada, por lo que dichos documentos **no** afectan la novedad de la presente solicitud.

d- i) En cuanto al nivel inventivo de la presente invención, me permito insistir en que en D1 no se encuentra mención alguna sobre los problemas, vías y productos de degradación del prasugrel, como lo asegura la Examinadora. D1 simplemente revela sales del ácido de este compuesto, sin proporcionar ninguna información en cuanto a su inestabilidad química y su complejo perfil de degradación, lo que en definitiva se traduce en problemas de seguridad y calidad.

² Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 9.4. (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

³ Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>); y Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>)

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

La Examinadora cita específicamente la página 1, párrafos [006] y [0013] de D1, como prueba de que a partir de D1 se “conocía los problemas de degradación del compuesto en mención⁴”. El párrafo [006] de D1 dice lo siguiente:

“Los presentes inventores han encontrado que las sales de adición del 2-acetoxi-5-(α -ciclopropilcarbonil-2-fluorobencil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno [3,2-c]piridina (preferiblemente el clorhidrato o maleato) exhiben excelente absorción oral, metabolización en el compuesto activo, actividad en la inhibición de la agregación plaquetaria, baja toxicidad y excelente estabilidad de almacenamiento y manejo, y es útil como medicamento (preferiblemente útil como agente terapéutico y profiláctico (preferiblemente como agente terapéutico)) [...]” (mi traducción, mi negrilla, mi subrayado)

Claramente, D1 dice explícitamente que las sales de adición del compuesto acetoxi-5-(α -ciclopropilcarbonil-2-fluorobencil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina, preferiblemente el clorhidrato, como en el presente caso, presentan no solo excelente perfil farmacocinético, sino excelente estabilidad a nivel de almacenamiento y manejo. Es decir, no solo D1 no menciona los problemas de degradación que sufre el prasugrel, sino que por el contrario, exalta excelentes propiedades de estabilidad del mismo, lo cual, a todas luces constituye una enseñanza que va en contra de lo desarrollado en la presente invención.

Continúa el párrafo [0013] de D1 con lo siguiente:

“En algunos casos, cuando las sales de adición de ácidos de 2-acetoxi-5-(α -ciclopropilcarbonil-2-fluorobencil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina se dejan en contacto con la atmósfera o son recristalizados, pueden absorber agua o tomar agua para formar un hidrato. La presente invención abarca dichos hidratos” (mi traducción)

No se entiende con claridad qué parte de dicho párrafo considera la Examinadora una divulgación respecto a los problemas de degradación del prasugrel, puesto que, como se lee, sólo hace referencia a la posibilidad de formar hidratos que tienen los compuestos de D1, y nada más.

⁴ Oficio No. 18393, Notificado por Fijación en Lista Bo. 447, de fecha 25 de noviembre de 2011. Folio 240, párrafo 2, líneas 16 y 17.

Es decir, los elementos que encuentra la Examinadora en D1 que hacen referencia a los problemas de estabilidad del prasugrel son inexistentes, todo lo contrario, hacen referencia a las excelentes propiedades de estabilidad del mismo.

ii) Adicionalmente, la Examinadora pasa por alto el análisis de los Esquemas de reacción 1 y 2 divulgados en el Capítulo Descriptivo de la presente solicitud, los cuales, enseñan la degradación por vía oxidativa e hidrolítica. Dichos esquemas, y los párrafos de D1 señalados por la Examinadora, muestran de forma clara que la materia aquí reclamada no pudo haber sido derivada del estado de la técnica, porque: i) el problema específico relacionado con la degradación de prasugrel no fue dado a conocer por el estado de la técnica (no es posible que los documentos citados sugieran una posible solución a un problema que para ese momento era desconocido); y ii) D1 no sugiere el desarrollo del producto específicamente reclamado en la presente invención, que proporcionara resultados de estabilidad ventajosos ya mencionados en mi respuesta al primer examen de fondo.

De hecho, la Examinadora omite analizar dichos resultados y mi respuesta al primer examen de fondo, pues se limita simplemente a determinar el arte previo, suponer falta de unidad de invención a posteriori y afectar cada supuesta invención por D1 y/o D4.

Por lo tanto, me permito resaltar que las Tablas 1 y 2 enseñan diferentes resultados en la estabilidad de formulaciones empacadas, dependiendo del tipo de empaque/envase usado, por ejemplo: blíster de PCTFE con gas inerte con blíster que no contienen gas inerte y son formados en frío, y el de la presente invención, entre otros.

En definitiva, el empaque de la presente invención presenta los mejores resultados en todos los ensayos realizados. Particularmente, la Tabla 1 enseña que el envase que contiene nitrógeno como gas inerte, y es formado en frío, presenta concentraciones más bajas de los productos de degradación TRS, dicetona, HYTP y LEI (termed late-eluting impurities), y mayores valores para los productos OXTP1 y OXTP2, obteniendo así los mejores resultados de todos los diferentes envases/empaques evaluados.

Los resultados obtenidos demuestran que la formulación empacada de prasugrel en el empaque reclamado alcanza los mejores resultados mejorando la estabilidad al minimizar la cantidad de los productos de degradación por un mayor periodo de tiempo.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

iii) En adición a lo anterior, me permito presentar para consideración de la Examinadora el Anexo 1 al presente memorial, el cual consiste en la Declaración juramentada del Dr. Steven W. Baertschi, experto científico que ha trabajado en Eli Lilly y en el desarrollo de la presente invención, en la que establece que para el momento en el que se desarrolló la invención aquí reivindicada, nada en el arte previo habría podido prever los tipos de degradación, rutas y productos del prasugrel, tal y como se evidencia en los Esquemas 1 y 2 del Capítulo Descriptivo. La solución encontrada por los investigadores de Eli Lilly para el problema de degradación compleja que presenta el prasugrel, fue limitar la cantidad de oxígeno y agua, ya que en ausencia de oxígeno menos LEIs eran formados, y en ausencia de agua menos OXTPs eran formados, que en últimas también significa menos LEIs formados. Por lo tanto, como producto de toda esta investigación, se desarrollaron diferentes empaques, y el aquí reivindicado, un empaque impermeable al aire y la humedad, que contiene un gas inerte que desplaza el oxígeno, en el que el contenido de oxígeno es determinado, presentó resultados sorprendentes y superiores que los otros, tal como lo demuestra particularmente la Tabla 1.

Lo anterior cobra importancia particularmente porque la evaluación del nivel inventivo debe centrarse únicamente en la cuestión de si, para la persona medianamente versada en la materia, la materia reivindicada habría podido derivarse de manera obvia a partir del arte previo y sin necesidad de investigación adicional alguna. En el presente caso, la persona medianamente versada en la materia, siguiendo las enseñanzas de D1 se habría alejado de la presente invención y el problema que resuelve, puesto que al mencionar D1 que el prasugrel presenta excelentes estabilidad de almacenamiento y manejo, ni siquiera se habría cuestionado sobre la degradación del mismo. Es más, una persona medianamente versada en la materia encontraría en D1 información relacionada con diferentes antiagregantes plaquetarios similares al clopidogrel, que presentan también excelentes propiedades farmacocinéticas, pero no habría desarrollado la formulación empacada aquí reivindicada, cuando ni siquiera podía prever que el prasugrel presenta dicho perfil de degradación.

Teniendo en cuenta que según los lineamientos del Manual Andino de Patentes (MAP), las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando tienen una estructura inesperada (no derivable por la persona medianamente versada en la materia), o presentan un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo⁵, la invención aquí reivindicada reviste nivel inventivo.

⁵ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.8.1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

4. Finalmente, deseo poner bajo su conocimiento que para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, el privilegio de patente ha sido otorgado hasta el momento por parte de 61 Oficinas de Patentes en el mundo, como se listan en la tabla del Anexo 2 al presente memorial.

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear.

5. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su examen de fondo han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y se proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

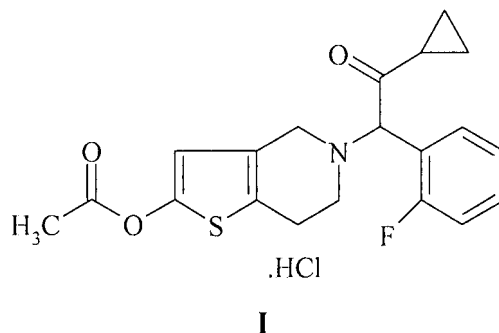
Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Anexo 1: Declaración juramentada del Dr. Steven W. Baertschi.
- Anexo 2: Lista de países donde se concedió la presente invención

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Segundo Examen de Fondo)

1. Una formulación empacada que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I:



en donde el empaque es un blíster con un gas inerte, impermeable al aire y humedad.

2. La formulación empacada de la Reivindicación 1, en donde dicho gas es nitrógeno.
3. La formulación empacada de la Reivindicación 1, en donde dicho empaque blíster es una lámina de aluminio.
4. La formulación empacada de la Reivindicación 1, en donde dicho empaque blíster es formado en frío.
5. La formulación empacada de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, que comprende un contenido de oxígeno no mayor a 5%.
6. La formulación empacada de la Reivindicación 5, que comprende un contenido de oxígeno no mayor a 2,5%.
7. La formulación empacada de la Reivindicación 6, que comprende un contenido de oxígeno no mayor a 1%.
8. Un proceso para la preparación de un artículo de manufactura de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, que comprende en empaquetamiento de una formulación sólida del compuesto de Fórmula I dentro de dicho empaque blíster.

11

In the Matter of European Patent No.

EP 1 896 019 B1

in the name of Eli Lilly and Company

and Oppositions thereto by

Apotex Inc. and Tecnimede Sociedade Técnico-Medicinal S.A.

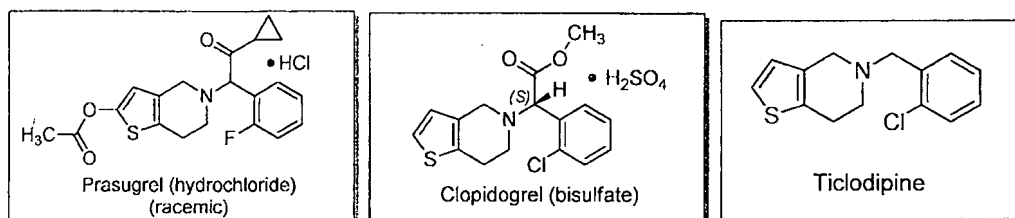
DECLARATION OF DR. STEVEN W. BAERTSCHI

1. I, Steven W. Baertschi, declare and say that:
2. I am currently a Research Fellow in Product Research and Development of Eli Lilly and Company in Indianapolis.
3. I joined Lilly in August of 1989 after completing my Ph.D. in Organic Chemistry from Vanderbilt University, Nashville, TN. During my career at Lilly, my work has primarily focused on drug degradation chemistry; stress testing / forced degradation studies, and drug photostability/photodegradation. I have published more than 30 scientific articles in refereed journals, 4 articles in non-refereed journals, 20 book chapters, and was the Editor of two editions of a book on "Pharmaceutical Stress Testing: Predicting Drug Degradation" (2005, first edition, and 2011, second edition). Most of these publications deal with drug degradation. In 2007, I was named a Fellow of the American Association of Pharmaceutical Scientists, primarily for my contributions to the field of drug degradation chemistry. I am also a founder and Editor for the "Pharmaceutical Drug Degradation Database", which has documented more than 360 drugs and 1100 respective degradation products (<http://d3.cambridgesoft.com/>). A copy of my CV is attached.
4. I directed or supervised stress degradation studies conducted on prasugrel over the course of several years. I have personal and in-depth knowledge of the degradation chemistry, *i.e.*, the pathways of degradation, the resulting degradation products, and the conditions that induce degradation, of prasugrel hydrochloride, a tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine derivative salt (hereafter referred to as "prasugrel"). Prasugrel is sold by Daiichi Sankyo and Lilly in Europe as Efient.
5. I have read and understand European Patent No. 1 896 019 B1. I also understand the patent is being challenged by several parties. Thus far, I have reviewed the papers that have been submitted as part of this challenge.
6. I have been asked to comment on the following question, as it would have been understood by one skilled in the art as of June 2005: Would a skilled person, having the knowledge and available tools as of June 2005, have been able to reliably predict *a priori* the stability of a particular compound, e.g. prasugrel, either from consideration of its structure or by comparison with the stability of known compounds with similar structures?

7. Initially, let me point out there are numerous issues the skilled person should consider when attempting to predict the stability of a compound, i.e., from a consideration of the structure alone. For instance, the skilled person must consider the impact of the many different types of potential degradation pathways that could occur, i.e. the skilled person would have to assess, based on chemical principles, which sites in the molecule might be susceptible to [acid or base-catalyzed] hydrolysis, to radical, peroxide, or transition metal catalyzed oxidation, to thermally-driven reactions such as epimerization, rearrangements, isomerization, etc, and finally to photochemical degradation. Because of complexities involved in degradation pathways, and the manner in which the different pathways can sometimes interact, it can be a difficult task for one skilled in the art to reliably predict *a priori* the overall rate of degradation of a compound and the particular degradation pathway or pathways it will follow. This is especially true for oxidative and photolytic degradation pathways, which tend to be more complex than hydrolytic pathways. Some of these differences arise from unexpected and unpredictable neighboring group effects and conformational effects within the molecule itself, while other differences have to do with the complex degradation of radicals and peroxides.

8. Thus, for all the above reasons, it is not possible for a skilled person to come to any reliable conclusions *a priori* regarding the stability of a particular compound, simply from considering the structure alone.

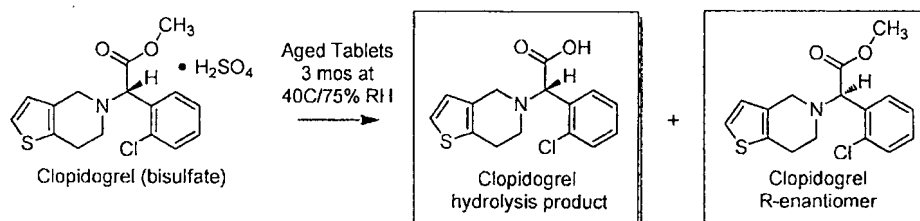
9. Turning to the question of a *a priori* prediction of a compound's stability by comparison with stability data from other known compounds having similar chemical structures, in the case of prasugrel, such compounds would be clopidogrel bisulphate (hereafter referred to as "clopidogrel") or ticlopidine, marketed as Plavix and Ticlid respectively. It is clear that the structures of all three molecules are related: all of them have a fused thieno-tetrahydropyridine ring system, where the ring nitrogen is tertiary and is connected to carbons that are also connected to aromatic ring systems (benzylic-type carbons). In the case of prasugrel and clopidogrel, one of the benzylic-type carbons is also alpha to a carbonyl. The structures are shown below.



10. The scientific literature as of June 2005 on the chemical instability and/or degradation of these two comparator compounds, to my knowledge, consisted of a single paper on clopidogrel – Gomez, Y. *et al.*, "Analysis of purity in 19 drug product tablets containing clopidogrel: 18 copies versus the original brand", *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 34:2, p. 341-348, 2004 and US 2003/0042166 (Waterman) – 'Pharmaceutical Kit for Oxygen-sensitive Drugs' which contains a reference to Ticlopidine.

11. As described by Gomez *et al.* in 2004, analysis of 19 drug product tablets after storage for 3 months at 40°C/75% relative humidity (standard accelerated stability conditions often regarded as approximately equivalent to 2 years of storage at room temperature) revealed just two main degradation products - the R-enantiomer (from racemization of the clopidogrel, which is marketed as the S-enantiomer) and a product

resulting from the hydrolysis of the methyl ester of clopidogrel to the carboxylic acid. See the figure below for an overall representation of this degradation chemistry and stability.



12. From Gomez, several conclusions in respect of the stability of clopidogrel would have been reached: clopidogrel has a small amount of chemical instability; the degradation pathway is simple and straightforward; apart from racemization, clopidogrel has only one degradation product, which is caused by hydrolytic instability; clopidogrel has no degradation products caused by oxidative instability; and clopidogrel undergoes racemization to produce the R-enantiomer.

13. From Waterman, the skilled person would have noted that ticlopidine is described as being oxygen sensitive, but the degree of sensitivity, the conditions that lead to such sensitivity, the pathways and results of degradation, and the particular site of oxygen sensitivity are not described. Furthermore, no hydrolytic sensitivity of ticlopidine is described.

14. In my opinion, if the skilled person in June 2005 had considered this information from Gomez and Waterman, they would have found it difficult to derive *a priori* conclusions about the stability of prasugrel, since the information in respect of the two molecules is not convergent. (In fact this only goes to underline the difficulty and uncertainty of attempting to predict molecular stability in the absence of empirical data). Certainly the information available in respect of clopidogrel was far more detailed in terms of the testing, analysis and results provided than that of ticlopidine and clopidogrel is closer in structure to prasugrel than ticlopidine. Thus, had the skilled person considered both references, they would have concluded that prasugrel would likely be oxidatively stable, with perhaps the potential for some susceptibility to hydrolysis (at the acetoxyl group), with a straightforward and readily assessable drug degradation pathway.

15. It turns out, however, that any such conclusion would have been wrong. Instead, prasugrel is not oxidatively stable. The degree and complexity of the oxidative drug degradation of prasugrel was unexpected and significant, as determined by internal work within Lilly.

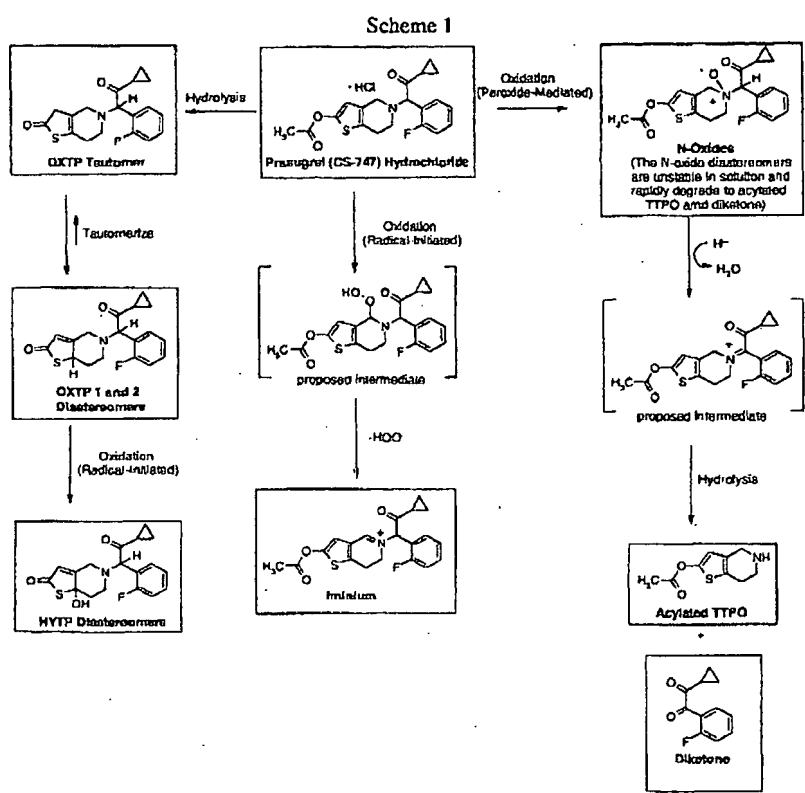
16. The true extent of the instability of prasugrel was eventually uncovered through the discovery of undetected degradation, resulting in a significant mass imbalance, *i.e.*, the amount of drug degradation products detected was significantly less than the amount of degradation of the parent drug. In other words, prasugrel was degrading in such a way that its degradation profile consisted of large amounts of degradation products that were not being detected or identified structurally. Had the skilled person moved from a theoretical assessment into a laboratory/experimental assessment of the stability of prasugrel, he would have used the standard tools available (*e.g.*, stress testing to develop a stability-indicating analytical method and accelerated stability studies at 40°C/75%RH to assess the stability). Using these analytical

NA

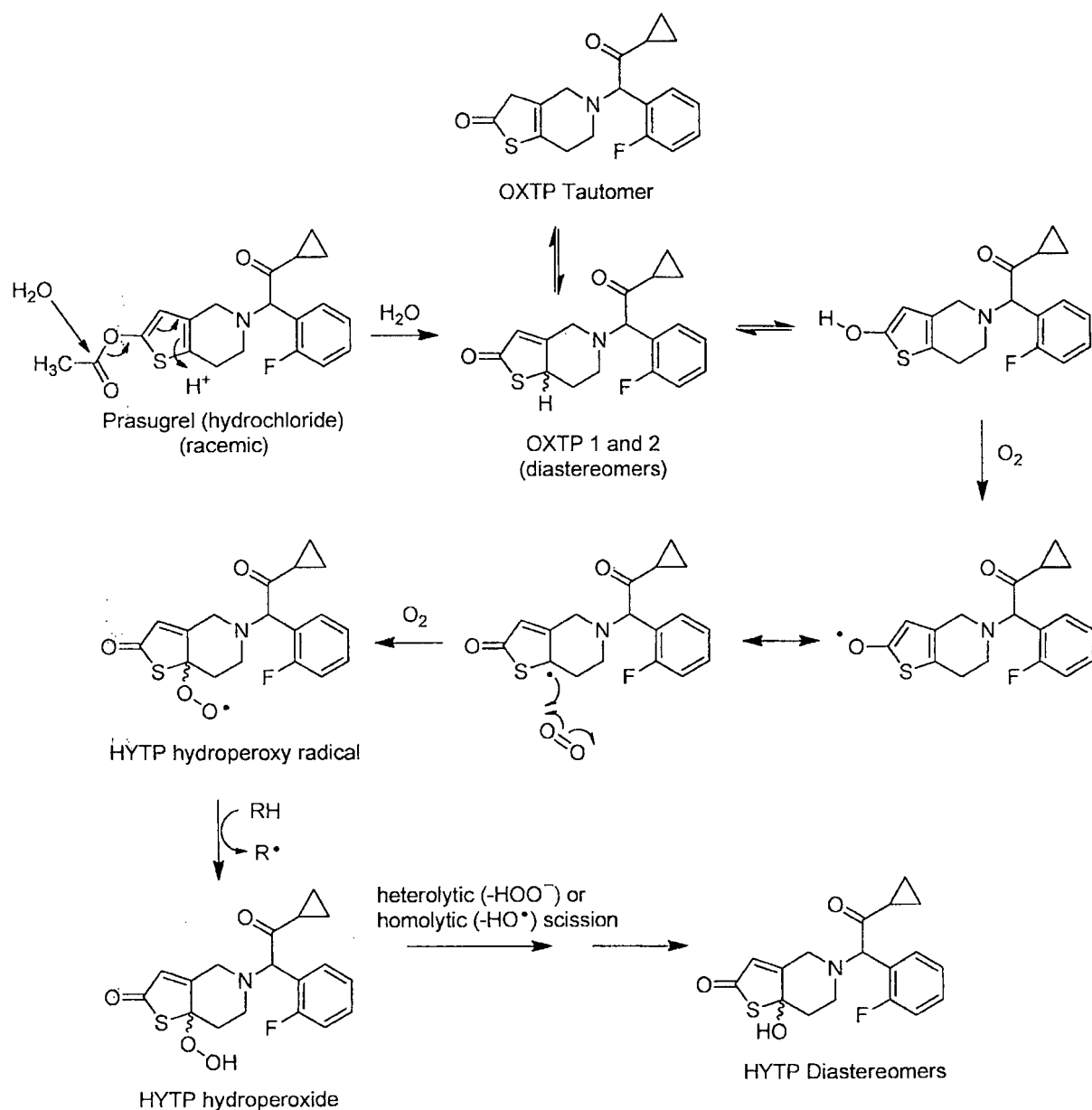
tools and methods, the skilled person would have grossly underestimated the instability of prasugrel (because of the significant mass imbalance associated with analytical measurements) and would not have identified the underlying problem (a connection between hydrolytic and oxidative pathways) because of the extreme complexity and unprecedented nature of the problem. The underestimation of the instability would result from the extreme difficulties in analytically detecting the multitude of low level degradation products, which together comprise more than 50% of the total degradation under most conditions. The multitude of low level degradation products results in a broad, slight, barely perceptible rise in the baseline of reversed-phase HPLC analyses. This was discovered as a result of extensive analytical investigations, exploring numerous possible reasons for the low mass balance. Eventually, a separate method was developed to enable the accurate detection and quantification of these products, eventually termed the Late Eluting Impurities (LEIs). Further, the LEIs were isolated (enriched) such that structural characterization efforts were enabled; characterization efforts allowed structural assignments for many of these LEIs, revealing exceedingly complex degradation chemistry. The complex degradation chemistry was shown to originate from unexpected and unprecedented dimerization reactions involving low level hydrolytic and oxidative degradation products. The skilled person would have been unable to determine that this "hidden" additional degradation was the result of a combination of hydrolysis and oxidation, and therefore would not have uncovered the extent of oxidative or hydrolytic degradation, nor that the oxidative degradation was intrinsically tied to the hydrolytic instability. In summary, the methods and tools (available to a skilled person in June 2005) used to detect degradation would have significantly underestimated the true concerns about stability, both hydrolytic and oxidative.

17. Recall, as of June 2005, prasugrel was undergoing clinical development at this time. The presence of this large amount of undetected, unidentified, and uncharacterized degradation was raised as a safety and quality concern by the US FDA, and therefore investigations to understand and to control or reduce these unknown products were initiated, which eventually led to the use of gas-inert moisture and air impervious blister packs in an effort to eliminate or reduce the root causes of the unpredicted degradation chemistry, namely molecular oxygen and water.

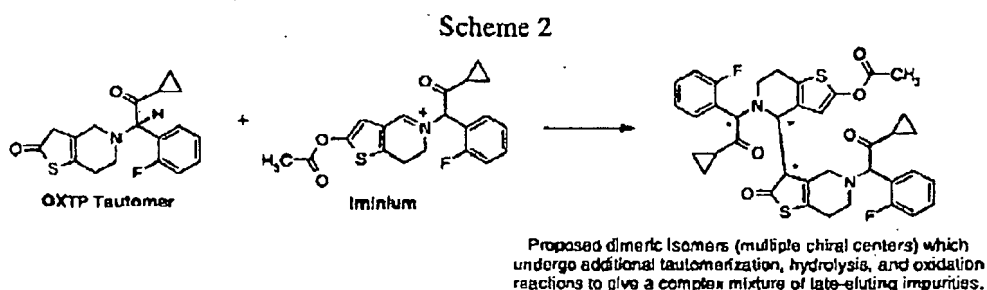
18. I mentioned earlier that prasugrel consists of an acetoxy group that the skilled person would have considered perhaps to have the potential for some susceptibility to hydrolysis (via water). It turns out that the acetoxy is, in fact, susceptible to hydrolysis, even when prasugrel is formulated in the solid state (*i.e.*, in a tablet formulation), leading to a prasugrel-specific class of by-products referred to as OXTP1 and OXTP2. For example, the degradation chemistry of prasugrel is summarized in Scheme 1 in EP 1 896 019 B1, shown below.



19. Through research by Lilly scientists (myself and others), strong evidence has been provided that the oxidative degradation of prasugrel is primarily driven by this hydrolysis of the acetoxy group on the thiophene ring, resulting in OXTP isomers 1 and 2, which are oxidatively unstable. This initial hydrolytic process introduces unexpected oxidative susceptibility, and in the presence of oxygen, results in oxidation to HYTP via a peroxy radical intermediate ("HYTP hydroperoxy radical"). This intermediate introduces radicals and peroxides into the system, and is believed to be the primary source of oxidative degradation, resulting ultimately from the initial hydrolysis reaction. Although this pathway is represented by Scheme 1 of EP 1 896 019 B1, shown above, I show it in more detail below so that the specific steps involved in the introduction of oxidative instability discussed above are clearly delineated.



20. The skilled person simply could not have predicted how oxidatively susceptible the by-products OXTP 1 and 2 actually were when exposed to oxygen, nor would the skilled person have anticipated the resulting difficulties in obtaining accurate analytical assessments of stability by measuring increases in degradation products upon aging. The result of exposure of OXTP 1 and 2 to oxygen was essentially an oxidative cascade that produced a much higher degree of degradation to a much larger number of degradation products (termed late-eluting impurities (LEIs)) than either anticipated or analytically measured. See Scheme 2 from EP 1 896 019 B1 below, which shows an example of LEI formation.



21. Unlike OXTP1 and 2, these LEIs were not characterized and the structures were unknown, and as such, both a quality and a safety concern. As shown in Table 1 in EP 1 896 019 B1, a significant portion (approx. 50% or more) of the degradation of prasugrel hydrochloride in the tablet formulation is represented by LEIs.

22. In contrast, clopidogrel does not contain the acetoxy group on the thiophene ring. The lack of this acetoxy group on clopidogrel results in clopidogrel not undergoing the analogous hydrolytic pathway involving the thiophene ring acetoxy group. As a result, oxidative degradation is not introduced into the system via hydrolysis in a manner analogous to prasugrel. Subsequently, the HYTP peroxy radical intermediate discussed above, which is believed to be a primary source of oxidative degradation introduced into the system, resulting in the complex degradation pathway for prasugrel, does not occur for clopidogrel. This dramatic difference in oxidative susceptibility between prasugrel and clopidogrel could not have been reasonably predicted *a priori*. It would have been entirely unexpected to the skilled person that the hydrolysis reaction on the left hand side of the molecule (acetoxy) would have played such an integral role in downstream oxidative degradation steps and the overall oxidative instability. Only after extensive and lengthy research in Lilly Product Research and Development was this understood. Instead, the one degradation product of clopidogrel resulting from hydrolysis is via the methyl ester moiety to a carboxylic acid which, based on my knowledge and the data (or lack thereof) in Gomez, does not introduce a propensity to oxidize. In fact, supporting this conclusion, no evidence of oxidation was observed in any of the tablets, even when more than 10% degradation was observed.

23. The solution to this problem of complex degradation with prasugrel was to limit the amount of oxygen and water. In the absence of oxygen, less LEIs would form. In the absence of water, less OXTPs would form, which means ultimately also less LEIs would form. Hence the use of an air and moisture impervious container as well as an inert gas to displace the presence of oxygen within the container was implemented.

24. A result of reducing oxygen was a decrease in LEIs and an increase in OXTP (from a backlog that results due to the stoppage of downstream LEI formation via prevention of OXTP oxidation). This degradation profile was advantageous because reducing the amount of LEIs (even at the expense of increasing the levels of the OXTPs) decreased the potential for future quality and safety concerns over the shelf-life of the product.

25. In summary, it is my opinion that the skilled person having the knowledge and tools available as of June 2005 could not have reasonably predicted the degree and complexity of chemical instability of prasugrel that resulted from the complexities of degradation chemistry associated with neighboring group effects, conformational effects, and unexpected chemistry (especially in the cases of oxidative mechanisms).

26. I declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that the scientific conclusions I have drawn are believed to be true.

And I make this solemn declaration sincerely believing the same to be true.

Declared this 14th day of March 2011

Steven W. Baertschi

DR STEVEN W. BAERTSCHI

19

ANEXO 2

País	Número de Patente
Albania	AL-P-2009-3186
Algeria	070760
Armenia	011693
Australia	2006258102
Austria	E441413
Azerbaiyán	011693
Bielorrusia	011693
Bélgica	1896019
Bosnia-Herzegovina	1896019
Bulgaria	1896019
Chile	45.995
China P.R.	ZL200680020528.9
Croacia	P20090516
Chipre	1896019
República Checa	1896019
Dinamarca	1896019
Estonia	1896019
Organización Eurasiática de Patentes	011693
Finlandia	1896019
Francia	1896019
Gran Bretaña	1896019
Consejo de Cooperación de los Estados Árabes del Golfo	GC 0001001
Alemania	602006008942.2
Grecia	1896019
Hong Kong	HKK1116422
Hungría	1896019
Islandia	1896019
Irlanda	1896019
Italia	1896019
Kazakstán	011693
Kirguistán	011693
Letonia	1896019
Liechtenstein	1896019
Lituania	1896019
Luxemburgo	1896019
Macedonia	MK/P/2009/340
México	273156
Moldavia	011693
Mónaco	1896019
Marruecos	29688
Holanda	1896019
Nueva Zelanda	564003
Nigeria	NG/C/2007/565
Polonia	1896019
Portugal	1896019
Romania	1896019
Federación Rusa	011693
Suráfrica	2007/10697
Suiza	1896019
República de Serbia	51194
Singapur	138172
Eslovenia	1896019
República Eslovaca	1896019
España	1896019
Suecia	1896019
Taiwán	1318571
Turkmenistán	011693
Túnez	20179
Turquía	TR200907662T4
Ucrania	91051
Tayikistán	011693