

**MARIN SANTACRUZ & ASOCIADOS SAS**

Doctor  
 Pablo Felipe Robledo del Castillo  
 SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
 Superintendencia de Industria y Comercio - SIC-  
 E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
  
 No. 13-159374- -00014-0000  
 Fecha: 2016-04-05 12:32:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCF  
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
 Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 8

*XB*

**COMPLEMENTO DE INFORMACIÓN A RECURSO DE REPOSICIÓN**

Referencia : Expediente No. **13-159374**  
 Asunto : SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION  
 "COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE TENECTEPLASA"  
 Solicitante : GENNOVA BIOPHARMACEUTICALS LTD.

Yo, Germán Marín Ruales, en mi calidad de apoderado de la sociedad **GENNOVA BIOPHARMACEUTICALS LTD.**, según poder que radiqué junto con la solicitud, atentamente presento un complemento de información al **RECURSO DE REPOSICIÓN** que presenté el día 11 de marzo de 2016 en contra de la Resolución No. 966 de fecha 21 de enero de 2016 con el propósito de que se revoque la mencionada Resolución.

1. Anexo declaración firmada por el Dr. Sanjay Singh, inventor de la solicitud de patente estudiada en este expediente, en donde el Dr. Singh declara hechos relacionados con la presente invención y el documento "TNKase TM Tenecteplase recombinant" publicado por la empresa Genentech, Inc. el 11 de marzo de 2010 (D1).
2. Anexo traducción al español de la declaración firmada por el Dr. Sanjay Singh.
3. Agradezco que el Señor Superintendente tenga en cuenta este documento al momento de decidir sobre el Recurso que oportunamente solicité, dado que en la declaración se encuentran hechos que demuestran que la presente solicitud de patente cumple con los requisitos de patentabilidad descritos en la Decisión 486 y en este sentido, debe proceder a revocar la Resolución No. 966 y otorgar la patente para todas sus reivindicaciones.
4. El Dr. Singh en su declaración asevera que la Tenecteplasa (TNK) (componente principal de la presente invención) es un derivado del activador de plasminógeno tisular (TPA) que ha sido modificado es decir, T103; N117; y KHRR 296-299 y está indicado para el tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico agudo (AIS). El Dr. Singh reitera que es decisivo en este asunto la dosis y el régimen de dosificación de este compuesto para que se equilibre la seguridad y la eficacia en los pacientes.



5. En la declaración, el Dr. Singh presenta una tabla en la cual se muestran los resultados de unas pruebas hechas sobre las composiciones de la invención para determinar sinergias y otros datos relativos a las mismas.

De los resultados reportados en la tabla se concluye que:

- La interacción de ingredientes de la composición de la presente invención exhibe un efecto sinérgico inesperado el cual proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico agudo;
- El método de preparación de la composición de la presente invención tiene la ventaja de producir composiciones con una pureza mejorada frente a composiciones similares y se reitera que el método de preparación de la composición de la presente invención es de fácil operación y tiene la capacidad de ser llevado a cabo a escala industrial.

6. Reitera el Dr. Singh lo que ya se había argumentado con referencia a la cantidad de Tenecteplasa requerida por la composición inventiva de la solicitud para ser administrada al paciente. Se reitera que los rangos de dosis de la presente composición son mucho menores de los que se requieren por ejemplo para la composición del documento D1.

7. Por todo lo anterior, el Dr. Singh afirma que la composición objeto de la solicitud de patente Colombia se utiliza en una dosis y un régimen de dosificación que es sorprendentemente e inesperado frente al estado de la técnica y además las composiciones de Tenecteplasa (TNK) exhiben una mayor seguridad y mejor perfil de eficacia sobre otros activadores de plasminógeno tisular.

Del Despacho,

Señor Superintendente,



GERMAN MARIN RUALES

T.P.A. No. 64239

C.C 79.155.665

marinsantacruz@marinsantacruz.com

**IN THE MATTER OF COLOMBIAN PATENT APPLICATION NUMBER 13159374**

**DECLARATION**

I, Sanjay Singh, son of Bhanu Krishna Pratap Narayan Singh, an Indian citizen, residing at 14, Atul Excellence, Wakad, Pune, do hereby solemnly affirm and declare as under –

1. That, I completed my undergraduate from Lucknow University. I did my masters from Lucknow University and received a Ph.D. in Biochemistry. I began my employment with Central Drug Research Institute, Lucknow. I have been engaged in new drug research since 1989. Since 2006, I have been working with Gennova Biopharmaceuticals Ltd., in the capacity of Chief Executive Officer.
2. That, I am one of the inventors of the invention titled "Pharmaceutical compositions of tenecteplase". I am aware of the facts of the present application; I was responsible for the development of this Invention. I headed the team that worked on this composition. I am competent to sign and swear this affidavit on behalf of the Applicant.
3. That, I understand that certain objections have been raised by the Examiner. I have been provided a copy of the office actions and the documents cited in the office action. I have been asked to examine the various comments provided by the Examiner and opine on the inventive merit of the subject application.
4. That, the present invention being the subject application is drawn to pharmaceutical composition of tenecteplase (TNK) that is safe and effective in the treatment of acute ischemic stroke compared to other compositions of TNK.
5. That, TNK is a derivative of tissue plasminogen activator (TPA) that have been modified i.e. T103; N117; and KHRR 296-299 and is indicated for treatment of Acute Ischemic Stroke (AIS). However, the dose and the dosing regimen of this particular compound is critical to balance the safety and efficacy in patients.
6. That, ingredients of the composition of present invention are tested for synergy and the data regarding the same is presented herein below at Table 1.

*Sanjay Singh*



Table 1:

| Sample Name                                                                                 | Protein Conc. (mg/ml) | Bioactivity (%) | Aggregate (%) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------|---------------|
| TPA in 55 mg/mL Arginine + 0.43 mg/mL Tween 20                                              | 5.26                  | 89.16           | 9.35          |
| TPA in 17 mg/mL Phosphoric acid + 0.43 mg/mL Tween 20                                       | 5.39                  | 59.00           | 18.12         |
| TPA in 55 mg/mL Arginine + 17 mg/mL Phosphoric acid                                         | 5.39                  | 93.32           | 1.42          |
| TPA in Arginine buffer (55 mg/mL Arginine + 17 mg/mL Phosphoric acid + 0.43 mg/mL Tween 20) | 5.39                  | 97.00           | 0.96          |
| TPA in 4X diluted arginine buffer                                                           | 3.00                  | 98.33           | 2.32          |
| TPA in 2X diluted arginine buffer                                                           | 5.46                  | 79.30           | 2.40          |
| TPA in 2X concentrated arginine buffer                                                      | 5.35                  | 97.10           | 0.99          |
| Note:- 4X concentrated Arginine buffer is not possible to make                              |                       |                 |               |

7. That, from Table 1, it may be seen very clearly that the various ingredients in the composition of present invention exhibited an unexpected synergistic effect which has been developed to provide therapeutic benefit in the treatment of Acute Ischemic Stroke. Further, the tenecteplase in the composition of the present invention is prepared by perfusion based continuous fermentation process using Chinese hamster ovary cells. Thus, from the above, it is very clear that tenecteplase composition of the present invention is a much preferred composition for the treatment of Acute Ischemic Stroke.
8. That, I opine that the amount of Tenecteplase required to be administered at dose range of 0.10-0.24 mg/kg for bodyweight in range of 60 kg to 80 kg is much less and is the most safe and effective dose of Tenecteplase. The amount of tenecteplase to be administered is calculated and the data regarding the same is presented here below at Table 2.

Table 2

| Patient weight (Kgs) | Quantity of TNK for dose of 0.10mg/kg | Quantity of TNK for dose of 0.20mg/kg | Quantity of TNK for dose of 0.24mg/kg |
|----------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| 60                   | 6 mg                                  | 12 mg                                 | 14.4 mg                               |
| 70                   | 7 mg                                  | 14 mg                                 | 16.8 mg                               |
| 80                   | 8 mg                                  | 16 mg                                 | 19.2 mg                               |

5

From Table 2, it can be clearly seen that, for a body weight ranging from 60 to 80 kg, the amount of Tenecteplase required to be administered ranges from 6 mg to 19.2 mg, which is comparatively less in comparison to the amount of Tenecteplase used in prior art document TKNase TM Tenecteplase recombinant (Genentech, Inc) which is 30 mg to 50 mg. That, based on the above table, I opine that dose of 0.10 to 0.24 mg/kg of TNK in the composition of the present invention is the most and effective dose to be administered for the treatment of acute ischemic stroke.

9. That, on comparing with aforementioned published data, it may be seen that the tenecteplase of the present invention at the said dose and dosing regimen is highly active and safe and has been disclosed for the first time in the subject application. That, based on the above, I opine that this disclosure has inventive merit.
10. That, it can be inferred from the above that the dose and the dosing regimen of the present invention is surprisingly and unexpectedly exhibits greater safety and better efficacy profile over other tissue plasminogen activators.
11. The facts stated above are true and correct and are based on records made available to me. No part of this affidavit is false and nothing is concealed therefrom.

In witness whereof I have executed this affidavit on

Date:

31<sup>st</sup> March, 2016

By:

Sanjay Singh

Dr. SANJAY SINGH





6

**EN EL CASO DE LA SOLICITUD DE PATENTE COLOMBIANA NO. 13159374**

**DECLARACIÓN**

Yo, Sanjay Singh, hijo de Bhanu Krishna Pratap Narayan Singh, y ciudadano indio, con residencia en el No. 14 de Atul Excellence, Wakad, Pune, por medio de la presente afirmo solemnemente y declaro que:

1. Que completé mis estudios de pregrado en la Universidad de Lucknow. Hice mis estudios de maestría en la Universidad de Lucknow y recibí un doctorado en Bioquímica. Comencé mi empleo con el Instituto Central de Investigación de Medicamentos, Lucknow. He estado involucrado en la investigación de nuevos medicamentos desde 1989. Desde 2006, he estado trabajando con Gennova Biopharmaceuticals Ltd., en calidad de Director Ejecutivo.
2. Que soy uno de los inventores de la invención titulada "Composiciones farmacéuticas de tenecteplasa". Soy consciente de los hechos de la presente solicitud; fui responsable del desarrollo de esta invención. Dirigí el equipo que trabajó en esta composición. Soy competente para firmar y jurar esta declaración jurada a nombre del Solicitante.
3. Que entiendo que ciertas objeciones han sido planteadas por el Examinador. Se me ha proporcionado una copia de las acciones oficiales y de los documentos citados en la acción oficial. Se me ha pedido examinar las diversas observaciones formuladas por el Examinador y opinar sobre el mérito de la invención de la solicitud en estudio.
4. Que, la presente solicitud, siendo la solicitud en estudio, se refiere a una composición farmacéutica de tenecteplasa (TNK) que es segura y eficaz en el tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico agudo en comparación con otras composiciones de TNK.
5. Que la TNK es un derivado del activador de plasminógeno tisular (TPA) que ha sido modificado es decir, T103; N117; y KHRR 296-299 y está indicado para el tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico agudo (AIS). Sin embargo, la dosis y el régimen de dosificación de este compuesto en particular es crítico para equilibrar la seguridad y la eficacia en los pacientes.
6. Que los ingredientes de la composición de la presente invención son probados para determinar sinergias y los datos relativos a la misma se presentan en este documento en la Tabla 1 a continuación.

FIRMADO ILEGIBLE  
EN LA ESQUINA INFERIOR DERECHA

Tabla 1:

| Nombre de la Muestra                                                                                           | Concentración de Proteína (mg/ml) | Bioactividad (%) | Agregado (%) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------|--------------|
| TPA en 55 mg/mL de Arginina + 0.43 mg/mL Tween 20                                                              | 5.26                              | 89.16            | 9.35         |
| TPA en 17 mg/mL de Ácido Fosfórico + 0.43 mg/mL Tween 20                                                       | 5.39                              | 59.00            | 18.12        |
| TPA en 55 mg/mL de Arginina + 17 mg/mL de Ácido Fosfórico                                                      | 5.39                              | 93.32            | 1.42         |
| TPA en solución reguladora de Arginina (55 mg/mL Arginina + 17 mg/mL de Ácido Fosfórico + 0.43 mg/mL Tween 20) | 5.39                              | 97.00            | 0.96         |
| TPA en 4X de solución reguladora de arginina diluida                                                           | 3.00                              | 98.33            | 2.32         |
| TPA in 2X solución reguladora de arginina diluida                                                              | 5.46                              | 79.30            | 2.40         |
| TPA in 2X solución reguladora de arginina concentrada                                                          | 5.35                              | 97.10            | 0.99         |
| Nota: - 4X no es posible hacer una solución reguladora de arginina concentrada                                 |                                   |                  |              |

7. Que, a partir de la Tabla 1, se puede ver muy claramente que los diversos ingredientes de la composición de la presente invención exhiben un efecto sinérgico inesperado el cual ha sido desarrollado para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico agudo. Además, la tenecteplasa en la composición de la presente invención se prepara mediante un proceso de fermentación continua basado en perfusión utilizando células de ovario de hámster chino. Por lo tanto, de lo anterior, es muy claro que la composición de tenecteplasa de la presente invención es una composición mucho más preferida para el tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico agudo.
8. Que en mi opinión, la cantidad de Tenecteplasa requerida para ser administrada en el rango de dosis de 0.10-0.24 mg/kg para un peso corporal en el rango de 60 kg a 80 kg es mucho menor y es la dosis más segura y eficaz de Tenecteplasa. La cantidad de Tenecteplasa a ser administrada es calculada y los datos relativos a la misma se presentan aquí en la Tabla 2 a continuación.

FIRMADO ILEGIBLE  
EN LA ESQUINA INFERIOR DERECHA



**Tabla 2**

| <b>Peso del Paciente (Kg)</b> | <b>Cantidad de TNK por dosis de 0.10 mg/kg</b> | <b>Cantidad de TNK por dosis de 0.20 mg/kg</b> | <b>Cantidad de TNK por dosis de 0.24 mg/kg</b> |
|-------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| 60                            | 6 mg                                           | 12 mg                                          | 14.4 mg                                        |
| 70                            | 7 mg                                           | 14 mg                                          | 16.8 mg                                        |
| 80                            | 8 mg                                           | 16 mg                                          | 19.2 mg                                        |

De la Tabla 2, se puede ver claramente que, para un peso corporal en el rango de 60 a 80 kg, la cantidad de Tenecteplasa que se requiere ser administrada está en el rango de 6 mg a 19,2 mg, la cual es comparativamente menos en comparación con la cantidad de Tenecteplasa utilizada en el documento de la técnica anterior TKNase Tenecteplasa Recombinante (Genentech, Inc), la cual es de 30 mg a 50 mg. Que, basado en la tabla anterior, opino que una dosis de 0,10 a 0,24 mg/kg de TNK en la composición de la presente invención es la dosis más eficaz a ser administrada para el tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico agudo.

9. Que, en comparación con los datos publicados mencionados anteriormente, puede verse que la tenecteplasa de la presente invención a la dosis y el régimen de administración mencionados es altamente activa y segura, y se ha divulgado por primera vez en la presente solicitud. Que, con base en lo anterior, opino que esta divulgación tiene mérito inventivo.
10. Que, de lo anterior se puede inferir que la dosis y el régimen de dosificación de la presente invención sorprendentemente e inesperadamente exhiben una mayor seguridad y mejor perfil de eficacia sobre otros activadores de plasminógeno tisular.
11. Los hechos mencionados anteriormente son verdaderos y correctos, y se basan en los registros que se pusieron a mi disposición. Ninguna parte de esta declaración jurada es falsa y nada se ha ocultado de la misma.

En testimonio de lo cual he realizado esta declaración jurada en:

Fecha: 31 de marzo de 2016

Hecha por : FIRMADO POR SANJAY SINGH

Dr. SANJAY SINGH

SELLO CIRCULAR: PUNE 411057. GENNOVA BIOPHARMACEUTICALS LTD.

\*HINJWADI\*