

1

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-128253- -00009-0000

Fecha: 2012-05-28 16:38:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 20

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

RECURSO DE REPOSICION

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante, y dentro del término legal previsto por el artículo 51 del Código Contencioso Administrativo, me permito interponer RECURSO DE REPOSICIÓN en contra de la Resolución No. 23010, notificada por edicto desfijado el 18 de mayo de 2012.

1. ANTECEDENTES

La solicitud de patente ventilada en este expediente contiene un capítulo reivindicatorio con 8 reivindicaciones que fue radicado el 20 de febrero 2012, en respuesta al segundo examen de fondo expedido por esa Superintendencia (SIC) el 25 de noviembre de 2011. Según la Resolución No. 23010, el Despacho niega la totalidad de las reivindicaciones por supuesta falta de unidad de invención, novedad y nivel inventivo.

2. OBJETO DEL RECURSO

Que se revoque la resolución recurrida, y en su lugar se conceda el privilegio de patente de invención para las reivindicaciones pendientes de la presente solicitud, o en su defecto aquellas reivindicaciones que cumplan con los requisitos de patentabilidad.

3. FUNDAMENTO DEL RECURSO



Con referencia a los argumentos presentados por la SIC para desvirtuar el nivel inventivo de la presente solicitud en la resolución aquí recurrida, respetuosamente difiero del análisis expuesto, y procedo a refutar cada uno de dichos argumentos, exponiendo las motivaciones técnicas que desvirtúan la posición de ese Despacho.

3.1 La SIC simplemente repite las objeciones elevadas en su segundo examen de fondo e insiste que la presente invención no reviste unidad de invención, novedad ni nivel inventivo.

a- La SIC insiste en que las patentes US2003134872 (D1) y US20050020554 (D4), afectan la novedad y el nivel inventivo de la presente invención. Con base en el arte previo y en una evaluación *a posteriori*, la SIC señala que la presente invención carece de unidad de invención. El Despacho 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 SIC 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 SIC 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, respecto al grupo inventivo C, la SIC señala que el proceso reclamado no es nuevo a la luz de D4, ya que en dicho documento se enseña un proceso de envasado de una forma farmacéutica sólida (tabletas) en blíster, realizando una purga previa con nitrógeno (párrafo 30), por lo que se encuentra completamente anticipada la materia que reclamada en la Reivindicación 8.

La SIC adiciona que los envases blíster son conocidos por ser formados a partir de “la modelación de una película plástica por calor alrededor de un molde profundo que configura una



bandeja plástica llenada con un producto forma farmacéutica sólida y sellada con una cubierta de revestimiento desplegable o un mecanismo de presión¹ (sic) de acuerdo con el libro Remington².

b- La SIC en la Resolución No. 23010 no se refiere a los argumentos que proporcioné en mi respuesta al segundo examen de fondo, y tampoco a la Declaración juramentada del Dr. Steven W. Baertschi, experto científico que trabajó en Eli Lilly en el desarrollo de la presente invención. Por el contrario, la SIC simplemente señala que una “formulación empacada”, tal y como se reclama en el Capítulo Reivindicatorio Modificado en mi respuesta al segundo examen de fondo, no se considera un concepto común inventivo que le otorgue unidad de invención al objeto de la presente solicitud, ya que “la tecnología aplicada a los envases y recipientes es diferente a la tecnología aplicada que se desarrolla en relación con el compuesto de fórmula I prasugrel, y ésta a su vez es diferente de la tecnología aplicada el proceso de envasado con atmósfera modificada³” (sic).

c- Es importante señalar que la SIC no argumenta la falta de nivel inventivo de la presente invención a la luz del arte previo citado. A lo sumo, la SIC se refiere al libro de texto “Remington: Farmacia”, para referirse a los envases blíster, sin argumentar cómo la persona medianamente versada en la materia a la luz de las enseñanzas de D1, D4 y el libro de texto hubiese sido guiado, con claridad y sin necesidad de experimentación, hacia las formulaciones empacadas de la presente invención, así como el proceso para su producción.

3.2. En primer lugar, me permito a continuación explicar a profundidad la materia aquí reivindicada y sus diferencias con el arte previo citado por la SIC (D1 y D4), ya que como mencioné en mi respuesta al segundo examen de fondo, aparentemente ésta no es entendida ni por la Examinadora durante el trámite administrativo, ni por la SIC en la Resolución aquí recurrida:

a- A la luz del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto en mi respuesta al segundo examen de fondo de fecha 20 de febrero de 2012, 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.

¹ Resolución No. 23010 de 2012, por edicto desfijado el 18 de mayo de 2012, página 5, líneas 15 a 19.

² Remington, Farmacia. Edición 19. Tomo 2, página 2287.

³ Resolución No. 23010 de 2012, por edicto desfijado el 18 de mayo de 2012, página 5, líneas 20 a 23.



La presente invención reclama una formulación empacada que contiene una cantidad efectiva terapéuticamente de prasugrel, en donde el empaque presenta las siguientes características:

- i) es un blíster:
- ii) contiene un gas inerte; y
- iii) es impermeable al aire y la humedad.

El objetivo de la presente invención es proporcionar un empaque para una formulación de prasugrel que evite los problemas de degradación que exhibe el prasugrel, tal y como se evidencia en los Esquemas 1 y 2 del Capítulo Descriptivo. Como mencioné en mi respuesta al segundo examen de fondo, los Esquemas 1 y 2 divulgados en el Capítulo Descriptivo de la presente solicitud, enseñan la degradación por vía oxidativa e hidrolítica del compuesto prasugrel.

A su vez, 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 (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.

Ninguno de los anteriores argumentos parecieron ser relevantes para la Examinadora durante el trámite administrativo, ni para la SIC en la Resolución aquí recurrida, puesto que ni en el segundo examen de fondo ni en la Resolución No. 23010 se hace mención sobre los mismos y mucho menos un análisis profundo.

Menos relevante resultó para la SIC la Declaración juramentada del Dr. Dr. Steven W. Baertschi, que adjunté en mi respuesta al segundo examen de fondo, la cual se adjunta nuevamente a este documento para inmediata referencia. La SIC ni siquiera analiza a información que se



proporciona en dicha declaración ya que en la Resolución aquí recurrida simplemente se resume de manera generalizada los argumentos infundados realizados en el segundo examen de fondo.

Contrario al criterio de la SIC, la declaración juramentada del Dr. Steven W. Baertschi, experto científico que ha trabajado en Eli Lilly y en el desarrollo de la presente invención, 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 a los otros, tal como lo demuestra particularmente la Tabla 1.

b- i) Aparentemente existe algo de confusión sobre la materia aquí reclamada y el preámbulo de la las reivindicaciones, que durante el trámite administrativo ha sido modificado de la siguiente forma, de acuerdo con el Capítulo Descriptivo:

- A) En las reivindicaciones originalmente presentadas el 04 de diciembre de 2007 se reclama en el preámbulo “una formulación”;
- B) En el Capítulo Reivindicatorio Modificado en mi respuesta al primer examen de fondo, de fecha 31 de agosto de 2011, se modificó el preámbulo a “un artículo de manufactura”; y
- C) En el Capítulo Reivindicatorio Modificado en mi respuesta al segundo examen de fondo, de fecha 20 de febrero de 2012, se modificó el preámbulo a “una formulación empacada”.

A pesar de lo anterior, respetuosamente considero que la Examinadora y la SIC no han logrado comprender el alcance y objetivo de la presente solicitud. 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).

Evidencia de que ni la Examinadora durante el trámite administrativo ni la SIC en su Resolución No. 23010 comprendieron completamente la invención aquí reclamada, es que en su análisis se identifican 3 invenciones. Sin embargo, en la presente solicitud no existen tales 3 invenciones no relacionadas. 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 y esencial del Capítulo Reivindicatorio Modificado radicado junto con mi respuesta de fecha 20 de febrero de 2012.

ii) De hecho, la única mención en la Resolución No. 23010 respecto a mis argumentos en respuesta al segundo examen de fondo, es que no se puede considerar la característica en el preámbulo “formulación empacada” como un concepto inventivo común que le otorgue unidad de invención al objeto de la presente solicitud, ya que la tecnología que se aplica en los envases y recipientes es diferente a la tecnología aplicada en relación con el compuesto de fórmula I, prasugrel, y es a su vez diferente a la tecnología aplicada en el proceso de envasado con atmósfera modificada.

La anterior argumentación evidencia que la SIC no ha entendido la materia aquí reclamada. Durante todo el trámite de la presente invención se ha explicado cuál es el concepto inventivo desarrollado, el cual no es sintetizar el compuesto prasugrel, y tampoco una composición farmacéutica que lo contenga junto con excipientes farmacéuticamente aceptables, por lo que citar la tecnología relacionada con el este campo de investigación no es relevante. El objeto de la presente invención, y el concepto inventivo único, es proporcionar una formulación empacada de que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de prasugrel, y cuyo empaque presenta unas características específicas reclamadas. No se entiende por qué el reclamar una “formulación empacada” no se considera un concepto inventivo común, cuando de forma clara el desarrollo de los inventores de la presente solicitud es una formulación empacada de prasugrel, en donde el empaque presenta una características específicas que evitan el problema de la degradación (oxidativa e hidrolítica) del ingrediente activo. La formulación no funciona sin el empaque, y el empaque no tiene razón de ser sin la formulación de prasugrel. Es decir, estamos ante una solución integral a un problema técnico.



c- i) En cuanto al arte previo citado, y las razones por las cuales se niega la presente invención en la Resolución No. 23010, es importante resaltar en cuanto a la novedad que, como se ha hecho en repetidas ocasiones durante el trámite administrativo de la solicitud, 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.⁴ 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.⁵

En cuanto al nivel inventivo, me permito resaltar que en la Resolución recurrida, no hay argumentación para motivar al considerando sexto de la misma.

ii) Ahora bien, D1 efectivamente divulga el compuesto clorhidrato de 2-acetoxi-5-(α -ciclopropilcarbonil-2-fluorobencil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina de fórmula I (prasugrel), y posibles formulaciones farmacéuticas del mismo. Sin embargo, y bajo los criterios de análisis de la novedad mencionados anteriormente, dicho documento no divulga, enseña o siquiera sugiere la formulación empacada de la presente invención, 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

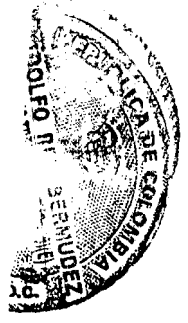
Así entonces, y como claramente lo argumenté en mi respuesta al segundo examen de fondo, la presente invención tiene novedad afrente a D1 y D4 individualmente considerados.

iii) Si bien la SIC falla en argumentar la falta de nivel inventivo de la presente invención a la luz del arte previo citado, me permito argumentar lo siguiente a favor de la misma:

El documento D1 simplemente divulga el compuesto clorhidrato de 2-acetoxi-5-(α -ciclopropilcarbonil-2-fluorobencil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina de fórmula I (prasugrel), sin embargo, allí no se encuentra mención alguna sobre sus productos de degradación. D1

⁴ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 9.4. (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

⁵ 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>)



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

Una evidencia del análisis limitado de las enseñanzas del arte previo que se ha hecho durante el trámite administrativo es el hecho que en su segundo examen de fondo, la Examinadora argumenta que a partir de D1 se “conocía los problemas de degradación del compuesto en mención⁶”, y para sustentar lo anterior se cita el párrafo [006] de dicho documento, el cual menciona 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 recrystalizados, pueden absorber agua o tomar agua para formar un hidrato. La presente invención abarca dichos hidratos” (mi traducción)

⁶ 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.



No se entiende con claridad cuáles son los argumentos de la SIC en contra del nivel inventivo de la presente invención, puesto que D1, como se lee, sólo hace referencia a la posibilidad de formar hidratos que tienen los compuestos de D1, y nada más. Es decir, los elementos que históricamente encontró la Examinadora en D1 que hacen referencia a los problemas de estabilidad del prasugrel son inexistentes, y por el contrario, hacen referencia a las excelentes propiedades de estabilidad del mismo.

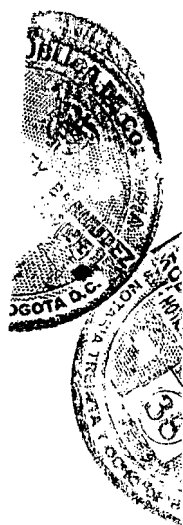
Por su parte, no es posible entender cuáles elementos de D4 podrían motivar a la persona medianamente versada en la materia a desarrollar la formulación empacada aquí reclamada, cuando dicho documento se refiere al desarrollo de formulaciones para hormonas, particularmente estrógeno. En D4 no solo no se hace mención al prasugrel, sino que no se enfocan al desarrollo de formulaciones que logren solucionar el problema de degradación que presenta dicho activo particularmente.

En conclusión, la presente invención no solo mejora un problema del compuesto prasugrel que ni siquiera había sido identificado en el arte previo más cercano, sino que proporciona una formulación empacada, que como se evidencia en la Tabla 1⁷, 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.

Los Esquemas 1 y 2, y los párrafos de D1 mostrados arriba, evidencian de forma clara que la materia aquí reclamada no pudo haber sido derivada de manera evidente 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 y/o D4, solos o en combinación, no sugieren el desarrollo del producto específicamente reclamado en la presente invención, que proporciona los resultados de estabilidad ventajosos mencionados anteriormente y en mis respuesta al primer y segundo examen de fondo, e ignorados en repetidas ocasiones durante el trámite administrativo de la presente solicitud.

En definitiva, los resultados obtenidos demuestran que la formulación empacada de prasugrel en el empaque reclamado en la presente invención alcanza los mejores resultados solucionando el

⁷ 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.



problema de estabilidad del prasugrel al minimizar la cantidad de los productos de degradación por un mayor periodo de tiempo.

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 previo⁸, la invención aquí reivindicada reviste nivel inventivo.

Si la SIC insiste en su posición de mantener su afirmación en cuanto a que las anteriores características son una derivación del estado del arte, **solicito respetuosamente se enumeren de manera expresa** los hechos incluidos en el arte previo que conducirían a una persona versada en el arte a obtener específicamente forma cristalina de la presente invención.

3.3 Adicionalmente, me permito señalar nuevamente que en relación con el concepto inventivo de la presente solicitud, el privilegio de patente ha sido otorgado por parte de **61** Oficinas de Patentes en el mundo, como se listan en la tabla del Anexo 2 del presente Recurso.

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

⁸ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.8.1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

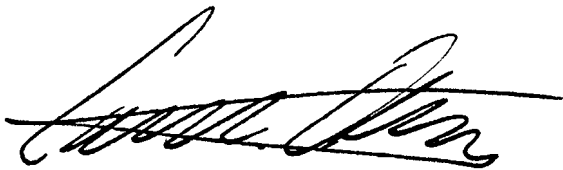
reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear.

4. Para terminar, de conformidad con lo establecido en el artículo 59 del Código Contencioso Administrativo, solicito respetuosamente que todos y cada uno de los puntos planteados en el presente recurso (en particular 3.1 y 3.2) sean resueltos de manera individual, completa y motivada, respecto de las razones de hecho, derecho y/o conveniencia que lleven a esa Superintendencia a adoptar la decisión que estime frente a la solicitud aquí formulada.

5. NOTIFICACIÓN

Recibiré notificaciones en mis oficinas ubicadas en la Carrera 5 No. 34-03, de Bogotá.

Atentamente,



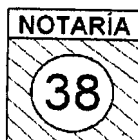
CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74295

Anexos:

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



**PRESENTACIÓN PERSONAL Y
RECONOCIMIENTO DE CONTENIDO,
FIRMA Y HUELLA**



El Notario Treinta y Ocho (38) del Círculo de Bogotá, D.C. da fe que el anterior escrito fué presentado personalmente por:

OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO

quien exhibió la: **C.C. 79782747**
y Tarjeta Profesional No. **74295**

y manifestó que la firma y huella que aparecen en el presente documento son suyas, y que acepta el contenido del mismo.

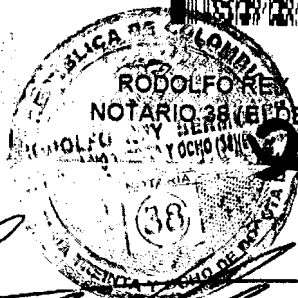
(Art. 68 Dec. 960/70 concordante con
Art 4 Dec. 1681/96)

Bogotá D.C. **28/05/2012**



A2

btbg3bfb3gdr3de3



RODOLFO REY BERMUDEZ
NOTARIO 38
CÍRCULO DE BOGOTÁ, D.C.



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 Tecnimedé Sociedade Técnico-Medicinal S.A.

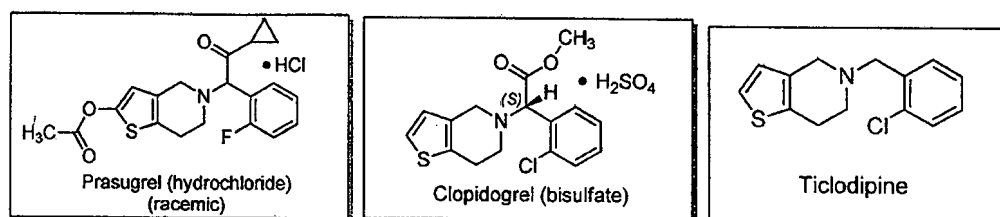
DECLARATION OF DR. STEVEN W. BAERTSCHI

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 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.

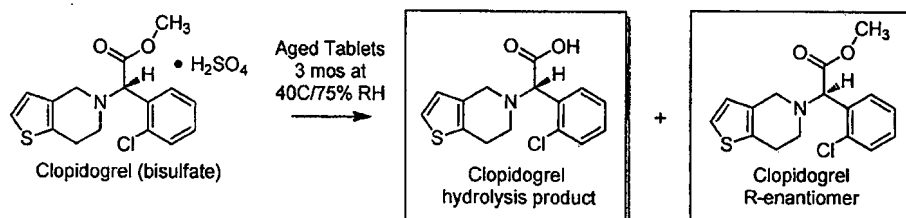


10. The scientific literature as of June 2005 on the chemical instability and/or degradation of these two comparator compounds, to my knowledge, consisted of a single paper on clopidogrel – Gomez, Y. *et al.*, "Analysis of purity in 19 drug product tablets containing clopidogrel: 18 copies versus the 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

14

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 acetoxy 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

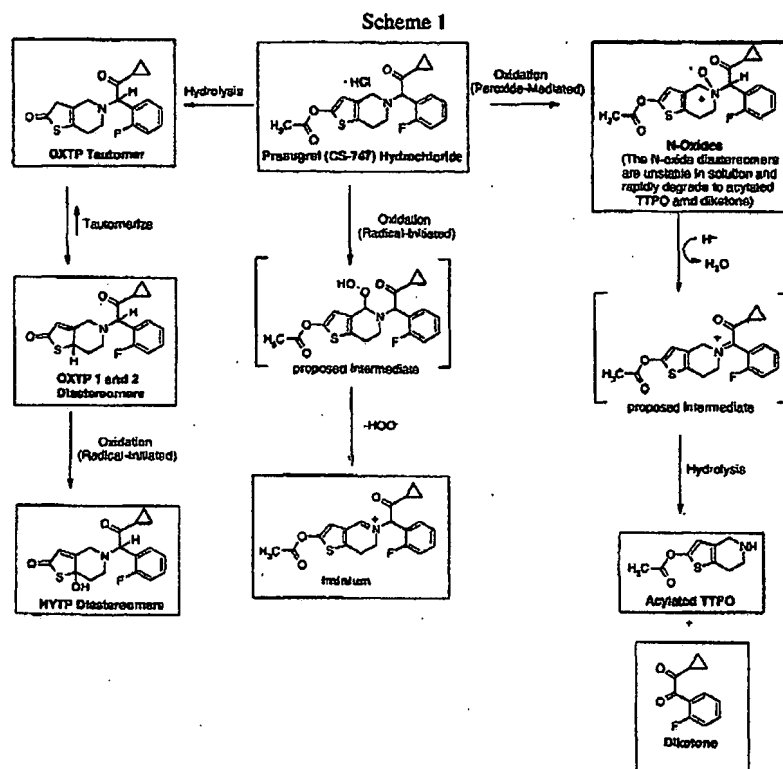
15

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.

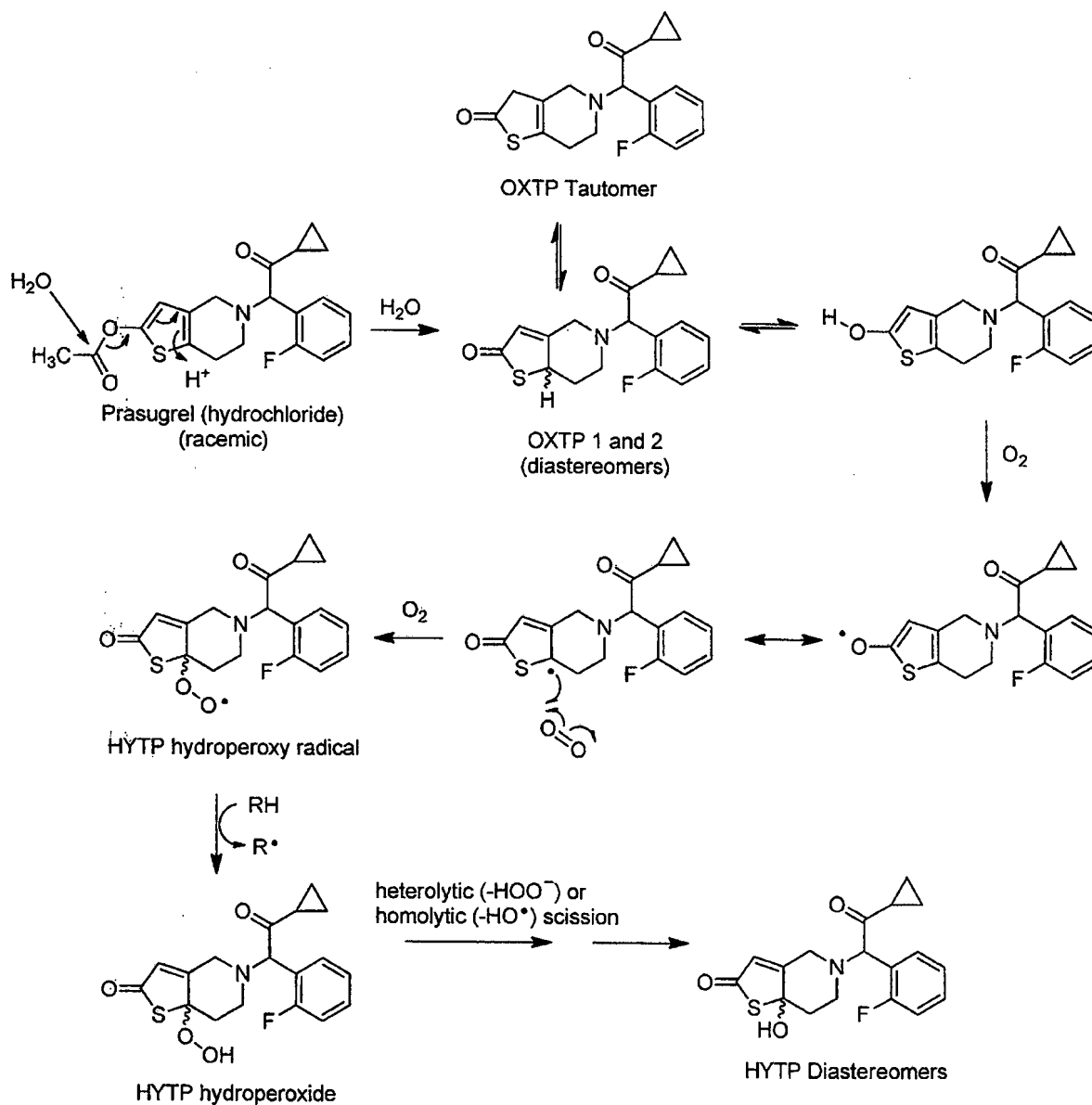
17. Recall, as of June 2005, prasugrel was undergoing clinical development at this time. The presence of this large amount of undetected, unidentified, and uncharacterized degradation was raised as a safety and quality concern by the US FDA, and therefore investigations to understand and to control or 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.

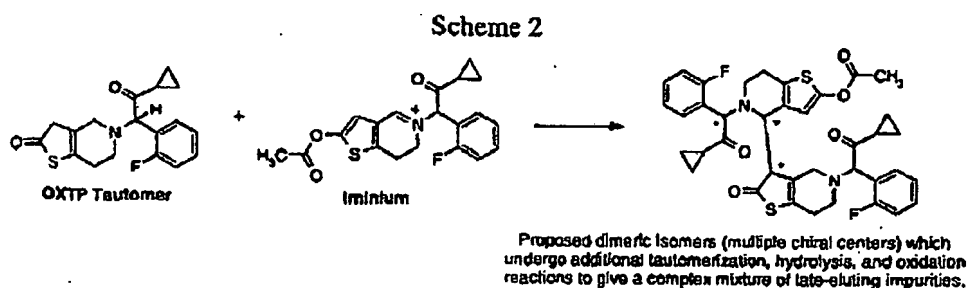
16



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 acetoxo 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 acetoxymethyl group on the thiophene ring. The lack of this acetoxymethyl group on clopidogrel results in clopidogrel not undergoing the analogous hydrolytic pathway involving the thiophene ring acetoxymethyl 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 (acetoxymethyl) 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

Steve W. Baertschi

DR STEVEN W. BAERTSCHI

70

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	I318571
Turkmenistán	011693
Túnez	20179
Turquía	TR200907662T4
Ucrania	91051
Tayikistán	011693