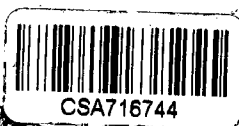


OPS. ^{ec}

Organización
Digitalización USA LLC



Q7

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

OKG P.C.T.

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

09-20350

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO : "USO DE TENECTEPLASA PARA TRATAR UN
ICTUS ISQUÉMICO AGUDO"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 38/16

71. SOLICITANTE GENENTECH, INC.

DOMICILIO SOUTH SAN FRANCISCO, ESTADO DE
CALIFORNIA, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 27 FEB. 2009

(FORMA P.10)

Genentech, No. 1/11 Ecedente
en 29-03-2004

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-020350-00000-0000

Fecha: 2009-02-27 16:48:29 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 116

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: **GENENTECH, INC.**

Dirección: 1 Dna Way, South San Francisco, California 94080, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: South San Francisco, Estado de California, Estados Unidos de América.

Lugar de Constitución: Estado de Delaware, Estados Unidos de América.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: **KUEBLER, Peter.**

Dirección: 626 28th Street, San Francisco, CA 94131

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2007/074997

Fecha: 01/08/07

Publicación Internacional No. WO 2008/027687 A3

Fecha: 06/03/08

⑥

Título (54) **“USO DE TENECTEPLASA PARA TRATAR UN ICTUS ISQUÉMICO AGUDO”**

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 38/16

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

29/08/06

(31) Número de Solicitud

60/823,868

⑨

Comprobante de Pago No. 09-8,271

Fecha: Febrero 3 de 2009

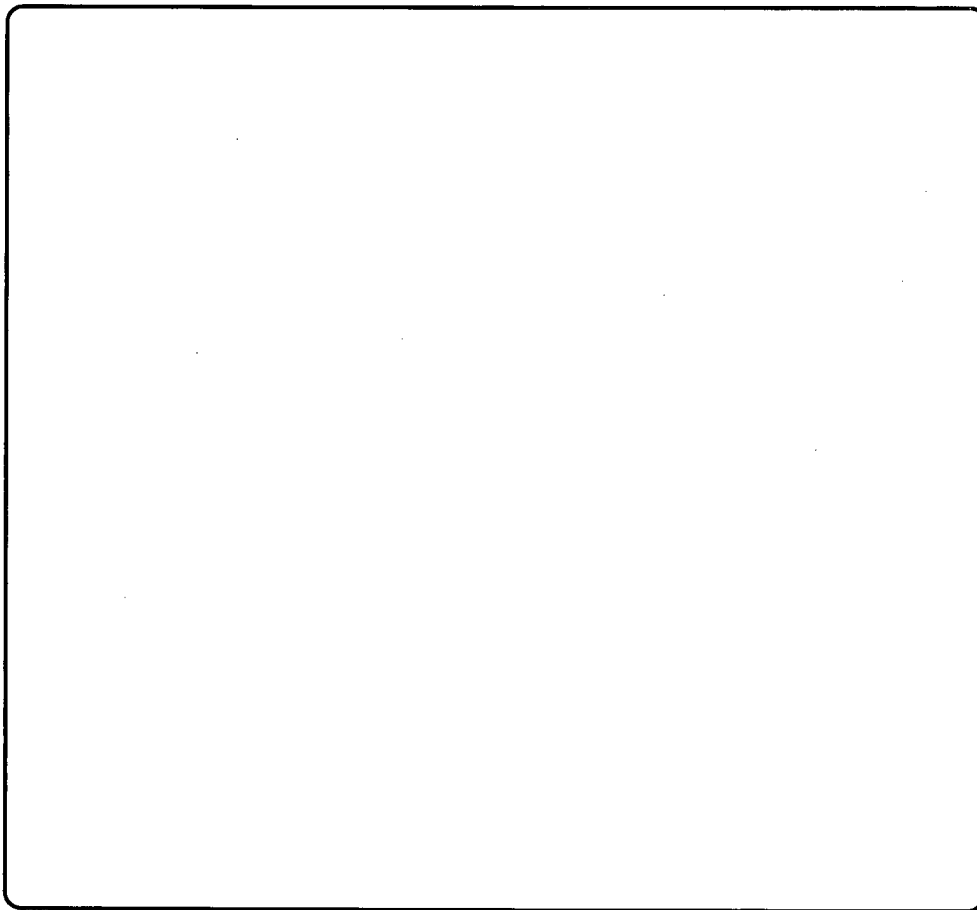
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional, Publicación, Opinión Escrita y Listado de Secuencias.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA: 

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-020350- -00000-0000

Fecha: 2009-02-27 16:48:29

Dep. 2020 NUECREACIONE

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 116

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 8,271

FECHA : FEBRERO 3 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	10530343	03/02/2009	5,640,000.00

***** CONCEPTO *****

NT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
	TOTAL :	\$ 540,000.00

RENTISTAS CONCEPTO AL RESUS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

Traducción Oficial N° 10-31-191

Traducción Oficial de un documento escrito originalmente en Inglés, el cual para identificación lleva el sello de Ilbar A. Español Español, Traductor e Intérprete Oficial, según Resolución # 0920, 1996 del Ministerio de Justicia, República de Colombia.

APOSTILLA

(Convención de la Haya Octubre 1961)

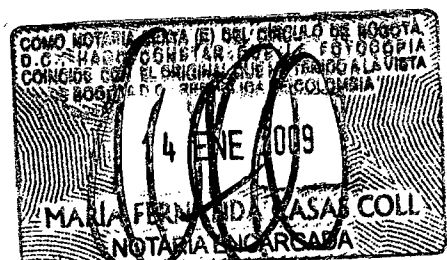
1. País: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2. El presente Documento Público ha sido firmado por: TERI LEE
3. actuando en calidad de: Notario Público, Estado de California
4. lleva el sello y estampilla de TERI LEE, Notario Público

CERTIFICADO

5. en Sacramento, California
 6. el día tres (3) de Octubre, año 2005
 7. por el Secretario Adjunto de Estado, Estado de California
 8. Número: **258054**
 9. Sello/Estampilla
 10. Firma: (Ilegible)
- Secretario de Estado

N. del T.: hay un sello dorado, seco, en relieve: "The Great Seal of the State of California"

ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 OCT 31 A 10:58
Urd
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

174484
Illegi Escond
Cuya FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTA "A" SEXTA (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. SE HA DE CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA
COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE ME TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
14 ENE 2009
MARIA FERNANDA CASALCOLL
NOTARIA ENCARGADA

CALIFORNIA RECONOCIMIENTO PARA TODO FIN

Estado de California)
) ss.
Condado de San Mateo)

El día 13 de Septiembre, año 2005, ante mi, TERI LEE, Notario Público, compareció personalmente TIMOTHY R. SCHWARTZ, a quien personalmente conozco cómo la persona cuyo nombre suscribe el documento, y quien reconoció en mi presencia haber formalizado el mismo dentro de su investidura, y que mediante su firma en el documento, la persona o entidad en cuyo nombre actuó, formalizó el documento.

En TESTIMONIO firmo y sello

Firma (ilegible)

N. del T: hay un sello: TERI LEE, Comisión N° 1514234, Notario Público, California, Condado de San Mateo.

OPCIONAL

Descripción del documento adjunto

Título o Clase de Documento: Colombia Power
Fecha: 9/13/2005
Número de páginas: 1
Firma diferente de la mencionada anteriormente: *Ninguna*

PODER DE REPRESENTACION LEGAL

Documento escrito en idioma Inglés y Español, suscrito por Genentech, Inc., con domicilio en 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080, EEUU.

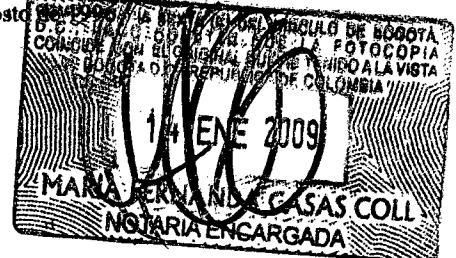
DADO Y FIRMADO EL DIA TRECE (13) DE Septiembre año 2005

Firma (ilegible)

N. del T.: Hay un sello de tinta: Timothy R. Schwartz, Ph. D.- Asesor Sección de Patentes – Genentech, Inc. –

Signatario Corporativo Autorizado.

ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interprete Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minijusticia No 0920
Agosto 2006



Traducción Oficial de un documento escrito originalmente en Inglés, el cual para identificación lleva el sello de Ibar A. Español Español, Traductor e Intérprete Oficial, según Resolución # 0920, 1996 del Ministerio de Justicia, República de Colombia.

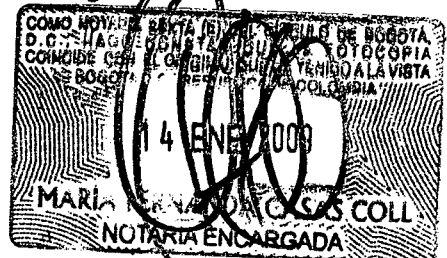
(Convención de la Haya Octubre 1961)

1. País: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2. El presente Documento Público ha sido firmado por: Harriet Smith Windsor
3. actuando en calidad de: Secretaria de Estado de Delaware
4. lleva el sello y estampilla del Despacho del Secretario de Estado

5. en Dover, Delaware
6. el día siete (7) de Octubre, año 2005
7. por el Secretario de Estado, Departamento de Estado Delaware
8. Número: **0265282**
9. Sello/Estampilla
10. Firma: (Ilegible)

N. del T.: hay un sello dorado, seco, en relieve: "Secretary's Office - Deiaware"

ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpretre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

174485

Ilba Espada
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 OCT 31 A 10:59

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

COMO NOTARIA SEXTA (E) DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA
COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTÁ D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
4 ENE 2008
MARIA FERNANDA CASABO L.
NOTARIA ENCARGADA

DELAWARE

EL PRIMER ESTADO

YO, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARIA DE ESTADO DEL ESTADO DE DELAWARE, POR EL PRESENTE CERTIFICO QUE "GENENTECH, INC." ESTA DEBIDAMENTE INCORPORADO BAJO LAS LEYES DEL ESTADO DE DELAWARE Y GOZA DE BUENA REPUTACION Y TIENE EXISTENCIA CORPORATIVA LEGAL, TAL COMO LO MUESTRAN LOS REGISTROS DE ESTE DESPACHO, EN LA FECHA DEL SIETE (7) DE OCTUBRE, AÑO 2005.

Y ADEMAS CERTIFICO QUE DICHO "GENENTECH, INC." FUE INCORPORADO EL DIA VEINTITRES (23) DE DICIEMBRE DEL AÑO 1986.

Y ADEMAS CERTIFICO QUE LOS REPORTES ANUALES HAN SIDO RADICADOS HASTA LA FECHA.

Y ADEMAS CERTIFICO QUE LOS IMPUESTOS DE FRANQUICIA HAN SIDO PAGADOS HASTA LA FECHA.

Firma (ilegible)

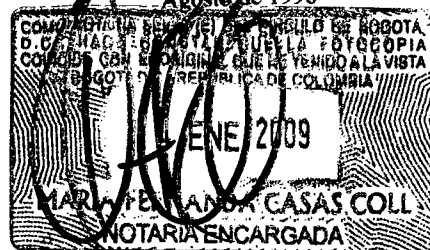
Harriet Smith Windsor, Secretaria de Estado

AUTENTICACIÓN: 4212779

FECHA 10-07-05

N. del T... Hay un sello dorado, en relieve: "Secretary's Office - Delaware"

ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996



Traducción Oficial N° 10-31-193

Traducción Oficial de un documento escrito originalmente en Inglés, el cual para identificación lleva el sello de Ilbar A. Español Español, Traductor e Intérprete Oficial, según Resolución # 0920, 1996 del Ministerio de Justicia, República de Colombia.

APOSTILLA

(Convención de la Haya Octubre 1961)

1. País: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2. El presente Documento Público ha sido firmado por: Harriet Smith Windsor
3. actuando en calidad de: Secretaria de Estado de Delaware
4. lleva el sello y estampilla del Despacho del Secretario de Estado

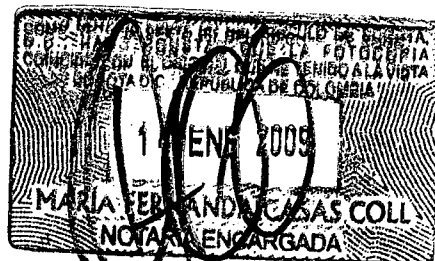
CERTIFICADO

5. en Dover, Delaware
6. el día siete (7) de Octubre, año 2005
7. por el Secretario de Estado, Departamento de Estado Delaware
8. Número: **0265283**
9. Sello/Estampilla
10. Firma: (Ilegible)

Secretario de Estado

N. del T.: hay un sello dorado, seco, en relieve: "Secretary's Office - Delaware"

ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 OCT 31 A 10:59

JEFE DE LEGACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

174487
I l l b e r e s p a n d
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIA SEXTA (E) DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ,
D.C. HACER CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA
COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTÁ D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
14 ENE 2009
MARIA FERNANDA CASASCO
NOTARIA ENCARGADA

DELAWARE
EL PRIMER ESTADO

YO, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARIA DE ESTADO DEL ESTADO DE DELAWARE, POR EL PRESENTE CERTIFICO QUE EL DOCUMENTO ADJUNTO ES UNA COPIA FIEL Y VERDADERA DEL CERTIFICADO REFORMULADO DE "GENENTECH, INC.", REGISTRADO EN ESTE DESPACHO EL DIA VEINTIDOS DE JULIO DEL AÑO 1999, A LAS 9:00 A.M.

Firma (ilegible)

Harriet Smith Windsor, Secretaria de Estado

AUTENTICACION: 4212780

FECHA: 10-07-05

N. del T. Hay un sello dorado, en relieve: "Secretary's Office – Delaware"


ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpretre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996



**CERTIFICADO DE INCORPORACIÓN
MODIFICADO Y REFORMULADO
DE GENENTECH, INC.**

Genentech, Inc. (la "**Corporación**"), una corporación organizada y existente bajo y en virtud de la Ley Corporativa General del Estado de Delaware, por el presente modifica el Certificado de Incorporación de la Corporación, qué fue registrada originalmente el 23 de diciembre, 1986 bajo el nombre "Genentech Delaware, Inc.", y posteriormente modificado.

El Certificado de Incorporación de la Corporación es por el presente reformulado y adicionalmente modificado, para leerlo en su integridad como sigue:

ARTÍCULO 1

El nombre de la Corporación es: Genentech Inc.

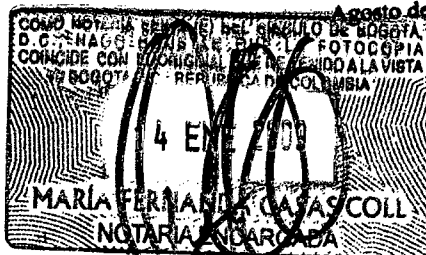
ARTÍCULO 2

La dirección del domicilio social de la Corporación en el Estado de Delaware es Corporation Service Company, 1013 Centre Road, City of Wilmington, Condado de New Castle, Delaware 19805. El nombre de su agente registrado en tal dirección es Corporation Service Company.

ARTÍCULO 3

El objetivo social de la Corporación es llevar a cabo cualquier acto o actividad lícita para la cual puedan organizarse las corporaciones bajo la Ley Corporativa General del Estado de Delaware como la misma existe o cómo pueda modificarse de ahora en adelante ("Ley de Delaware").

[Firma]
ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpretre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996



ARTICULO 4

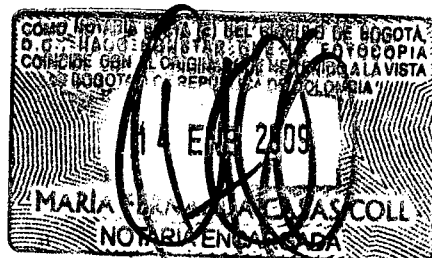
SECCION 4.01. *Capital Accionario.* (a) La Corporación está autorizada para emitir dos clases de acciones a ser denominadas respectivamente, acción preferencial y

acción ordinaria. La cantidad total de acciones que la Corporación está autorizada para emitir es de cuatrocientos millones (400.000.000) de acciones. Cien millones (100.000.000) se denominarán acciones preferenciales, valor nominal \$0.02 por acción ("**Acción Preferencial**"). Trescientos millones (300.000.000) se denominarán acciones ordinarias, valor nominal \$0.02 por acción ("**Acción Ordinaria**") La Acción Ordinaria de la Corporación, será toda de una clase.

(b) El número de acciones autorizadas de cualquier clase o clases de acciones se puede aumentar o disminuir (pero no por debajo del número de acciones de las mismas, entonces circulación) mediante el voto afirmativo de una mayoría con poder de voto de la acciones en circulación de la Corporación tituladas para votar sobre ello, independiente de las disposiciones de la Sección 242(b)(2) de Ley de Delaware.

SECCION 4.02. *Acción ordinaria.* (a) *Emisión y Consideración.* Cualquiera Acción Ordinaria de tesorería o no emitida, puede emitirse para tal consideración según puede fijarse de acuerdo con la ley aplicable periódicamente por la Junta Directiva.

ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpretre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996



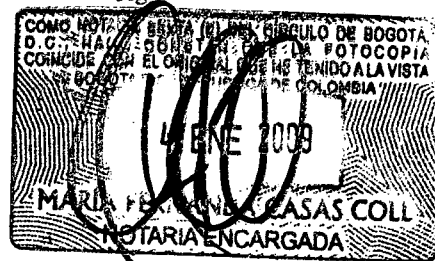
(b) *Dividendos*. Sujeto a los derechos de los titulares de las Acciones Preferenciales, los titulares de las Acciones Ordinarias tendrán derecho a recibir, cuando y cómo lo declare la Junta Directiva, de los recursos de la Corporación que por ley están disponibles para éllo, dividendos pagables o en dinero en efectivo, o en propiedades, o en acciones y los titulares de Acciones Preferenciales no tendrán derecho a participar de tales dividendos (a menos que la Junta Directiva lo disponga de otra manera mediante una resolución, estipulando la emisión de una serie de Acciones Preferenciales).

SECCION 4.03. *Acciones Preferenciales*

(a) Series y Límites de Variaciones entre las Series. Cualquier acción de tesorería o no emitida de Acciones Preferenciales puede emitirse periódicamente en una o más series para tal consideración, según puede fijarse periódicamente por la Junta Directiva. Antes de la emisión de alguna serie particular de Acciones Preferenciales, se debe registrar un certificado ante la Secretaría de Estado de Delaware manifestando la designación, derechos, privilegios, restricciones, y condiciones a ser adjuntas a las Acciones Preferenciales de tal serie y cualesquiera otros asuntos que sean requeridos, y la Junta Directiva fijará y determinará; y por la presente está expresamente facultada para fijar y determinar, en la manera prevista por la ley, los pormenores de las acciones de tal serie (en tanto que no sean inconsistente con las disposiciones de este Artículo 4 aplicables a todas las series de Acciones Preferenciales), incluido, pero no limitado a lo siguiente:

(i) la designación característica de tal serie y el número de acciones que constituirán la misma, cuya cantidad puede aumentarse (excepto cuando la Junta Directiva lo disponga de otra manera en la creación de la serie).

LEBA DE LA ESPAÑA O ESPAÑOL
Traductor e Interprete Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996



disminuirse (pero no por debajo del número de acciones de las mismas entonces circulantes) periódicamente mediante acción similar de la Junta Directiva.

(ii) la tasa anual de dividendos pagables sobre acciones de tal serie, las condiciones sobre las cuales tales dividendos serán pagables y la fecha desde cuando los dividendos serán acumulativos; en tal evento la Junta Directiva determinará qué dividendos serán acumulativos;

(iii) si tal serie tendrá derecho a voto, además de los derechos de votación proporcionados por la ley, y si es así, las condiciones de tales derechos a voto;

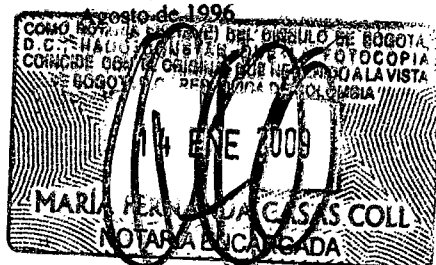
(iv) si tal serie tendrá privilegios de conversión y, en ese caso, los términos y condiciones de tal conversión, incluido, pero no limitado a, disposiciones para el ajuste de la tasa de conversión en tales eventos y en tal manera cómo lo determinará la Junta directiva;

(v) si o no, las acciones de tal serie serán redimibles y, en ese caso, los términos y condiciones de tal redención, incluso la fecha o fechas en o después de que ellas sean redimibles, y la cantidad pagable por acción en caso de redención, cuya cantidad puede variar bajo condiciones diferentes y en fechas diferentes de redención;

(vi) si tal serie tendrá un fondo de amortización para la redención o compra de acciones de esa serie y, en ese caso, las condiciones y cantidad de tal fondo de amortización;

(vii) los derechos de las acciones de tal serie en caso de liquidación voluntaria o involuntaria, disolución o liquidación de la Corporación, y los derechos de prioridad relativos, si los hay, de pago de acciones de esa serie; y

ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920



(viii) cualesquiera otros derechos relacionados preferencias y limitaciones de tal serie.

ARTÍCULO 5

SECCIÓN 5.01. *Modificación de los Estatutos por los Directores.* (a.) En apoyo y no en limitación a los poderes conferidos por el estatuto, la Junta Directiva está autorizada expresamente para formular, modificar, corregir, derogar, y rescindir los estatutos de la Corporación, sujeto a las Secciones 5.01(b) y 5.01(c) del presente.

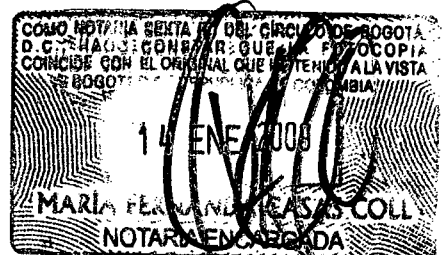
(b) Las secciones 2.02, 3.02, 3.03(a), 3.03(b), 3.04, 3.05, 3.14, y 5.06, de los estatutos sólo pueden ser modificados, corregidos, derogados, o rescindidos mediante el voto afirmativo de los titulares de capital accionario facultados para votar sobre ello y que representen más del 60% de las acciones tituladas para votación sobre las mismas.

(c) Las secciones 3.03(c) y 3.15 de los estatutos sólo pueden modificarse, corregirse, derogarse, o rescindirse, mediante el voto afirmativo de los titulares de capital accionario titulados para votar sobre ello, y que representen más del 90% de las acciones tituladas para votación sobre las mismas.

SECCIÓN 5.02. *Modificación del Certificado de Incorporación.* La sección 5.01

(b) de este Certificado de Incorporación sólo puede modificarse, corregirse, derogarse, o rescindirse, mediante el voto afirmativo de los titulares de capital accionario facultado para Votar sobre ella, que representen más del 60% de

[Firma]
ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpretador Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996



las acciones tituladas para ser votado sobre ello. La sección 5.01 (c) y los Artículos 8 y 9 de este Certificado de Incorporación sólo pueden modificarse, corregirse, derogarse, o rescindirse mediante el voto afirmativo de los titulares de capital accionario facultado para votar sobre ello, que representen más del 90% de las acciones tituladas para ser votado sobre ello.

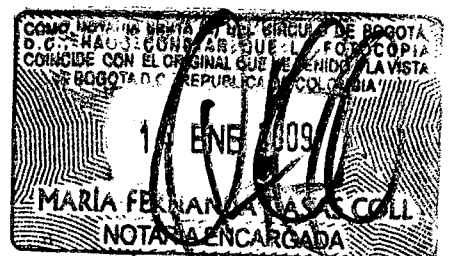
ARTÍCULO 6

SECCIÓN 6.01 - *Elección de Directores por los Titulares de Acciones Preferenciales.*

Durante cualquier período cuando los titulares de alguna Acción Preferencial o una o más series de las mismas, votando como una clase, sean titulados para elegir un número específico de directores, por razón de dividendos vencidos u otras disposiciones otorgándoles el derecho para hacerlo, entonces y durante ese periodo de tiempo mientras continúe el derecho (i) el entonces autorizado número de directores se aumentará por tal número especificado de directores, y los titulares de tales Acciones Preferenciales o tal serie de las mismas, votando como una clase, se facultarán para elegir a los directores adicionales previstos, de conformidad con las disposiciones de tal Acción Preferencial o serie; (ii) cada director adicional desempeñará el cargo durante tal término y tendrá tales poderes de votación como sea expresado en las disposiciones relacionadas con las Acciones Preferenciales o serie; y (iii) cuando los titulares de alguna Acción Preferencial o serie de las mismas son despojados de tales derechos para elegir un número específico de directores, votando como una clase, conforme a las disposiciones de tal Acción Preferencial o serie, los periodos del cargo de todos los directores elegidos por los titulares de Acciones Preferenciales o serie, votando como una clase conforme a tales

[Firma manuscrita]

ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996



disposiciones, o eligieron llenar alguna vacante resultante de la muerte, dimisión o remoción de directores elegidos por los titulares de Acciones Preferenciales o serie, terminará inmediatamente y el número autorizado de directores por consiguiente, se reducirá.

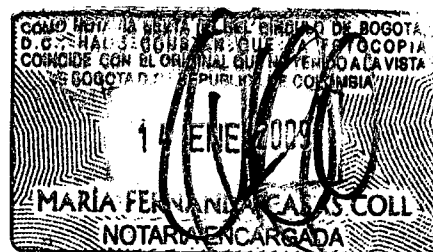
SECCIÓN 6.02. *Papeletas de votación.* Las elecciones de directores en una asamblea anual o especial no necesitan ser mediante papeletas escritas, a menos que los estatutos de la Corporación lo dispongan de otra manera.

SECCIÓN 6.03. *Eliminación de Cierta obligación Personal de los Directores.* (a.)

Un director de la Corporación no será responsable ante la Corporación o ante sus accionistas por los daños y perjuicios por contravención de deberes fiduciarios monetarios como director, hasta el punto máximo permitido por la Ley de Delaware.

(b) Cada persona (y los herederos, ejecutores o administradores de tal persona) quién era o es una parte o es amenazada ser hecha una parte a, o está involucrada en alguna amenaza, pendiente o a cumplirse, de acción, demanda o procedimiento, sea civil, penal, administrativo o investigativo, por causa del hecho que tal persona es o fue un director de la Corporación, o es o estuvo desempeñando un cargo a petición de la Corporación como un director de otra corporación, sociedad, empresa conjunta, fideicomiso u otra empresa, será indemnizada y será exonerada de responsabilidad por la Corporación, hasta el punto máximo permitido por la Ley de Delaware - El derecho a indemnización conferida en esta Sección 6.03 también incluirá el derecho a ser pagado por la Corporación por los gastos incurridos en relación con cualquiera de tales

[Firma]
ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpreté Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996



procedimientos, anticipadamente a la disposición final, hasta el máximo punto autorizado por la Ley de Delaware. El derecho a indemnización conferida en esta Sección 6.03 será un derecho contractual.

(c) La Corporación puede, mediante la acción de su Junta Directiva, proporcionar la indemnización a tales funcionarios, empleados y agentes de la Corporación hasta el alcance y hasta tal efecto como lo determine la Junta Directiva que sea apropiado y autorizado por la Ley de Delaware.

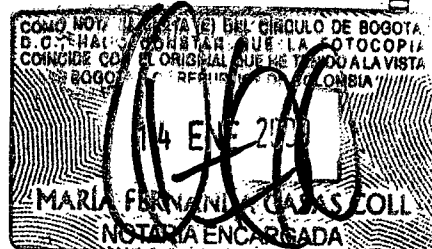
(d) La Corporación tendrá la facultad para adquirir y mantener seguros en nombre de cualquier persona que es o fue director, funcionario, empleado o agente, de la Corporación o es o estuvo desempeñando un cargo a petición de la Corporación como director, funcionario, empleado o agente, de otra corporación, sociedad, empresa conjunta, fiduciaria u otra empresa; contra cualquier gasto, obligación o pérdida, incurrida por tal persona en cualquier capacidad o surgida de su status como tal, la Corporación tuviera o no la facultad para indemnizarlo contra tal obligación bajo la Ley de Delaware.

(e) Los derechos y autoridad conferidos en esta Sección 6.03 no serán excluyentes de cualquier otro derecho el cual cualquier persona de otra manera pudiera tener o adquirir de ahora en adelante.

(f) Ni la modificación, corrección, derogación o rescisión, de esta Sección 6.03, ni la adopción de cualquier provisión de este Certificado de Incorporación o los Estatutos de la Corporación, tampoco, al alcance máximo permitido por la Ley de Delaware, cualquier modificación legal, eliminará o reducirá el efecto de esta Sección 6.03 con respecto de cualesquier actos u omisiones que ocurran antes de tal modificación, corrección, derogación, rescisión, adopción o modificación.

[Handwritten signature]

ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interprete Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996



ARTÍCULO 7

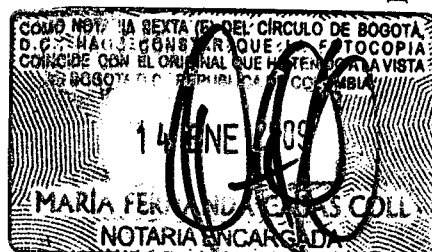
SECCION 7.01. *Sección 203 de Ley de Delaware.* La Corporación por el presente, elige no ser regida por la Sección 203 de Ley de Delaware.

ARTÍCULO 8

SECCIÓN 8.01. *Relación con Roche.* En anticipación a que la Corporación deje de ser una subsidiaria totalmente propiedad de Roche Holdings, Inc., pero que Roche (como se definió en la Sección 8.05) siga siendo accionista de la Corporación, y en anticipación a que la Corporación (como se definió en la sección 8.05) y Roche puedan involucrarse en similares o en las mismas actividades o líneas comerciales y tengan interés en las mismas áreas de oportunidades corporativas, y en reconocimiento de (i) los beneficios a ser derivados por la Corporación a través de sus continuas relaciones contractuales, corporativas y comerciales con Roche (incluyendo el servicio de funcionarios y directores de Roche como directores de la Corporación) y (ii) las dificultades inherentes a cualquier director quien desea y se esfuerza plenamente para satisfacer tales obligaciones fiduciarias del director, en la determinar el alcance total de tales obligaciones en una situación particular, las disposiciones de este Artículo 8 son expresadas para regular, definir y guiar la conducta de ciertos negocios de la Corporación por cuanto ellos pueden involucrar a Roche y a sus funcionarios y directores, y las facultades, derechos obligaciones y responsabilidades de la Corporación y sus funcionarios, directores y accionistas en conexión con las mismas.

SECCIÓN 8.02. *Actividades Comerciales Similares.* Excepto que Roche Holdings, Inc - pueda de otro modo aceptar por escrito.

[Firma]
ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpretre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minijusticia No. 0920
Agosto de 1996



(a) Roche no tendrá una obligación de abstenerse, de comprometerse directa o indirectamente, en las mismas o similares actividades comerciales o líneas comerciales como la Corporación, y

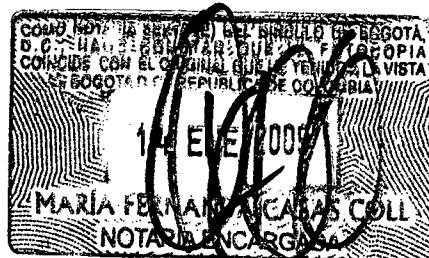
(b) ni Roche ni ningún funcionario o director del mismo serán responsables ante la Corporación o ante sus accionistas por la trasgresión de cualquier deber fiduciario por causa de cualquiera de tales actividad de Roche o de la participación en ello de tal persona.

En caso que Roche tenga conocimiento de una transacción potencial o materia que pueda ser una oportunidad corporativa para Roche y la Corporación;

Roche no tendrá el deber de comunicar u ofrecer tal oportunidad corporativa a la Corporación y no será responsable ante la Corporación o ante sus accionistas por la trasgresión de cualquier deber fiduciario como accionista de la Corporación o persona controladora de un accionista por el hecho que Roche prosiga o adquiera tal oportunidad corporativa para sí misma, dirija tal oportunidad corporativa a otra persona o entidad o no comunique la información referente, o no ofrezca tal oportunidad corporativa a la Corporación.

SECCIÓN 8.03. *Oportunidades Corporativas.* En caso que un director, funcionario o empleado de la Corporación que también es director, funcionario o empleado de Roche, tenga conocimiento de una transacción potencial o material que pueda ser una oportunidad corporativa para la Corporación y Roche (si tal transacción potencial o material es propuesta por un tercero o es concebida por tal director, funcionario o empleado de la Corporación), tal director, funcionario o empleado tendrá el privilegio de ofrecer tal oportunidad corporativa a la Corporación o a Roche, según tal director, funcionario o

ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpretre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

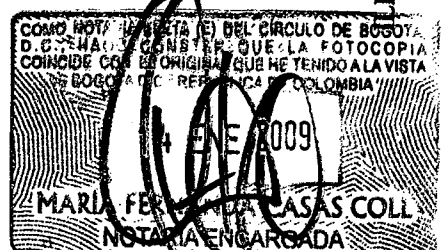


empleado, lo juzgue apropiado bajo las circunstancias y a su entera discreción; y ningún director, funcionario o empleado, será responsable ante la Corporación o ante sus Accionistas por la infracción de cualquier deber fiduciario o deber de lealtad o falta de actuar en (o no opuesto a) los mejores intereses de la Corporación o la derivación de cualquier beneficio personal impropio por causa del hecho que (i) tal director, funcionario o empleado, ofreció tal oportunidad corporativa a Roche (en lugar de la Corporación) o no comunicó la información referente a tal oportunidad corporativa a la Corporación o (ii) Roche prosigue o adquiere tal oportunidad corporativa para sí mismo o dirige tal oportunidad corporativa a otra persona o no comunica la información referente a tal oportunidad corporativa a la Corporación.

SECCIÓN 8.04. *Consentimiento Implícito de los Accionistas.* Cualquier persona o entidad comprando o adquiriendo algún interés en cualquier acción del capital accionario de la Corporación será considerada que ha tenido aviso de y ha consentido a las disposiciones de este Artículo 8.

SECCIÓN 8.05. *Definiciones.* Para los propósitos de este Artículo 8 y Artículo 9 solamente, (i) el término "**Corporación**" significará la Corporación y todas las corporaciones, sociedades, empresas conjuntas, asociaciones y otras entidades en las cuales la Corporación posea beneficiosamente (directa o indirectamente) cincuenta por ciento o más de las acciones votantes en circulación, poder de voto o intereses de votación similares, y (ii) el término "**Roche**" significará Roche Holdings, Inc. y todas las corporaciones, sociedades, empresas conjuntas, asociaciones y otras entidades (diferentes de la

BARBARA A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpretre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996



Corporación, definida de acuerdo con la cláusula (i) de esta Sección 8.05) que son las "**afiliadas**" (como se definió en la Norma 12b-2 bajo las Leyes de la Bolsa de Valores (Securities Exchange) de 1934, (según enmienda) de Roche Holdings. Inc.

SECCIÓN 8.06. *Terminación: Efecto Vinculante.* No obstante algo al contrario en este Certificado de Incorporación, las disposiciones anteriores de este Artículo 8 expirarán en la fecha cuando Roche deje de poseer Acciones Ordinarias que representen por lo menos el 5% del número de acciones circulantes de Acciones Ordinarias de la Corporación y ninguna persona que siendo director o funcionario de la Corporación, sea también director o funcionario de Roche. Tampoco tal expiración, ni la modificación, corrección, cambio o derogación, de cualquier provisión de este Artículo 8, tampoco la adopción de cualquier provisión de este Certificado de Incorporación Enmendado y Reformulado, inconsistente con cualquier provisión de este Artículo 8, eliminará o reducirá el efecto de este Artículo 8 con respecto de cualquier asunto que ocurra o cualquier causa de acción, demanda o reivindicación que, pero para este Artículo 8, se acumulara o surgiera, antes de tal expiración, modificación, corrección, revocación o adopción.

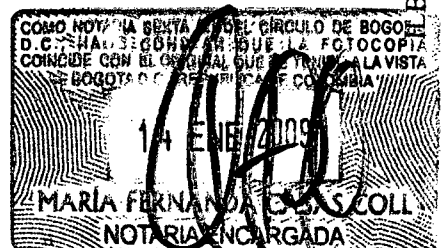
SECCIÓN 8.07. *Artículo 9.* Las disposiciones de este Artículo 8 son adiciones a las disposiciones del Artículo 9.

ARTÍCULO 9

SECCIÓN 9.01. *Acuerdos no Invalidados.* Ningún contrato, acuerdo, arreglo o transacción (o cualquier corrección, modificación o terminación de ellos) entre

[Handwritten signature]

BARA. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interprete Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996



la Corporación y Roche será inválido, nulo o anulable, solamente por la razón que Roche es una de las partes de ellos o solamente porque algunos directores o funcionarios de la Corporación quienes están afiliados con Roche, están presentes en o participan en la asamblea de la Junta Directiva o comité de los mismos, lo cual autoriza el contrato, acuerdo, arreglo, transacción, corrección, modificación o terminación, o solamente porque su o sus votos se cuentan para tal propósito; pero tal contrato, acuerdo, arreglo o transacción (o cualquier corrección, modificación o terminación de los mismos) se regirá por las disposiciones de estos Estatutos de la Corporación Modificados y Reformulados, los Estatutos de la Corporación, la Ley de Delaware y alguna otra ley aplicable. Para los propósitos de este Artículo 9, las expresiones la "Corporación" y "Roche" tienen los significados manifestados en la Sección 8.05.

SECCIÓN 9.02. *Quórum*. Los Directores de la Corporación que también son directores o funcionarios de Roche pueden ser contabilizados en la determinación de la presencia de un quórum en una asamblea de la Junta Directiva o de un comité que autoriza o aprueba algún contrato, acuerdo, arreglo o transacción (o corrección, modificación o terminación del mismo). Las Acciones Circulantes Ordinarias poseídas por Roche pueden contabilizarse para la determinación de la presencia de un quórum en una asamblea de accionistas que autoriza o aprueba cualquier contrato, acuerdo, arreglo o transacción (o corrección, modificación o terminación del mismo).



ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpretre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996



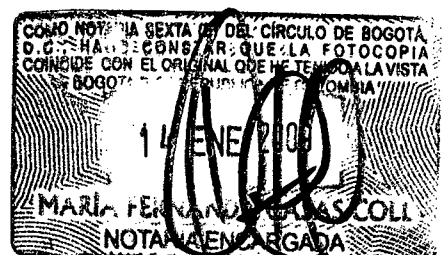
SECCIÓN 9.03 - *Ninguna Responsabilidad Por Actividades de Buena Fe.* Roche ni cualquier funcionario o director será responsable ante la Corporación o ante los accionistas para la infracción de cualquier deber fiduciario o deber de lealtad o falta para actuar en (o no opuesto a) los mejores intereses de la Corporación o la derivación de cualquier beneficio personal impropio por el hecho de que Roche o algún funcionario o director del mismo, emprende cualquier acción o ejerce algunos derechos o entrega o retiene de buena fe cualquier aprobación en relación con cualquier acuerdo o contrato entre Roche y la Corporación. Ningún voto sufragado u otra acción tomada por alguna persona que es director, funcionario u otro representante de Roche, cuyo voto es sufragado o tal persona emprende una acción en su capacidad como director de esta Corporación, constituirá una acción de o el ejercicio de un derecho por o un consentimiento de Roche para los efectos de algún acuerdo o contrato.

SECCIÓN 9.04. *Consentimiento Implícito de los Accionistas.* Cualquier persona o entidad comprando o adquiriendo algún interés en cualquier acción del capital accionario de la Corporación será considerada que ha tenido aviso de y ha consentido a las disposiciones de este Artículo 9.

SECCIÓN 9.05 - *Contratos Protegidos.* Para los propósitos de este Artículo 9, cualquier contrato, acuerdo, arreglo o transacción con la Corporación o con cualquier corporación, sociedad, empresa conjunta, asociación u otra entidad en la cual la Corporación posea beneficios (directa o indirectamente) del cincuenta por ciento o más de la acciones votantes en circulación, poder de

[Firma]

ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpretre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996



voto o intereses de votación similares, se juzgará ser un contrato, acuerdo, arreglo o transacción con la Corporación.

SECCIÓN 9.06. *Efecto Vinculante.* Ni la modificación, corrección, cambio o derogación de cualquier provisión de este Artículo 9, tampoco la adopción de cualquier provisión inconsistente con cualquier provisión de este Artículo 9, eliminará o reducirá el efecto de este Artículo 9 con respecto de cualquier asunto que ocurra o cualquier causa de acción, demanda o reivindicación que, pero para este Artículo 9, se acumulara o surgiera, antes de tal alteración, modificación, cambio, revocación o adopción.

SECCIÓN 9.07. *Artículo 8.* Las disposiciones de este Artículo 9 son en adición a las disposiciones del Artículo 8.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, este Certificado de Incorporación Modificado y Reformulado, habiendo sido debidamente adoptado de acuerdo con las Secciones 242 y 245 de la Ley Corporativa General del Estado de Delaware y por el consentimiento escrito del único accionista de la Corporación de acuerdo con la Sección 228 de la Ley Corporativa General del Estado de Delaware, ha sido otorgado este día veintidós (22) de Julio, 1999.

GENENTECH, INC.

Por: /s/ Stephen G. Juelsgaard
Nombre: Stephen G. Juelsgaard
Título; Vicepresidente Senior.
Asesor General y Secretario.



ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interprete Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996



Traducción Oficial N° 10-31-194

Traducción Oficial de un documento escrito originalmente en Inglés, el cual para identificación lleva el sello de Ilbar A. Español Español, Traductor e Intérprete Oficial, según Resolución # 0920, 1996 del Ministerio de Justicia, República de Colombia.

APOSTILLA

(Convención de la Haya Octubre 1961)

1. País: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2. El presente Documento Público ha sido firmado por: Harriet Smith Windsor
3. actuando en calidad de: Secretaria de Estado de Delaware
4. lleva el sello y estampilla del Despacho del Secretario de Estado

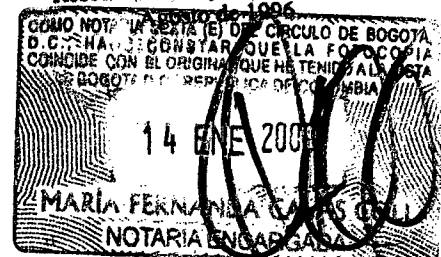
CERTIFICADO

5. en Dover, Delaware
6. el día siete (7) de Octubre, año 2005
7. por el Secretario de Estado, Departamento de Estado Delaware
8. Número: 0265284
9. Sello/Estampilla
10. Firma: (Ilegible)

Secretario de Estado

N. del T.: hay un sello dorado, seco, en relieve: "Secretary's Office - Delaware"

ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Bogotá, D.C., 10 de Agosto de 1996



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

174488
Tobar Espinola
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 OCT 31 A 10:59

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

COMO NOTARIA BERTA IN DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HA O CONSTATADO QUE LA FOTOCOPIA
COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
14 ENE 2009
MARIA FERNANDA CASASOLA
NOTARIA ENCARGADA

DELAWARE

EL PRIMER ESTADO

YO, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARIA DE ESTADO DEL ESTADO DE DELAWARE, POR EL PRESENTE CERTIFICO QUE EL DOCUMENTO ADJUNTO ES UNA COPIA FIEL Y VERDADERA DEL CERTIFICADO DE MODIFICACION DE "GENENTECH, INC.", REGISTRADO EN ESTE DESPACHO EL DIA QUINCE (15) DE MAYO DEL AÑO 2000, A LAS 5:00 P.M.

Firma (ilegible)

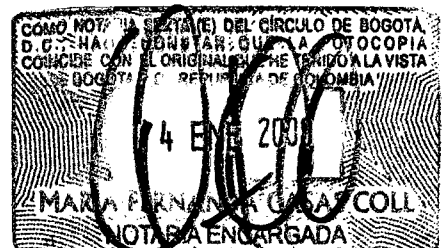
Harriet Smith Windsor, Secretaria de Estado

AUTENTICACION: 4212781

FECHA: 10-07-05

N. del T. Hay un sello dorado, en relieve: "Secretary's Office, Delaware"


ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpretre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996



**CERTIFICADO DE MODIFICACION
DEL CERTIFICADO DE INCORPORACIÓN MODIFICADO Y REFORMULADO**

Genentech, Inc. una corporación organizada y existente bajo y en virtud de la Ley Corporativa General del Estado de Delaware.

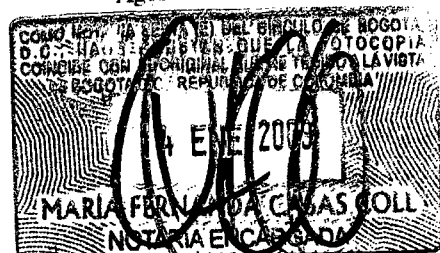
POR LA PRESENTE CERTIFICA:

PRIMERO: Que en una asamblea de la Junta Directiva de Genentech, Inc. se adoptaron debidamente las resoluciones expresando una propuesta modificación al Certificado de Incorporación Modificado y Reformulado de dicha corporación, declarando que dicha modificación era aconsejable y convocando una asamblea de los accionistas de dicha corporación para la consideración de ello. La resolución expresando la propuesta modificación es la siguiente:

RESUELTO, que el Certificado de Incorporación Modificado y Reformulado de esta corporación se modifique cambiando "Sección 4.01 (a)" del Artículo número "4" para que una vez modificada dicha Sección y dicho Artículo se lea como sigue:

"Sección 4.01. *Capital Accionario*. (a) La Corporación está autorizada para emitir dos clases de acciones a ser denominadas: acción preferencial y acción ordinaria, respectivamente. La cantidad total de acciones que la Corporación está autorizada para emitir es de setecientos millones

ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpretre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996



(700.000.000) de acciones. Cien millones (100.000.000) se denominarán acciones preferenciales, con un valor nominal de \$0.02 por acción ("Acción Preferencial"). Seiscientos millones (600.000.000) se denominarán acciones ordinarias, con un valor nominal de \$0.02 por acción ("Acción Ordinaria"). La Acción ordinaria de la Corporación será toda de una clase."

SEGUNDO: Que posteriormente, de acuerdo con la resolución de su Junta Directiva, la asamblea regular de los accionistas de la corporación fue debidamente convocada y notificada de acuerdo con la Sección 222 de la Ley Corporativa General del Estado de Delaware, en cuya asamblea el número necesario de acciones requeridas por los estatutos votó a favor de la modificación.

TERCERO: Que dicha modificación se adoptó debidamente de acuerdo con las disposiciones de la Sección 242 de la Ley Corporativa General del Estado de Delaware.

CUARTO: Que el capital de la corporación no se reducirá bajo o por causa de dicha modificación.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, dicho Genentech, Inc. ha ordenado que este Certificado de Modificación sea suscrito por Stephen G. Juelsgaard, un Funcionario Autorizado, este día quince (15) de Mayo, año 2000.

GENENTECH, INC.

Por: (firma ilegible)

Nombre: Stephen G. Juelsgaard

Título: Vicepresidente Senior, Asesor General y Secretario.

ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpretre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920



Traducción Oficial N° 10-31-195

Traducción Oficial de un documento escrito originalmente en Inglés, el cual para identificación lleva el sello de Ilbar A. Español Español, Traductor e Intérprete Oficial, según Resolución # 0920, 1996 del Ministerio de Justicia, República de Colombia.

APOSTILLA

(Convención de la Haya Octubre 1961)

1. País: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2. El presente Documento Público ha sido firmado por: Harriet Smith Windsor
3. actuando en calidad de: Secretaria de Estado de Delaware
4. lleva el sello y estampilla del Despacho del Secretario de Estado

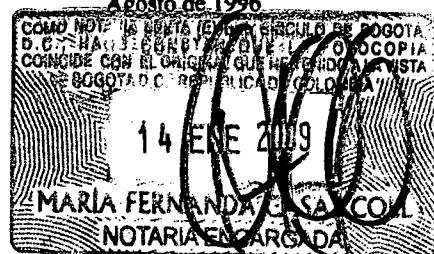
CERTIFICADO

5. en Dover, Delaware
6. el día siete (7) de Octubre, año 2005
7. por el Secretario de Estado, Departamento de Estado Delaware
8. Número: 0265285
9. Sello/Estampilla
10. Firma: (Ilegible)

Secretario de Estado

N. del T.: hay un sello dorado, seco, en relieve: "Secretary's Office - Delaware"

ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

117448

2005 OCT 31 A 10:59

Ilber Espand
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



DELAWARE

EL PRIMER ESTADO

YO, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARIA DE ESTADO DEL ESTADO DE DELAWARE, POR EL PRESENTE CERTIFICO QUE EL DOCUMENTO ADJUNTO ES UNA COPIA FIEL Y VERDADERA DEL CERTIFICADO MODIFICADO DE "GENENTECH, INC.", REGISTRADO EN ESTE DESPACHO EL DIA DIEZ (10) DE MAYO DEL AÑO 2001, A LAS 2:05 P.M.

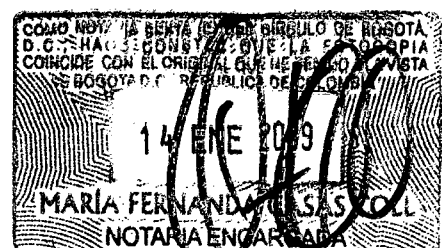
Firma: Harriet Smith Windsor, Secretaria de Estado

AUTENTICACION: 4212782

FECHA: 10-07-05

N. del T. Hay un sello dorado, en relieve: "Secretary's Office – Delaware"


ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpretre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996



**CERTIFICADO DE MODIFICACION
DEL CERTIFICADO DE INCORPORACIÓN MODIFICADO Y REFORMULADO**

Genentech, Inc. una corporación organizada y existente bajo y en virtud de la Ley Corporativa General del Estado de Delaware.

POR LA PRESENTE CERTIFICA:

PRIMERO: Que en una asamblea de la Junta Directiva de Genentech, Inc. se adoptaron debidamente las resoluciones expresando una propuesta modificación al Certificado de Incorporación Modificado y Reformulado de dicha corporación, declarando que dicha modificación era aconsejable y convocando una asamblea de los accionistas de dicha corporación para la consideración de ello. La resolución expresando la propuesta modificación es la siguiente:

RESUELTO, que el Certificado de Incorporación Modificado y Reformulado de esta corporación se modifique cambiando "Sección 4.01 (a)" del Artículo número "4" para que una vez modificada dicha Sección y dicho Artículo se lea como sigue:

"Sección 4.01. *Capital Accionario*. (a) La Corporación está autorizada para emitir dos clases de acciones a ser denominadas: acción preferencial y acción ordinaria, respectivamente. La cantidad total de acciones que la Corporación está autorizada para emitir es de mil trescientos millones



(1.300.000.000) de acciones. Cien millones (100.000.000) se denominarán acciones preferenciales, con un valor nominal de \$0.02 por acción ("Acción Preferencial"). Un mil doscientos millones (1.200.000.000) se denominarán acciones ordinarias, con un valor nominal de \$0.02 por acción ("Acción Ordinaria"). La Acción Ordinaria de la Corporación será toda de una clase."

SEGUNDO: Que posteriormente, de acuerdo con la resolución de su Junta Directiva, la asamblea regular de los accionistas de la corporación fue debidamente convocada y notificada de acuerdo con la Sección 222 de la Ley Corporativa General del Estado de Delaware, en cuya asamblea el número necesario de acciones requeridas por los estatutos votó a favor de la modificación.

TERCERO: Que dicha modificación se adoptó debidamente de acuerdo con las disposiciones de la Sección 242 de la Ley Corporativa General del Estado de Delaware.

CUARTO: Que el capital de la corporación no se reducirá bajo o por causa de dicha modificación.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, dicho Genentech, Inc. ha ordenado que este Certificado de Modificación sea suscrito por Stephen G. Juelsgaard, un Funcionario Autorizado, este día diez (10) de Mayo, año 2001.

GENENTECH, INC.

Por: (firma ilegible)

Nombre: Stephen G. Juelsgaard

Título: Vicepresidente Senior, Asesor General y Secretario.

ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpretre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Abril de 1996



Traducción Oficial N° 10-31-196

Traducción Oficial de un documento escrito originalmente en Inglés, el cual para identificación lleva el sello de Ilbar A. Español Español, Traductor e Intérprete Oficial, según Resolución # 0920, 1996 del Ministerio de Justicia, República de Colombia.

APOSTILLA

(Convención de la Haya Octubre 1961)

1. País: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2. El presente Documento Público ha sido firmado por: Harriet Smith Windsor
3. actuando en calidad de: Secretaria de Estado de Delaware
4. lleva el sello y estampilla del Despacho del Secretario de Estado

CERTIFICADO

5. en Dover, Delaware
6. el día siete (7) de Octubre, año 2005
7. por el Secretario de Estado, Departamento de Estado Delaware
8. Número: 0265286
9. Sello/Estampilla
10. Firma: (Ilegible)

Secretario de Estado

N. del T.: hay un sello dorado, seco, en relieve: "Secretary's Office - Delaware"

ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996



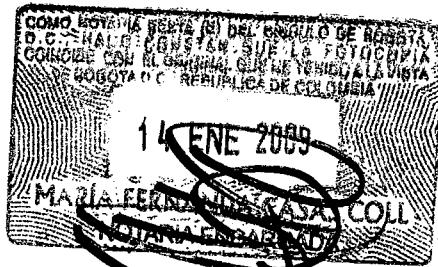
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

174490
Ilgar Escobar
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

2005 OCT 31 A 11:00

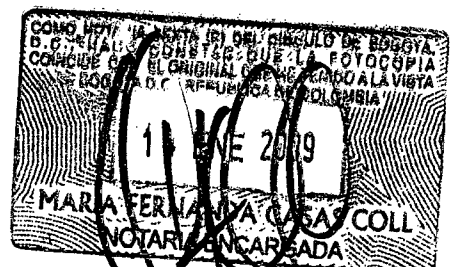
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



EL PRIMER ESTADO

N. del T. Hay un sello dorado, en relieve: “Secretary’s Office – Delaware”

ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpretre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996



**CERTIFICADO DE TERCERA MODIFICACION
DEL CERTIFICADO DE INCORPORACIÓN MODIFICADO Y REFORMULADO**

Genentech, Inc. una corporación organizada y existente bajo y en virtud de la Ley Corporativa General del Estado de Delaware.

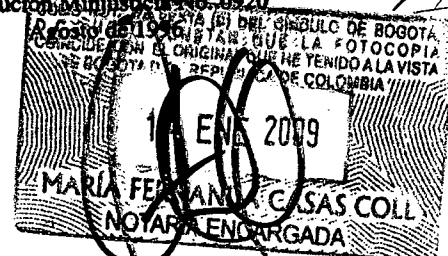
POR LA PRESENTE CERTIFICA:

PRIMERO: Que en una asamblea de la Junta Directiva de Genentech, Inc. se adoptaron debidamente las resoluciones expresando una propuesta modificación al Certificado de Incorporación Modificado y Reformulado de dicha corporación, declarando que dicha modificación era aconsejable y convocando una asamblea de los accionistas de dicha corporación para la consideración de ello. La resolución expresando la propuesta modificación es la siguiente:

RESUELTO, que el Certificado de Incorporación Modificado y Reformulado de esta corporación se modifique cambiando "Sección 4.01 (a)" del Artículo número "4" para que una vez modificada dicha Sección y dicho Artículo se lea como sigue:

"Sección 4.01. *Capital Accionario*. (a) La Corporación está autorizada para emitir dos clases de acciones a ser denominadas: acción preferencial y acción ordinaria, respectivamente. La cantidad total de acciones que la Corporación está autorizada para emitir es de tres mil cien millones

ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interprete Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Ministerial No. 0920



(3.100.000.000) de acciones. Cien millones (100.000.000) se denominarán acciones preferenciales, con un valor nominal de \$0.02 por acción ("Acción Preferencial"). Tres mil millones (3.000.000.000) se denominarán acciones ordinarias, con un valor nominal de \$0.02 por acción ("Acción Ordinaria"). La Acción Ordinaria de la Corporación será toda de una clase."

SEGUNDO: Que posteriormente, de acuerdo con la resolución de su Junta Directiva, la asamblea regular de los accionistas de la corporación fue debidamente convocada y notificada de acuerdo con la Sección 222 de la Ley Corporativa General del Estado de Delaware, en cuya asamblea el número necesario de acciones requeridas por los estatutos votó a favor de la modificación.

TERCERO: Que dicha modificación se adoptó debidamente de acuerdo con las disposiciones de la Sección 242 de la Ley Corporativa General del Estado de Delaware.

CUARTO: Que el capital de la corporación no se reducirá bajo o por causa de dicha modificación.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, dicho Genentech, Inc. ha ordenado que este Certificado de Modificación sea suscrito por Stephen G. Juelsgaard, un Funcionario Autorizado, este día diez y seis (16) de Abril, año 2004.

GENENTECH, INC.

Por: (firma ilegible)

Nombre: Stephen G. Juelsgaard

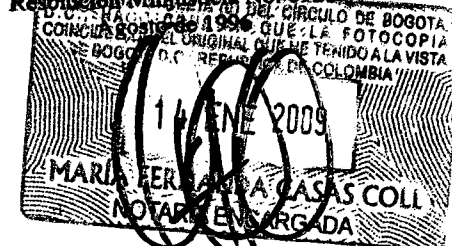
Título: Vicepresidente Senior, Asesor General y Secretario.

ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL

Traductor e Interprete Oficial

Idioma Español Inglés

Resolución Minutaria No. 0920



State of California

SECRETARY OF STATE

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America
This public document
2. has been signed by TERI LEE
3. acting in the capacity of Notary Public, State of California
4. bears the seal/stamp of TERI LEE, Notary Public,
State of California

CERTIFIED

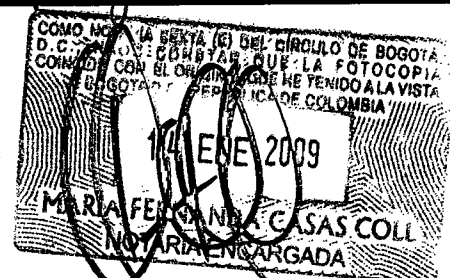
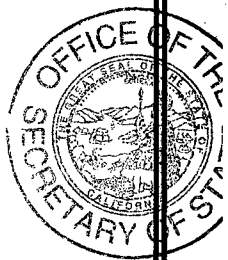
5. At Sacramento, California
6. the 3rd day of October 2005
7. by Deputy Secretary of State, State of California
8. No. 258054
9. Seal/Stamp:

10. Signature



[Handwritten Signature]

Secretary of State



CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

State of California

County of

San Mateo

ss.

On 9/13/2005

Date

before me,

Teri Lee, Notary Public

Name and Title of Officer (e.g., "Jane Doe, Notary Public")

personally appeared

Timothy R. Schwartz

Name(s) of Signer(s)

☒ personally known to me

☐ proved to me on the basis of satisfactory evidence



to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

WITNESS my hand and official seal.

Teri Lee
Signature of Notary Public

OPTIONAL

Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

Description of Attached Document

Title or Type of Document:

Colombia Power

Document Date:

9/13/2005

Number of Pages: 1

Signer(s) Other Than Named Above:

None

Capacity(ies) Claimed by Signer

Signer's Name: _____

☐ Individual

☐ Corporate Officer — Title(s): _____

☐ Partner — ☐ Limited ☐ General

☐ Attorney-in-Fact

☐ Trustee

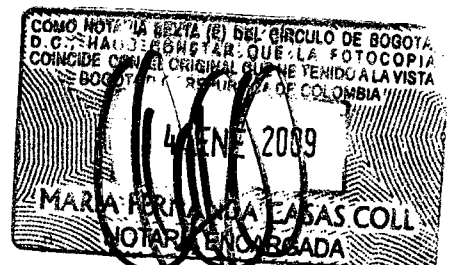
☐ Guardian or Conservator

☐ Other: _____

Signer Is Representing: _____

RIGHT THUMBPRINT
OF SIGNER

Top of thumb here



Los abajo firmados,

GENENTECH, INC.

Una sociedad organizada y existente bajo las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de America.

con domicilio en

1 DNA way

South San Francisco, CA 94080, USA

The undersigned,

Genentech, Inc

A Corporate organized and existing under the laws of State of Delaware, E.U.A

1 DNA Way

South San Francisco, CA 94080, USA

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado a los 13 días de Sep. 2005

Timothy R. Schwartz, Ph.D.
Section Patent Counsel
Genentech, Inc.
Authorized Corporate Signatory

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

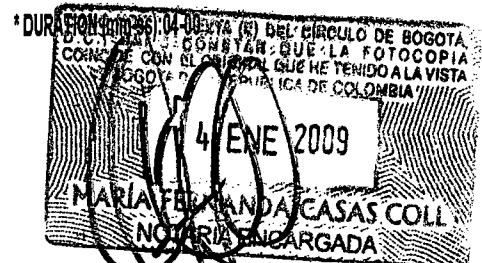
Given and signed this

13 Sept 2005

[Signature]

NOTA RY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

See attached



Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document:

2. has been signed by Harriet Smith Windsor

3. acting in the capacity of Secretary of State of Delaware

4. bears the seal/stamp of Office of Secretary of State

Certified

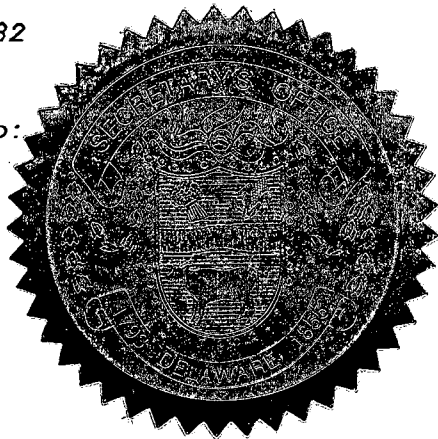
5. at Dover, Delaware

6. the seventh day of October, A.D. 2005

7. by Secretary of State, Delaware Department of State

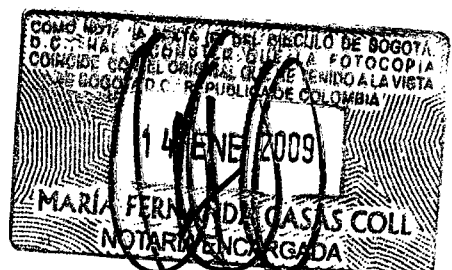
8. No. 0265282

9. Seal/Stamp:



10. Signature:

Harriet Smith Windsor
Secretary of State



Delaware

PAGE 1

The First State

I, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARY OF STATE OF THE STATE OF DELAWARE, DO HEREBY CERTIFY "GENENTECH, INC." IS DULY INCORPORATED UNDER THE LAWS OF THE STATE OF DELAWARE AND IS IN GOOD STANDING AND HAS A LEGAL CORPORATE EXISTENCE SO FAR AS THE RECORDS OF THIS OFFICE SHOW, AS OF THE SEVENTH DAY OF OCTOBER, A.D. 2005.

AND I DO HEREBY FURTHER CERTIFY THAT THE SAID "GENENTECH, INC." WAS INCORPORATED ON THE TWENTY-THIRD DAY OF DECEMBER, A.D. 1986.

AND I DO HEREBY FURTHER CERTIFY THAT THE ANNUAL REPORTS HAVE BEEN FILED TO DATE.

AND I DO HEREBY FURTHER CERTIFY THAT THE FRANCHISE TAXES HAVE BEEN PAID TO DATE.

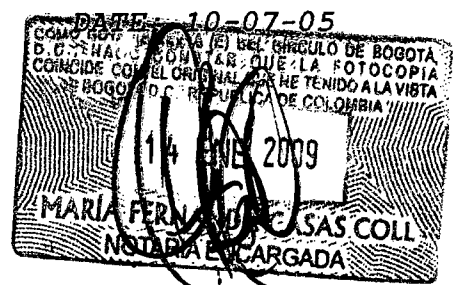


2112549

050823723

Harriet Smith Windsor

Harriet Smith Windsor, Secretary of State
AUTHENTICATION: 4212779



Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document:

2. has been signed by Harriet Smith Windsor

3. acting in the capacity of Secretary of State of Delaware

4. bears the seal/stamp of Office of Secretary of State

Certified

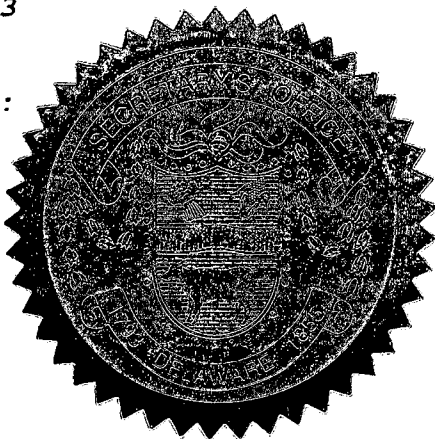
5. at Dover, Delaware

6. the seventh day of October, A.D. 2005

7. by Secretary of State, Delaware Department of State

8. No. 0265283

9. Seal/Stamp:



10. Signature:

Harriet Smith Windsor
Secretary of State



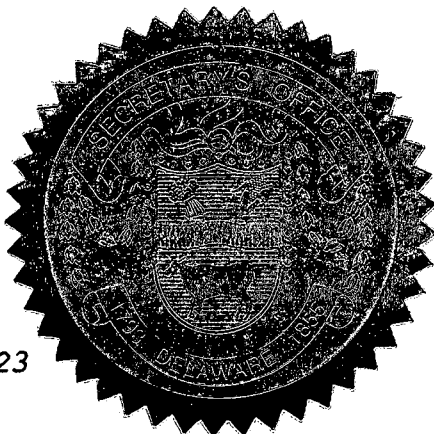
193

Delaware

PAGE 1

The First State

I, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARY OF STATE OF THE STATE OF DELAWARE, DO HEREBY CERTIFY THE ATTACHED IS A TRUE AND CORRECT COPY OF THE RESTATED CERTIFICATE OF "GENENTECH, INC.", FILED IN THIS OFFICE ON THE TWENTY-SECOND DAY OF JULY, A.D. 1999, AT 9 O'CLOCK A.M.



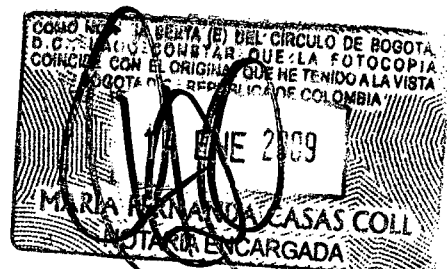
2112549

050823723

Harriet Smith Windsor

Harriet Smith Windsor, Secretary of State
AUTHENTICATION: 4212780

DATE: 10-07-05



AMENDED AND RESTATED
CERTIFICATE OF INCORPORATION

GENENTECH, INC.

Genentech, Inc. (the "Corporation"), a corporation organized and existing under and by virtue of the General Corporation Law of the State of Delaware, does hereby amend the Certificate of Incorporation of the Corporation, which was originally filed on December 23, 1986 under the name "Genentech Delaware, Inc.", and subsequently amended.

The Certificate of Incorporation of the Corporation is hereby restated and further amended to read in its entirety as follows:

ARTICLE 1

The name of the Corporation is: Genentech, Inc.

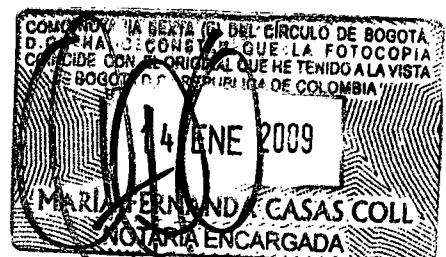
ARTICLE 2

The address of the registered office of the Corporation in the State of Delaware is Corporation Service Company, 1013 Centre Road, City of Wilmington, County of New Castle, Delaware 19805. The name of its registered agent at such address is Corporation Service Company.

ARTICLE 3

The purpose of the Corporation is to engage in any lawful act or activity for which corporations may be organized under the General Corporation Law of the State of Delaware as the same exists or may hereafter be amended ("Delaware Law").

STATE OF DELAWARE
SECRETARY OF STATE
DIVISION OF CORPORATIONS
FILED 09:00 AM 07/22/1999
991302331 - 2112549



ARTICLE 4

SECTION 4.01. *Capital Stock.* (a) The Corporation is authorized to issue two classes of stock to be designated, respectively, preferred stock and common stock. The total number of shares which the Corporation is authorized to issue is four hundred million (400,000,000) shares. One hundred million (100,000,000) shares shall be designated preferred stock, par value \$0.02 per share ("Preferred Stock"). Three hundred million (300,000,000) shares shall be designated common stock, par value \$0.02 per share ("Common Stock") The Common Stock of the Corporation shall be all of one class.

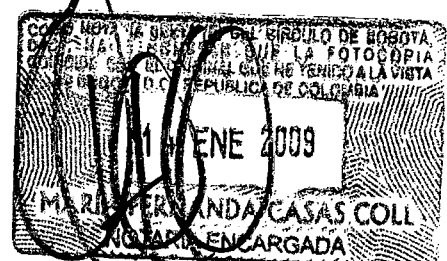
(b) The number of authorized shares of any class or classes of stock may be increased or decreased (but not below the number of shares thereof then outstanding) by the affirmative vote of a majority in voting power of the outstanding stock of the Corporation entitled to vote thereon irrespective of the provisions of Section 242(b)(2) of Delaware Law.

SECTION 4.02. *Common Stock.* (a) *Issuance and Consideration.* Any unissued or treasury shares of the Common Stock may be issued for such consideration as may be fixed in accordance with applicable law from time to time by the Board of Directors.

(b) *Dividends.* Subject to the rights of holders of the Preferred Stock, the holders of the Common Stock shall be entitled to receive, when and as declared by the Board of Directors, out of the assets of the Corporation which are by law available therefor, dividends payable either in cash, in property, or in shares of stock and the holders of the Preferred Stock shall not be entitled to participate in any such dividends (unless otherwise provided by the Board of Directors in any resolution providing for the issue of a series of Preferred Stock).

SECTION 4.03. *Preferred Stock.*

(a) *Series and Limits of Variations between Series.* Any unissued or treasury shares of the Preferred Stock may be issued from time to time in one or more series for such consideration as may be fixed from time to time by the Board of Directors. Before any shares of Preferred Stock of any particular series shall be issued, a certificate shall be filed with the Secretary of State of Delaware setting forth the designation, rights, privileges, restrictions, and conditions to be attached to the Preferred Stock of such series and such other matters as may be required, and the Board of Directors shall fix and determine, and is hereby expressly empowered to fix and determine, in the manner provided by law, the particulars of



the shares of such series (so far as not inconsistent with the provisions of this Article 4 applicable to all series of Preferred Stock), including, but not limited to, the following:

(i) the distinctive designation of such series and the number of shares which shall constitute such series, which number may be increased (except where otherwise provided by the Board of Directors in creating such series) or decreased (but not below the number of shares thereof then outstanding) from time to time by like action of the Board of Directors;

(ii) the annual rate of dividends payable on shares of such series, the conditions upon which such dividends shall be payable and the date from which dividends shall be cumulative in the event the Board of Directors determines that dividends shall be cumulative;

(iii) whether such series shall have voting rights, in addition to the voting rights provided by law and, if so, the terms of such voting rights;

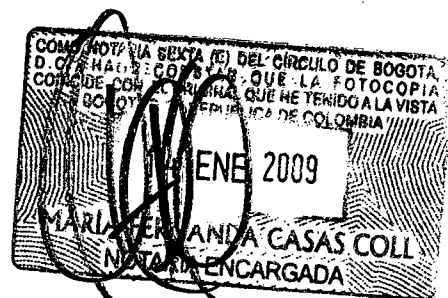
(iv) whether such series shall have conversion privileges and, if so, the terms and conditions of such conversion, including, but not limited to, provision for adjustment of the conversion rate upon such events and in such manner as the Board of Directors shall determine;

(v) whether or not the shares of such series shall be redeemable and, if so, the terms and conditions of such redemption, including the date or dates upon or after which they shall be redeemable, and the amount per share payable in case of redemption, which amount may vary under different conditions and at different redemption dates;

(vi) whether such series shall have a sinking fund for the redemption or purchase of shares of that series and, if so, the terms and amount of such sinking fund;

(vii) the rights of the shares of such series in the event of voluntary or involuntary liquidation, dissolution or winding up of the Corporation, and the relative rights of priority, if any, of payment of shares of that series; and

(viii) any other relative rights, preferences and limitations of such series.



ARTICLE 5

SECTION 5.01. *Amendment of Bylaws by Directors.* (a) In furtherance and not in limitation of the powers conferred by statute, the Board of Directors is expressly authorized to make, alter, amend, repeal and rescind the bylaws of the Corporation, subject to Sections 5.01(b) and 5.01(c) hereof.

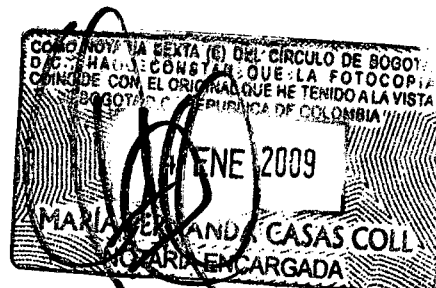
(b) Sections 2.02, 3.02, 3.03(a), 3.03(b), 3.04, 3.05, 3.14, and 5.06 of the bylaws may only be altered, amended, repealed, or rescinded by the affirmative vote of holders of capital stock entitled to vote thereon representing more than 60% of the shares entitled to be voted thereon.

(c) Sections 3.03(c) and 3.15 of the bylaws may only be altered, amended, repealed, or rescinded by the affirmative vote of holders of capital stock entitled to vote thereon representing more than 90% of the shares entitled to be voted thereon.

SECTION 5.02. *Amendment of Certificate of Incorporation.* Section 5.01(b) of this Certificate of Incorporation may only be altered, amended, repealed, or rescinded by the affirmative vote of holders of capital stock entitled to vote thereon representing more than 60% of the shares entitled to be voted thereon. Section 5.01(c) and Articles 8 and 9 of this Certificate of Incorporation may only be altered, amended, repealed, or rescinded by the affirmative vote of holders of capital stock entitled to vote thereon representing more than 90% of the shares entitled to be voted thereon.

ARTICLE 6

SECTION 6.01. *Election of Directors by Holders of Preferred Stock.* During any period when the holders of any Preferred Stock or any one or more series thereof, voting as a class, shall be entitled to elect a specified number of directors, by reason of dividend arrearages or other provisions giving them the right to do so, then and during such time as such right continues (i) the then otherwise authorized number of directors shall be increased by such specified number of directors, and the holders of such Preferred Stock or such series thereof, voting as a class, shall be entitled to elect the additional directors so provided for, pursuant to the provisions of such Preferred Stock or series; (ii) each such additional director shall serve for such term, and have such voting powers, as shall be stated in the provisions pertaining to such Preferred Stock or series; and (iii) whenever the holders of any such Preferred Stock or series thereof are



divested of such rights to elect a specified number of directors, voting as a class, pursuant to the provisions of such Preferred Stock or series, the terms of office of all directors elected by the holders of such Preferred Stock or series, voting as a class pursuant to such provisions or elected to fill any vacancies resulting from the death, resignation or removal of directors so elected by the holders of such Preferred Stock or series, shall forthwith terminate and the authorized number of directors shall be reduced accordingly.

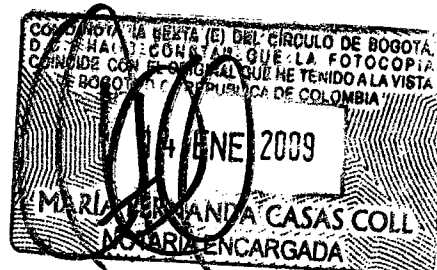
SECTION 6.02. *Ballots.* Elections of directors at an annual or special meeting of stockholders need not be by written ballot unless the bylaws of the Corporation shall provide otherwise.

SECTION 6.03. *Elimination of Certain Personal Liability of Directors.* (a) A director of the Corporation shall not be liable to the Corporation or its stockholders for monetary damages for breach of fiduciary duty as a director to the fullest extent permitted by Delaware Law.

(b) Each person (and the heirs, executors or administrators of such person) who was or is a party or is threatened to be made a party to, or is involved in any threatened, pending or completed action, suit or proceeding, whether civil, criminal, administrative or investigative, by reason of the fact that such person is or was a director of the Corporation or is or was serving at the request of the Corporation as a director of another corporation, partnership, joint venture, trust or other enterprise, shall be indemnified and held harmless by the Corporation to the fullest extent permitted by Delaware Law. The right to indemnification conferred in this Section 6.03 shall also include the right to be paid by the Corporation the expenses incurred in connection with any such proceeding in advance of its final disposition to the fullest extent authorized by Delaware Law. The right to indemnification conferred in this Section 6.03 shall be a contract right.

(c) The Corporation may, by action of its Board of Directors, provide indemnification to such of the officers, employees and agents of the Corporation to such extent and to such effect as the Board of Directors shall determine to be appropriate and authorized by Delaware Law.

(d) The Corporation shall have power to purchase and maintain insurance on behalf of any person who is or was a director, officer, employee or agent of the Corporation, or is or was serving at the request of the Corporation as a director, officer, employee or agent of another corporation, partnership, joint venture, trust or other enterprise against any expense, liability or loss incurred by such person in any such capacity or arising out of his status as such, whether or



not the Corporation would have the power to indemnify him against such liability under Delaware Law.

(e) The rights and authority conferred in this Section 6.03 shall not be exclusive of any other right which any person may otherwise have or hereafter acquire.

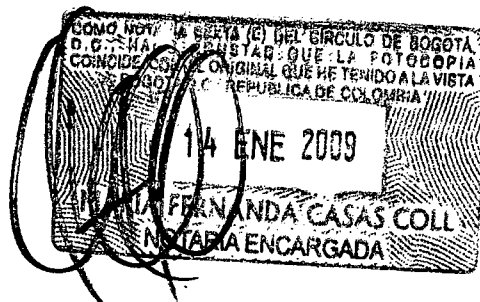
(f) Neither the alteration, amendment, repeal or rescission of this Section 6.03, nor the adoption of any provision of this Certificate of Incorporation or the bylaws of the Corporation, nor, to the fullest extent permitted by Delaware Law, any modification of law, shall eliminate or reduce the effect of this Section 6.03 in respect of any acts or omissions occurring prior to such alteration, amendment, repeal, rescission, adoption or modification.

ARTICLE 7

SECTION 7.01. *Section 203 of Delaware Law.* The Corporation hereby elects not to be governed by Section 203 of Delaware Law.

ARTICLE 8

SECTION 8.01. *Relationship With Roche.* In anticipation that the Corporation will cease to be a wholly owned subsidiary of Roche Holdings, Inc., but that Roche (as defined in Section 8.05) will remain a stockholder of the Corporation, and in anticipation that the Corporation (as defined in Section 8.05) and Roche may engage in the same or similar activities or lines of business and have an interest in the same areas of corporate opportunities, and in recognition of (i) the benefits to be derived by the Corporation through its continued contractual, corporate and business relations with Roche (including service of officers and directors of Roche as directors of the Corporation) and (ii) the difficulties attendant to any director, who desires and endeavors fully to satisfy such director's fiduciary duties, in determining the full scope of such duties in any particular situation, the provisions of this Article 8 are set forth to regulate, define and guide the conduct of certain affairs of the Corporation as they may involve Roche and its officers and directors, and the powers, rights, duties and liabilities



of the Corporation and its officers, directors and stockholders in connection therewith.

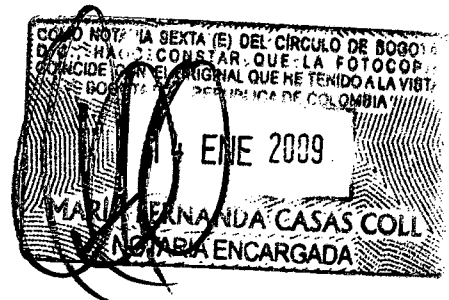
SECTION 8.02. *Similar Business Activities.* Except as Roche Holdings, Inc. may otherwise agree in writing,

(a) Roche shall not have a duty to refrain from engaging directly or indirectly in the same or similar business activities or lines of business as the Corporation, and

(b) neither Roche nor any officer or director thereof shall be liable to the Corporation or its stockholders for breach of any fiduciary duty by reason of any such activities of Roche or of such person's participation therein.

In the event that Roche acquires knowledge of a potential transaction or matter that may be a corporate opportunity for both Roche and the Corporation, Roche shall have no duty to communicate or offer such corporate opportunity to the Corporation and shall not be liable to the Corporation or its stockholders for breach of any fiduciary duty as a stockholder of the Corporation or controlling person of a stockholder by reason of the fact that Roche pursues or acquires such corporate opportunity for itself, directs such corporate opportunity to another person or entity, or does not communicate information regarding, or offer, such corporate opportunity to the Corporation.

SECTION 8.03. *Corporate Opportunities.* In the event that a director, officer or employee of the Corporation who is also a director, officer or employee of Roche acquires knowledge of a potential transaction or matter that may be a corporate opportunity for the Corporation and Roche (whether such potential transaction or matter is proposed by a third-party or is conceived of by such director, officer or employee of the Corporation), such director, officer or employee shall be entitled to offer such corporate opportunity to the Corporation or Roche as such director, officer or employee deems appropriate under the circumstances in his sole discretion, and no such director, officer or employee shall be liable to the Corporation or its stockholders for breach of any fiduciary duty or duty of loyalty or failure to act in (or not opposed to) the best interests of the Corporation or the derivation of any improper personal benefit by reason of the fact that (i) such director, officer or employee offered such corporate opportunity to Roche (rather than the Corporation) or did not communicate information regarding such corporate opportunity to the Corporation or (ii) Roche pursues or acquires such corporate opportunity for itself or directs such corporate opportunity to another person or does not communicate information regarding such corporate opportunity to the Corporation.



SECTION 8.04. *Deemed Consent of Stockholders.* Any person or entity purchasing or otherwise acquiring any interest in any shares of capital stock of the Corporation shall be deemed to have notice of and to have consented to the provisions of this Article 8.

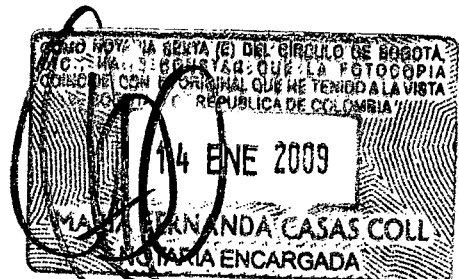
SECTION 8.05. *Definitions.* For purposes of this Article 8 and Article 9 only, (i) the term "Corporation" shall mean the Corporation and all corporations, partnerships, joint ventures, associations and other entities in which the Corporation beneficially owns (directly or indirectly) fifty percent or more of the outstanding voting stock, voting power or similar voting interests, and (ii) the term "Roche" shall mean Roche Holdings, Inc. and all corporations, partnerships, joint ventures, associations and other entities (other than the Corporation, defined in accordance with clause (i) of this Section 8.05) that are "affiliates" (as defined in Rule 12b-2 under the Securities Exchange Act of 1934, as amended) of Roche Holdings, Inc.

SECTION 8.06. *Termination: Binding Effect.* Notwithstanding anything in this Certificate of Incorporation to the contrary, the foregoing provisions of this Article 8 shall expire on the date that Roche ceases to own beneficially Common Stock representing at least 5% of the number of outstanding shares of Common Stock of the Corporation and no person who is a director or officer of the Corporation is also a director or officer of Roche. Neither such expiration, nor the alteration, amendment, change or repeal of any provision of this Article 8 nor the adoption of any provision of this Amended and Restated Certificate of Incorporation inconsistent with any provision of this Article 8 shall eliminate or reduce the effect of this Article 8 in respect of any matter occurring, or any cause of action, suit or claim that, but for this Article 8, would accrue or arise, prior to such expiration, alteration, amendment, repeal or adoption.

SECTION 8.07. *Article 9.* The provisions of this Article 8 are in addition to the provisions of Article 9.

ARTICLE 9

SECTION 9.01. *Contracts Not Void.* No contract, agreement, arrangement or transaction (or any amendment, modification or termination thereof) between the Corporation and Roche shall be void or voidable solely for the reason that Roche is a party thereto, or solely because any directors or officers of the Corporation who are affiliated with Roche are present at or participate in the



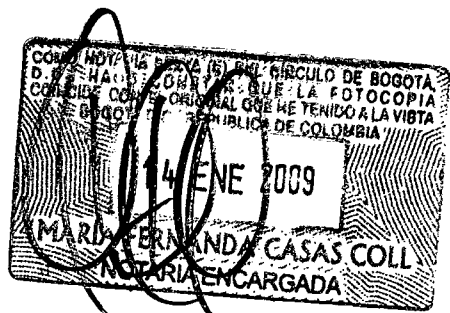
meeting of the Board of Directors or committee thereof which authorizes the contract, agreement, arrangement, transaction, amendment, modification or termination or solely because his or their votes are counted for such purpose, but any such contract, agreement, arrangement or transaction (or any amendment, modification or termination thereof) shall be governed by the provisions of this Amended and Restated Certificate of Incorporation, the Corporation's Bylaws, Delaware Law and other applicable law. For purposes of this Article 9, the terms the "Corporation" and "Roche" have the meanings set forth in Section 8.05.

SECTION 9.02. *Quorum.* Directors of the Corporation who are also directors or officers of Roche may be counted in determining the presence of a quorum at a meeting of the Board of Directors or of a committee that authorizes or approves any such contract, agreement, arrangement or transaction (or amendment, modification or termination thereof). Outstanding shares of Common Stock owned by Roche may be counted in determining the presence of a quorum at a meeting of stockholders that authorizes or approves any such contract, agreement, arrangement or transaction (or amendment, modification or termination thereof).

SECTION 9.03. *No Liability For Good Faith Actions.* Neither Roche nor any officer or director thereof shall be liable to the Corporation or its stockholders for breach of any fiduciary duty or duty of loyalty or failure to act in (or not opposed to) the best interests of the Corporation or the derivation of any improper personal benefit by reason of the fact that Roche or an officer or director thereof in good faith takes any action or exercises any rights or gives or withholds any consent in connection with any agreement or contract between Roche and the Corporation. No vote cast or other action taken by any person who is an officer, director or other representative of Roche, which vote is cast or action is taken by such person in his capacity as a director of this Corporation, shall constitute an action of or the exercise of a right by or a consent of Roche for the purpose of any such agreement or contract.

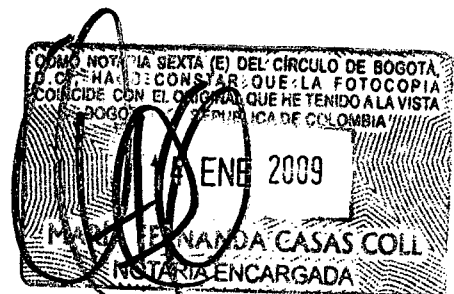
SECTION 9.04. Deemed Consent by Stockholders. Any person or entity purchasing or otherwise acquiring any interest in any shares of capital stock of the Corporation shall be deemed to have notice of and to have consented to the provisions of this Article 9.

SECTION 9.05. *Contracts Covered.* For purposes of this Article 9, any contract, agreement, arrangement or transaction with the Corporation or any corporation, partnership, joint venture, association or other entity in which the Corporation beneficially owns (directly or indirectly) fifty percent or more of the outstanding voting stock, voting power or similar voting interests shall be deemed to be a contract, agreement, arrangement or transaction with the Corporation.



SECTION 9.06. *Binding Effect.* Neither the alteration, amendment, change or repeal of any provision of this Article 9 nor the adoption of any provision inconsistent with any provision of this Article 9 shall eliminate or reduce the effect of this Article 9 in respect of any matter occurring, or any cause of action, suit or claim that, but for this Article 9, would accrue or arise, prior to such alteration, amendment, change, repeal or adoption.

SECTION 9.07. *Article 8.* The provisions of this Article 9 are in addition to the provisions of Article 8.



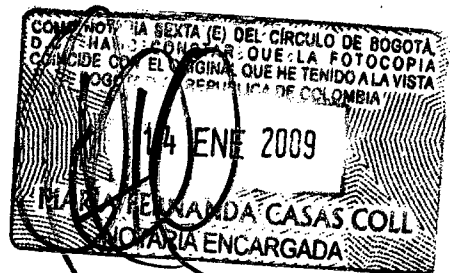
IN WITNESS WHEREOF, this Amended and Restated Certificate of Incorporation, having been duly adopted in accordance with Sections 242 and 245 of the General Corporation Law of the State of Delaware and by the written consent of the sole stockholder of the Corporation in accordance with Section 228 of the General Corporation Law of the State of Delaware, has been executed this 22nd day of July, 1999.

GENENTECH, INC.

By: /s/ Stephen G. Juelsgaard

Name: Stephen G. Juelsgaard

Title: Senior Vice President,
General Counsel and Secretary



Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document:

2. has been signed by Harriet Smith Windsor

3. acting in the capacity of Secretary of State of Delaware

4. bears the seal/stamp of Office of Secretary of State

Certified

5. at Dover, Delaware

6. the seventh day of October, A.D. 2005

7. by Secretary of State, Delaware Department of State

8. No. 0265284

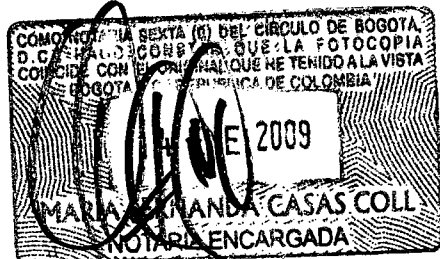
9. Seal/Stamp:



10. Signature:

Harriet Smith Windsor

Secretary of State



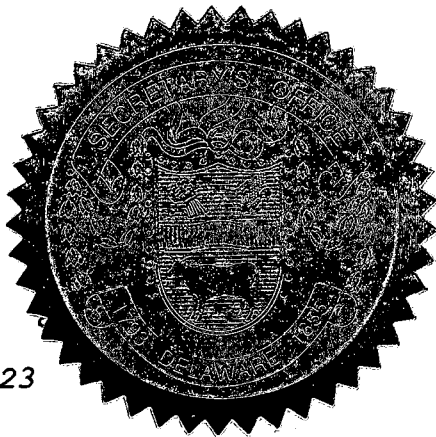
194

Delaware

PAGE 1

The First State

I, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARY OF STATE OF THE STATE OF DELAWARE, DO HEREBY CERTIFY THE ATTACHED IS A TRUE AND CORRECT COPY OF THE CERTIFICATE OF AMENDMENT OF "GENENTECH, INC.", FILED IN THIS OFFICE ON THE FIFTEENTH DAY OF MAY, A.D. 2000, AT 5 O'CLOCK P.M.



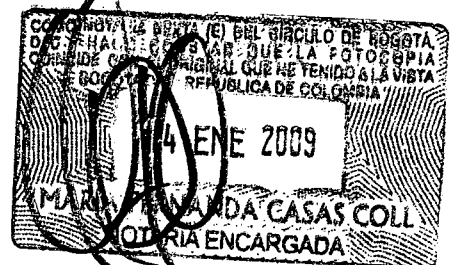
2112549

050823723

Harriet Smith Windsor

Harriet Smith Windsor, Secretary of State
AUTHENTICATION: 4212781

DATE: 10-07-05



CERTIFICATE OF AMENDMENT
OF AMENDED AND RESTATED
CERTIFICATE OF INCORPORATION

Genentech, Inc. a corporation organized and existing under and by virtue of the General Corporation Law of the State of Delaware.

DOES HEREBY CERTIFY:

FIRST: That at a meeting of the Board of Directors of Genentech, Inc. resolutions were duly adopted setting forth a proposed amendment of the Amended and Restated Certificate of Incorporation of said corporation, declaring said amendment to be advisable and calling a meeting of the stockholders of said corporation for consideration thereof. The resolution setting forth the proposed amendment is as follows:

RESOLVED, that the Amended and Restated Certificate of Incorporation of this corporation be amended by changing "Section 4.01(a)" of the Article thereof numbered "4" so that, as amended, said Section of said Article shall be and read as follows:

"Section 4.01. *Capital Stock.* (a) The Corporation is authorized to issue two classes of stock to be designated, respectively, preferred stock and common stock. The total number of shares which the Corporation is authorized to issue is seven hundred million (700,000,000) shares. One hundred million (100,000,000) shares shall be designated preferred stock, par value \$0.02 per share ("Preferred Stock"). Six hundred million (600,000,000) shares shall be designated common stock, par value \$0.02 per share ("Common Stock"). The Common Stock of the Corporation shall be all of one class."

SECOND: That thereafter, pursuant to resolution of its Board of Directors, the regular meeting of the stockholders of said corporation was duly called and held upon notice in accordance with Section 222 of the General Corporation Law of the State of Delaware at which meeting the necessary number of shares as required by statute were voted in favor of the amendment.

THIRD: That said amendment was duly adopted in accordance with the provisions of Section 242 of the General Corporation Law of the State of Delaware.

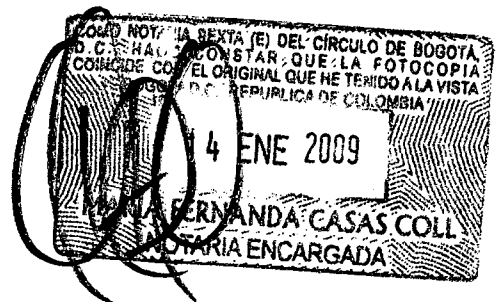
FOURTH: That the capital of said corporation shall not be reduced under or by reason of said amendment.

IN WITNESS WHEREOF, said Genentech, Inc. has caused this Certificate of Amendment to be signed by Stephen G. Juelsgaard, an Authorized Officer, this 15th day of May, 2000.

GENENTECH, INC.

By: Stephen Juelsgaard
Name: Stephen G. Juelsgaard
Title: Senior Vice President, General Counsel
and Secretary

75841



Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document:

2. has been signed by Harriet Smith Windsor

3. acting in the capacity of Secretary of State of Delaware

4. bears the seal/stamp of Office of Secretary of State

Certified

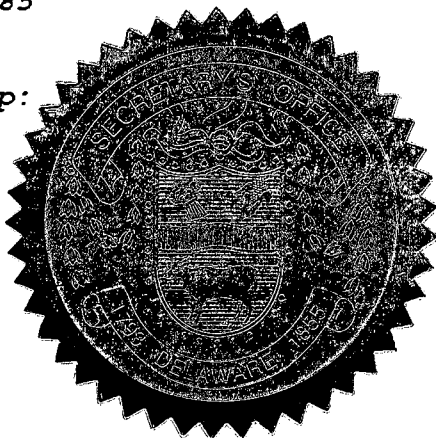
5. at Dover, Delaware

6. the seventh day of October, A.D. 2005

7. by Secretary of State, Delaware Department of State

8. No. 0265285

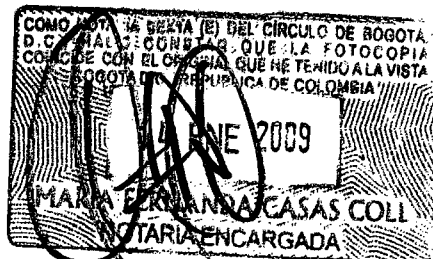
9. Seal/Stamp:



10. Signature:

Harriet Smith Windsor

Secretary of State



Delaware

PAGE 1

The First State

I, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARY OF STATE OF THE STATE OF DELAWARE, DO HEREBY CERTIFY THE ATTACHED IS A TRUE AND CORRECT COPY OF THE CERTIFICATE OF AMENDMENT OF "GENENTECH, INC.", FILED IN THIS OFFICE ON THE TENTH DAY OF MAY, A.D. 2001, AT 2:05 O'CLOCK P.M.



2112549

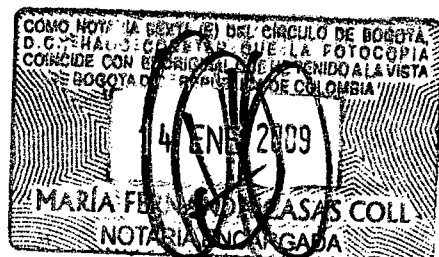
050823723

Harriet Smith Windsor

Harriet Smith Windsor, Secretary of State

AUTHENTICATION: 4212782

DATE: 10-07-05



CERTIFICATE OF AMENDMENT
OF AMENDED AND RESTATED
CERTIFICATE OF INCORPORATION

Genentech, Inc. a corporation organized and existing under and by virtue of the General Corporation Law of the State of Delaware.

DOES HEREBY CERTIFY:

FIRST: That at a meeting of the Board of Directors of Genentech, Inc. resolutions were duly adopted setting forth a proposed amendment of the Amended and Restated Certificate of Incorporation of said corporation, declaring said amendment to be advisable and calling a meeting of the stockholders of said corporation for consideration thereof. The resolution setting forth the proposed amendment is as follows:

RESOLVED, that the Amended and Restated Certificate of Incorporation of this corporation be amended by changing "Section 4.01(a)" of the Article thereof numbered "4" so that, as amended, said Section of said Article shall be and read as follows:

"Section 4.01. *Capital Stock.* (a) The Corporation is authorized to issue two classes of stock to be designated, respectively, preferred stock and common stock. The total number of shares which the Corporation is authorized to issue is one billion three hundred million (1,300,000,000) shares. One hundred million (100,000,000) shares shall be designated preferred stock, par value \$0.02 per share ("Preferred Stock"). One billion two hundred million (1,200,000,000) shares shall be designated common stock, par value \$0.02 per share ("Common Stock"). The Common Stock of the Corporation shall be all of one class."

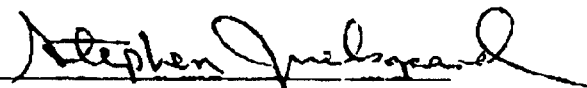
SECOND: That thereafter, pursuant to resolution of its Board of Directors, the regular meeting of the stockholders of said corporation was duly called and held upon notice in accordance with Section 222 of the General Corporation Law of the State of Delaware at which meeting the necessary number of shares as required by statute were voted in favor of the amendment.

THIRD: That said amendment was duly adopted in accordance with the provisions of Section 242 of the General Corporation Law of the State of Delaware.

FOURTH: That the capital of said corporation shall not be reduced under or by reason of said amendment.

IN WITNESS WHEREOF, said Genentech, Inc. has caused this Certificate of Amendment to be signed by Stephen G. Juelsgaard, an Authorized Officer, this 10th day of May, 2001.

GENENTECH, INC.

By: 
Name: Stephen G. Juelsgaard
Title: Senior Vice President, General Counsel
and Secretary

86747



Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document:

2. has been signed by Harriet Smith Windsor

3. acting in the capacity of Secretary of State of Delaware

4. bears the seal/stamp of Office of Secretary of State

Certified

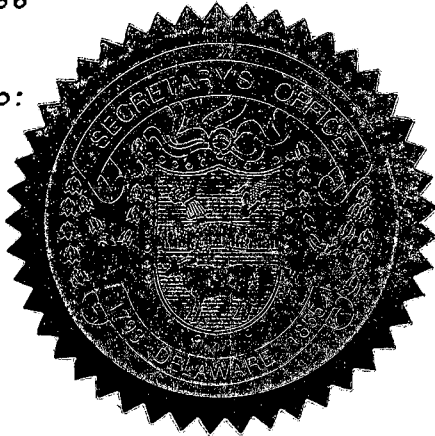
5. at Dover, Delaware

6. the seventh day of October, A.D. 2005

7. by Secretary of State, Delaware Department of State

8. No. 0265286

9. Seal/Stamp:



10. Signature:

Harriet Smith Windsor

Secretary of State

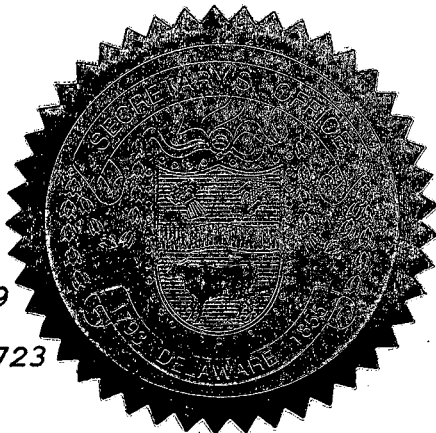


Delaware

PAGE 1

The First State

I, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARY OF STATE OF THE STATE OF DELAWARE, DO HEREBY CERTIFY THE ATTACHED IS A TRUE AND CORRECT COPY OF THE CERTIFICATE OF AMENDMENT OF "GENENTECH, INC.", FILED IN THIS OFFICE ON THE SIXTEENTH DAY OF APRIL, A.D. 2004, AT 7:39 O'CLOCK P.M.



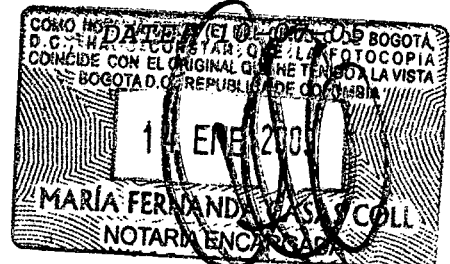
2112549

050823723

Harriet Smith Windsor

Harriet Smith Windsor, Secretary of State

AUTHENTICATION: 4212783



CERTIFICATE OF THIRD AMENDMENT
OF AMENDED AND RESTATED
CERTIFICATE OF INCORPORATION

Genentech, Inc., a corporation organized and existing under and by virtue of the General Corporation Law of the State of Delaware,

DOES HEREBY CERTIFY:

FIRST: That at a meeting of the Board of Directors of Genentech, Inc. resolutions were duly adopted setting forth a proposed amendment of the Amended and Restated Certificate of Incorporation of said corporation, declaring said amendment to be advisable and calling a meeting of the stockholders of said corporation for consideration thereof. The resolution setting forth the proposed amendment is as follows:

RESOLVED, that the Amended and Restated Certificate of Incorporation of this corporation be amended by changing "Section 4.01(a)" of the Article thereof numbered "4" so that, as amended, said Section of said Article shall be and read as follows:

Section 4.01. *Capital Stock.* (a) The Corporation is authorized to issue two classes of stock to be designated, respectively, preferred stock and common stock. The total number of shares which the Corporation is authorized to issue is three billion one hundred million (3,100,000,000) shares. One hundred million (100,000,000) shares shall be designated preferred stock, par value \$0.02 per share ("Preferred Stock"). Three billion (3,000,000,000) shares shall be designated common stock, par value \$0.02 per share ("Common Stock"). The common stock of the Corporation shall be all of one class.

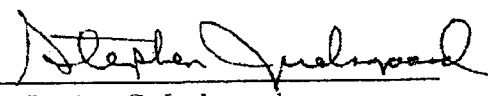
SECOND: That thereafter, pursuant to resolution of its Board of Directors, the regular meeting of the stockholders of said corporation was duly called and held upon notice in accordance with Section 222 of the General Corporation Law of the State of Delaware at which meeting the necessary number of shares as required by statute were voted in favor of the amendment.

THIRD: That said amendment was duly adopted in accordance with the provisions of Section 242 of the General Corporation Law of the State of Delaware.

FOURTH: That the capital of said corporation shall not be reduced under or by reason of said amendment.

IN WITNESS WHEREOF, said Genentech, Inc. has caused this Third Certificate of Amendment to be signed by Stephen G. Juelsgaard, an Authorized Officer, this 16th day of April, 2004.

GENENTECH, INC.

By: 
Name: Stephen G. Juelsgaard
Title: Executive Vice President, General Counsel
and Secretary

#153087



 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61K 38/16	
(22) Fecha de solicitud: 27-02-09		(71) Solicitante(s) GENENTECH, INC.	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 60/823,868	(32) Fecha 29-08-06	(33) País US
		(72) Inventor(es) KUEBLER, Peter.	
		(74) Apoderado: ALICIA LLORED A RICAURTE	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 29-03-09		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 06/03/08
	Fecha de presentación de la solicitud: 01/08/07		N° publicación: WO 2008/027687 A3
	No. de solicitud PCT/US2007/074997		
(54) Titulo: "USO DE TENECTEPLASA PARA TRATAR UN ICTUS ISQUÉMICO AGUDO"			

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1:

Un método para tratar ictus isquémico agudo en un humano que comprende administrar tenecteplasa al humano en una dosis total de aproximadamente 0,05 a 0,5 mg/kg, que se administra mediante (a) administración en embolada de una dosis inicial de aproximadamente 0,05 a 0,15 mg/kg, seguida de infusión de una cantidad igual a la dosis total menos la dosis inicial durante un periodo de aproximadamente 50 a 90 minutos, o (b) administración en embolada.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION ____ **PCT** X **MODELO DE UTILIDAD** ____ **DISEÑO INDUSTRIAL** ____

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 27-02-09

(51) Clasificación Internacional : A61K 38/16

(71) Solicitante(s) **GENENTECH, INC.**

(72) Inventor(es) KUEBLER, Peter.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad

(31) **No. Prioridad**

32)

Fecha

(33) **País**

60/823,868

29-08-06

US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 29-03-09

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha de presentación de la solicitud: **01-08-07**

No. De solicitud **PCT/US2007/074997**

(87) Publicación internacional

Fecha: **06-03-08**

N° publicación: **WO 2008/027687 A3**

(54) Titulo: : **"USO DE TENECTEPLASA PARA TRATAR UN ICTUS ISQUÉMICO AGUDO"**



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION

PCT X

MODELO DE UTILIDAD

DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 27-02-09

(51) Clasificación Internacional : A61K 38/16

(71) Solicitante(s) **GENENTECH, INC.**

(72) Inventor(es) KUEBLER, Peter.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	60/823,868	29-08-06	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 29-03-09

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

Fecha de presentación de la solicitud: 01-08-07

No. de solicitud **PCT/US2007/074997**

(87) Publicación internacional:

Fecha: 06-03-08

No. Publicación : **WO 2008/027687 A3**

FIGURA CARACTERISTICA
6 x 6 cm

(54) Título: **"USO DE TENECTEPLASA PARA TRATAR UN ICTUS ISQUÉMICO AGUDO"**

(57) Resumen:

Reivindicación número 1:

Un método para tratar ictus isquémico agudo en un humano que comprende administrar tenecteplasa al humano en una dosis total de aproximadamente 0,05 a 0,5 mg/kg, que se administra mediante (a) administración en embolada de una dosis inicial de aproximadamente 0,05 a 0,15 mg/kg, seguida de infusión de una cantidad igual a la dosis total menos la dosis inicial durante un periodo de aproximadamente 50 a 90 minutos, o (b) administración en embolada.

INTERNATIONAL COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 39766-0259-R1 . PC	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2007/074997	International filing date (day/month/year) 01/08/2007	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 29/08/2006
Applicant GENENTECH, INC.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 8 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☒ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

USE OF TENECTEPLASE FOR TREATING ACUTE ISCHEMIC STROKE

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. 1

- ☒ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2007/074997

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.b of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, the international search was carried out on the basis of:
- a. type of material
- ☒ a sequence listing
- ☐ table(s) related to the sequence listing
- b. format of material
- ☐ on paper
- ☒ in electronic form
- c. time of filing/furnishing
- ☐ contained in the international application as filed
- ☒ filed together with the international application in electronic form
- ☐ furnished subsequently to this Authority for the purpose of search
2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2007/074997

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K38/16 A61P9/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HALEY E CLARKE JR ET AL: "A pilot dose-escalation safety study of tenecteplase in acute ischemic stroke" STROKE, vol. 36, no. 3, March 2005 (2005-03), pages 607-612, XP002463474 ISSN: 0039-2499 the whole document ----- -/--	1-4, 10-14, 17-23



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *8* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 January 2008

Date of mailing of the international search report

14/02/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Allnutt, Sarah

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2007/074997

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	THOMAS G ROGER ET AL: "A long-half-life and fibrin-specific form of tissue plasminogen activator in rabbit models of embolic stroke and peripheral bleeding" STROKE, AMERICAN HEART ASSOCIATION, DALLAS TX, US, vol. 25, no. 10, October 1994 (1994-10), pages 2072-2078, XP009094086 ISSN: 0039-2499 cited in the application page 2072, column 2, paragraph 3 page 2073, column 2, paragraph 2 page 2074, column 2, lines 3-5, 18-20 page 2075, column 1, lines 14-16 page 2076, column 2, lines 27-36 page 2077, column 1, paragraph 3	1-25
A	US 2003/180282 A1 (SEREBRUANY VICTOR [US] ET AL) 25 September 2003 (2003-09-25) paragraphs [0007], [0010], [0012], [0026], [0033]	1-25
A	CHAPMAN DEBORAH F ET AL: "Incidence of cerebral hemorrhage and thrombolysis following treatment with TNK or tPA in a rabbit model of thromboembolic stroke" NEUROLOGY, vol. 54, no. 7 Supp. 3, 11 April 2000 (2000-04-11), page A261, XP009094130 & 52ND ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY.; SAN DIEGO, CA, USA; APRIL 29-MAY 06, 2000 ISSN: 0028-3878 abstract	1-25
A	LAPCHAK PAUL A ET AL: "Comparison of Tenecteplase with Alteplase on clinical rating scores following small clot embolic strokes in rabbits." EXPERIMENTAL NEUROLOGY, vol. 185, no. 1, January 2004 (2004-01), pages 154-159, XP002463505 ISSN: 0014-4886 cited in the application page 155, column 1, paragraph 1 page 155, column 2, paragraph 2; figure 2	1-25

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2007/074997

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ZHANG RUI LAN ET AL: "Postischemic intracarotid treatment with TNK-tPA reduces infarct volume and improves neurological deficits in embolic stroke in the unanesthetized rat" BRAIN RESEARCH, vol. 878, no. 1-2, 29 September 2000 (2000-09-29), pages 64-71, XP002463483 ISSN: 0006-8993 abstract	1-25
A	KEYT BRUCE A ET AL: "A faster-acting and more potent form of tissue plasminogen activator" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA, vol. 91, no. 9, 1994, pages 3670-3674, XP002463508 ISSN: 0027-8424 cited in the application abstract	1-25
A	SEMBA C P ET AL: "Alteplase and tenecteplase: applications in the peripheral circulation." TECHNIQUES IN VASCULAR AND INTERVENTIONAL RADIOLOGY JUN 2001, vol. 4, no. 2, June 2001 (2001-06), pages 99-106, XP002463509 ISSN: 1089-2516 page 104, column 2, lines 7-12, paragraph 2	1-25
P,X	SACCO ET AL: "Experimental treatments for acute ischaemic stroke" LANCET THE, LANCET LIMITED. LONDON, GB, vol. 369, no. 9558, 27 January 2007 (2007-01-27), pages 331-341, XP005858957 ISSN: 0140-6736 page 333, column 1, paragraph 3	1-25
P,A	WO 2006/094120 A (UNIV CALIFORNIA [US]; LAPCHAK PAUL A [US]; ARAUJO DALIA [US]; ZIVIN JU) 8 September 2006 (2006-09-08) paragraphs [0040], [0044], [0078], [0083]	1-25
P,A	US 2007/014779 A1 (SEMBA CHARLES P [US]) 18 January 2007 (2007-01-18)	1-25

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Although claims 1-16 are directed to a method of treatment of the human, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box II.1

Claims Nos.: 1-16

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/074997

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 1-16
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search reportcovers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/074997

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2003180282	A1	25-09-2003	NONE	
WO 2006094120	A	08-09-2006	NONE	
US 2007014779	A1	18-01-2007	NONE	

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
6 March 2008 (06.03.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/027687 A3

(51) International Patent Classification:

A61K 38/16 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2007/074997

(22) International Filing Date: 1 August 2007 (01.08.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/823,868 29 August 2006 (29.08.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): GENENTECH, INC. [US/US]; 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080-4990 (US).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): KUEBLER, Peter [US/US]; 626 28th Street, San Francisco, CA 94131 (US).

(74) Agent: DREGER, Ginger, R.; Heller Ehrman LLP, 275 Middlefield Road, Menlo Park, CA 94025-3506 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every

kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every

kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

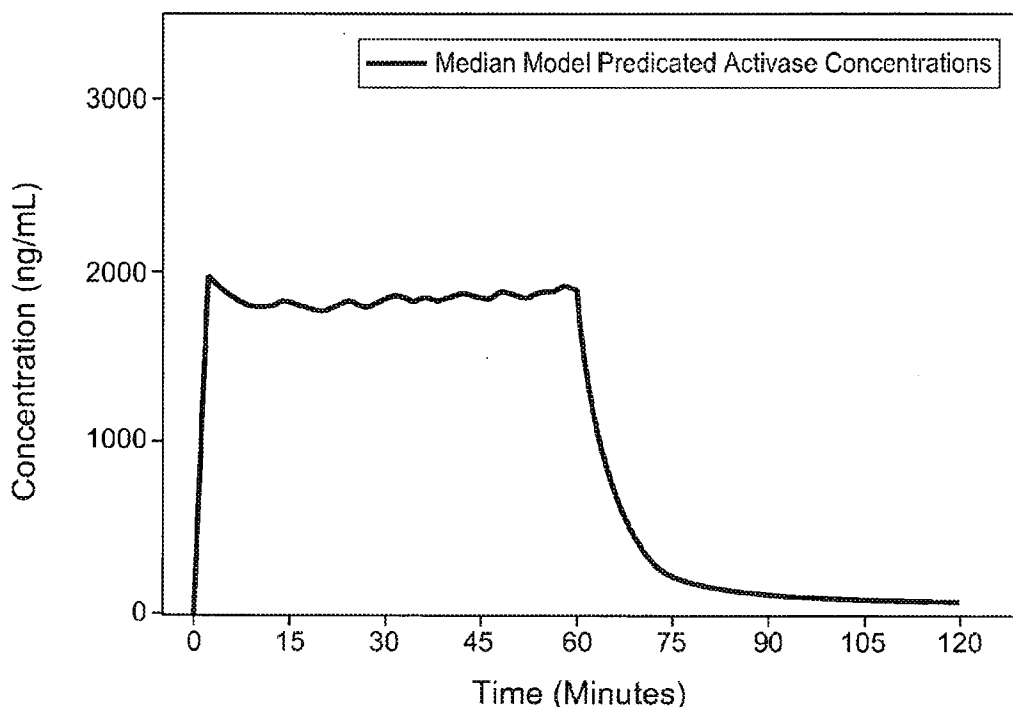
Published:

— with international search report

(88) Date of publication of the international search report:

22 May 2008

(54) Title: USE OF TENECTEPLASE FOR TREATING ACUTE ISCHEMIC STROKE



(57) Abstract: A method for treating acute ischemic stroke in a human comprises administering tenecteplase to the human in a total dose of about 0.05 to 0.5 mg/kg, given as (a) an initial bolus dose of about 0.015 to 0.15 mg/kg, followed by infusion of an amount equaling the total dose minus the initial dose over a period of about 50-90 minutes, or (b) a bolus. Also described are kits for carrying out this method.

WO 2008/027687 A3

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2007/074997

International filing date (day/month/year)
01.08.2007

Priority date (day/month/year)
29.08.2006

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61K38/16 A61P9/10

Applicant
GENENTECH, INC.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Allnutt, Sarah

Telephone No. +49 89 2399-7817



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2007/074997

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☒ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☒ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☒ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. II Priority

1. ☒ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43bis.1 and 64.1) is the claimed priority date.
2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2007/074997

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>5-9,15,16,24,25</u>
	No: Claims	<u>1-4,10-14,17-23</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>5-9,15-16</u>
	No: Claims	<u>1-4,10-14,17-25</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)

and /or

2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)

see form 210

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. The documents cited in the International Search Report are consecutively numbered D1-D10 in this communication; this numbering will be adhered to in the rest of the procedure. The cited passage(s) for each citation will be considered unless otherwise specified.

2. Claims 1-16 relate to a subject-matter considered by this Authority to be covered by the provision of Rule 39.1(iv)/67.1(iv) PCT.
The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for in a first or further medical treatment.

Novelty (Article 33(2) PCT)

3. Regarding claims 17-25: A kit is considered a product and thus can only be defined by its components and not by its intended use. "Instructions" for using a product are merely a presentation of information which is not a technical feature defining the product.

4. The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-4, 10-14, 17-23 are not new in the sense of Article 33(2) PCT vis-a-vis D1.

D1 reported that doses of 0.1-0.4 mg/kg (intravenous bolus) tenecteplase were safe in ischemic stroke.

Overall, results after 3 months were considered similar to those of historical controls treated with rtPA and not significantly different between treatment groups.

The best results were observed with a 0.1 mg/kg dose. Concern was raised regarding increasing intracranial haemorrhage with increasing dose. Although the abstract mentions tenecteplase administered as a bolus infusion, under the study design no further information to infusion rate is provided and tenecteplase is administered as a bolus.

5. The remaining claims 5-9, 15, 16 are considered to fulfill the requirements of Article 33(2) PCT.

6. D2 provides a study comparing bolus administration of TNK with infusion of wild type TPA in embolic stroke rabbit models. This **animal study** showed Tenecteplase was around 20 times more potent than TPA and had a clearance rate 8 fold less than TPA.

D3 provides a combination of tenecteplase and a platelet inhibitor for treating ischemic stroke. However, a high dose of tenecteplase is administered intravenously (50-400 mg/day).

D4 discloses TNK is a promising candidate for development in stroke patients since it appears that it causes fewer haemorrhages than tPA. TNK was administered as an IV **bolus** at a dose of **0.6mg/kg** in a rabbit model of thromboembolic stroke.

D5 compared tenecteplase with alteplase in the rabbit small clot embolic stroke model. A dose-response profile analysis of Tenecteplase (0.1-3.3mg/kg) given i.v. 1h following embolization was carried out. It is reported that at doses from 0.9-3.3 mg/kg, tenecteplase significantly increased P_{50} (effective stroke dose) but the lower doses did not.

Furthermore, tenecteplase was found to improve behavioural rating following embolic stroke when administered as a bolus (0.9 mg/kg) within 3h of embolization.

D6 provides a study showing intraarterial administration of TNK (1.5mg/kg) at 2h of ischaemia in a rat was effective in reducing neurological deficits and ischemic lesion volume.

D7 discloses that tenecteplase is effective as a thrombolytic agent when given as a bolus at a relatively low dose. Stroke is not specifically mentioned.

D8 declares that tenecteplase is the only agent with superior safety profile compared to alteplase and would be administered as a single bolus of less than 50mg given in 5 seconds intravenously for acute myocardial infarction,

Inventive Step (Article 33(3) PCT)

7. The present application meets the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject matter of claims 5-9, 15 and 16 involve an inventive step in the sense of Article 33(3)PCT.

D1, as well as other prior art documents all disclose the use of tenecteplase as a single bolus dose.

Thus the subject matter of claims 5 to 9 differs from the closest prior art document D1 in that **tenecteplase is administered as a bolus-infusion**.

The technical effect of this regimen is improved safety and efficacy over Alteplase.

The prior art already teaches that tenecteplase possesses superior properties such as longer half life and improved fibrin specificity over Alteplase.

However, due to its advantages it is suggested by D7 and D8 that TNK is therefore suitable to be administered as a single bolus which is also considered more effective than an infusion thus teaching away from the invention.

None of the prior art documents suggest the bolus-infusion regimen claimed, in particular for the treatment of acute ischemic stroke.

Thus there appears a general teaching against the invention.

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2007/074997

The application also provides sound basis for the bolus-infusion dosing regimen based on PK modeling (see example on pages 20-26).

The Tenecteplase dosing regimen was derived using a modeling and simulation approach based upon alteplase and tenecteplase acute myocardial infarct data. The resulting tenecteplase PPK model was used for acute ischemic stroke dosing regimen estimates and simulations.

8. Claims 24 and 25 are not considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT).

The subject matter of claims 24 and 25 only involves the combination of drugs already known to treat ischemic stroke individually (cf. D1). Such a combination can only be regarded as inventive, if the drugs and tenecteplase present unexpected effects or properties. This does not appear to be the case and therefore claims 24 and 25 are not considered as involving an inventive step (Art 33(3) PCT).

Re Item VI

Certain documents cited

9. Although D9-D11 are not documents pursuant to Art 64.1 PCT, they may be taken into account in the regional phase for the assessment of novelty.

D9 provides a review on treatments for ischemic stroke including tenecteplase.

D10 discloses the treatment of stroke comprising administration of tenecteplase at a dose of **0.9 mg/kg** i.v. as a **bolus** injection given over one minute, 1 or 6 hrs following embolization.

D11 provides compositions and kits comprising 0.01-**0.05 mg/ml** of tenecteplase for treating pathological collections of fibrin-rich fluids of which acute ischemic stroke is included. However, no clear dosage regimen is provided for treating acute ischemic stroke. For peripheral thrombosis, 0.001-0.2 mg/kg/hr is suggested and a bolus of 1-5mg for arterial occlusive disease is disclosed.

USO DE TENECTEPLASA PARA TRATAR UN ICTUS ISQUÉMICO AGUDO

5

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DEL DESCUBRIMIENTO

- Un método para el tratamiento del ictus isquémico agudo en humanos que comprende la administración de tenecteplasa al humano en una dosis total de 0,05 a 0,5 mg/kg
- 10 aproximadamente (a) mediante administración en embolada de una dosis inicial comprendida entre alrededor de 0,05 y 0,15 mg/kg, seguida de infusión de una cantidad igual a la dosis total menos la dosis inicial durante un periodo de 50 a 90 minutos aproximadamente, o (b) mediante administración en embolada. También se describen los kits para aplicar este método.

USO DE TENECTEPLASA PARA TRATAR UN ICTUS ISQUÉMICO AGUDO

Antecedentes de la invención

5 Solicitud relacionada

La presente memoria descriptiva es una solicitud no provisional presentada de conformidad con lo dispuesto en el artículo 1.53(b) del Título 37 del Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos (Code of Federal Regulations, CFR), en la cual se reivindica prioridad en virtud de lo dispuesto en el artículo 119(e) del Título 35 del United States Code (USC) para la Solicitud Provisional de EE.UU. con n.º de serie 60/823, 868 presentada el 29 de agosto de 2006, cuyo contenido completo se incorpora a la presente memoria descriptiva a modo de referencia.

Ámbito de la invención

La invención se refiere a un método de tratamiento del ictus con un agente trombolítico, en concreto, un método de administración de tenecteplasa a una pauta posológica determinada para tratar el ictus isquémico agudo.

Descripción de métodos afines:

"Ictus" es un término general para hacer referencia al daño cerebral agudo ocasionado por enfermedad de los vasos sanguíneos. Representa un grave problema para la sociedad: cada año, en Estados Unidos, unas 500.000 personas mueren o quedan con incapacidad permanente como consecuencia del ictus. El ictus se puede clasificar en dos categorías principales: ictus hemorrágico (ocasionado por filtración de sangre fuera de los vasos sanguíneos normales) e ictus isquémico (isquemia cerebral ocasionada por la falta de irrigación en el cerebro). La presente memoria descriptiva hace referencia a este último tipo.

El ictus isquémico ocasiona un tercio aproximadamente de todas las muertes que se producen en los países industrializados y es la principal causa de incapacidad grave y prolongada en adultos mayores de 45 años. Por lo tanto, resulta evidente que es preciso disponer de tratamiento farmacológico para el ictus isquémico agudo. Los conocimientos sobre los mecanismos que desencadenan el ictus y sobre la cascada isquémica que se produce tras el ictus han ido aumentando considerablemente; además, ahora se comprende mejor la lesión neuronal y la muerte celular.

Los tres mecanismos principales que intervienen en el ictus isquémico son la trombosis, la embolia y la hipoperfusión sistémica (con isquemia e hipoxia resultantes). En cada uno de estos tipos de ictus, la zona del cerebro que muere como consecuencia de la falta de irrigación se denomina zona infartada. La obstrucción de una arteria cerebral por un trombo formado en la pared de la arteria cerebral se denomina, por lo general, "trombosis cerebral". En la embolia cerebral, el material oclusivo que bloquea la arteria cerebral se desplaza en dirección

anterógrada por el torrente sanguíneo (por ejemplo, un émbolo es transportado desde el corazón a la arteria cerebral). Dada la dificultad para distinguir si el ictus está causado por trombosis o embolia, se utiliza el término "tromboembolia" para abarcar estos dos tipos de ictus. La hipoperfusión sistémica puede producirse como consecuencia de niveles elevados de lactato en sangre, disminución de los valores de hematocrito, presión arterial baja o incapacidad del corazón para bombear la sangre correctamente.

Cuando los síntomas del ictus duran menos de 24 horas y el paciente se recupera completamente, se dice que el paciente ha sufrido un accidente isquémico transitorio (AIT). Los síntomas de un AIT consisten en una alteración temporal del habla, la vista, la sensibilidad o el movimiento. Como se suele pensar que un AIT es una advertencia de que se producirá ictus isquémico, los pacientes que hayan sufrido un AIT son aptos para recibir tratamiento preventivo para ictus isquémico, con anticoagulantes (por ejemplo, cumarina y heparina) o antiplaquetarios (como aspirina y ticlopidina), por ejemplo.

El ictus isquémico agudo es un proceso patológico heterogéneo y resulta difícil pronosticar su evolución y las probabilidades de recuperación, incapacidad permanente o muerte de los pacientes. Suele deberse a una lesión oclusiva arterial aguda de origen tromboembólico. La localización de la lesión oclusiva arterial en el ictus isquémico agudo puede ser relativamente variada. En el tratamiento del ictus isquémico tromboembólico, se han utilizado trombolíticos, como el activador del plasminógeno tisular recombinante (rt-PA), que ejercen su acción mediante lisis del trombo causante de la isquemia. De hecho, el rt-PA administrado por vía intravenosa (alteplasa, ACTIVASE®) es el único fármaco autorizado para el tratamiento del ictus isquémico agudo. El rt-PA administrado por vía intravenosa (0,9 mg/kg, 90 mg máximo), con el 10% de la dosis administrada mediante inyección intravenosa en embolada y el resto de la dosis administrado en infusión continua durante 60 minutos, es el tratamiento recomendado en las 3 primeras horas del inicio del ictus isquémico. Se cree que el fármaco es más útil si se administra lo antes posible tras sufrir el ictus isquémico agudo (Gross *et al.*, *Neurosurgery*, 36:1172-1177 (1995); Ingall *et al.*, *Stroke*, 35:2418-2424 (2004); The ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA Study Group Investigators, *Lancet*, 363:768-774 (2004)), para restablecer, parcialmente al menos, la circulación cerebral en la región isquémica y para mantener la viabilidad neuronal. No obstante, se dispone de nuevos datos que ponen de manifiesto que la administración en fases posteriores, mediante otros métodos, resulta eficaz; por ejemplo, así se ha comprobado mediante el uso de técnicas de RM por difusión ponderada y por perfusión o hemodinámica y la técnica de perfusión por TAC. Tomsick, *J. Vasc. Interv. Radiol.*, 15:S67-S76 (2004). Asimismo, se obtuvieron resultados positivos con el tratamiento mediante catéter a base del activador del plasminógeno tisular (tPA) administrado intraarterialmente o de uroquinasa sólo o complementado con angioplastia con balón/colocación de stent en pacientes que no reunían los requisitos para recibir tratamiento intravenoso para el ictus isquémico agudo

que habían sufrido. Ramee *et al.*, *Stroke*, 35:e109-e111 (2004). También se ha propuesto un tratamiento con tPA que combine administración intravenosa e intraarterial para recanalización en pacientes con ictus isquémico. The IMS Study Investigators, *Stroke*, 35:904-912 (2004).

La trombolisis, la lisis de un coágulo en una arteria cerebral con tPA en las primeras
5 horas tras el inicio de los síntomas en el ictus isquémico, fue aprobada para el tratamiento del ictus isquémico agudo en 1996. Otros dos agentes, la prouroquinasa (administración intraarterial directa en el trombo arterial en M1 o M2) y el ancrod intravenoso, un agente reductor de los niveles de fibrinógeno obtenido del veneno de la víbora malaya, han demostrado que tienen un beneficio terapéutico y pueden estar indicados en el futuro en el tratamiento del ictus isquémico
10 agudo. También se ha estudiado el efecto de los anticuerpos anti-ICAM-1 en un modelo de conejo con ictus embólico, seguidos de trombolisis con tPA (Bowes *et al.*, *Exp. Neurol.*, 119:215-219 (1993)). Aunque el tPA (administrado 30 minutos tras la isquemia) y el anticuerpo anti-ICAM-1 (administrado 5 minutos tras la isquemia) producían por separado una mejoría en la respuesta neurológica con respecto a los controles, la administración de una combinación de
15 los dos compuestos al mismo tiempo no resultaba más eficaz que la administración por separado de los mismos. Cuando la trombolisis se retrasaba tres horas tras la embolia, ni el tPA ni la combinación de los dos agentes reducían el daño neurológico. En experimentos llevados a cabo en ratones también se ha demostrado que el tPA (administrado 30 minutos tras la isquemia) y un anticuerpo anti-CD18 (administrado 5 minutos tras la isquemia) producían por separado una
20 mejoría de la respuesta neurológica, aunque la administración de la combinación de los dos compuestos al mismo tiempo no resultaba más eficaz que la administración de cada compuesto por separado (Bowes *et al.*, *Neurology*, 45:815-819 (1995)). La combinación de un anticuerpo anti-ICAM-1 (administrado 15 minutos tras la isquemia) con el tPA (administrado 2 horas después de la isquemia) prolongaban el tiempo durante el cual el tPA mantenía su eficacia tras
25 la isquemia. Es decir, la combinación era eficaz al prolongar el periodo de eficacia terapéutica del tPA cuando el tPA se administraba por separado a un conejo. Este efecto también se ha observado en ratas con tPA y un inhibidor del receptor de la glicoproteína IIB/IIIA. Li *et al.*, *Circulation*, 107:2837-2843 (2003). Las publicaciones de las Patentes de EE.UU. 2002/0081294 y 2004/0057951 describen la administración conjunta de un compuesto
30 trombolítico y de un anticuerpo anti-CD18 para aumentar el flujo sanguíneo en una arteria asociada a infarto en un mamífero, como un humano, (por ejemplo, infarto agudo de miocardio (IAM) en un mamífero con una arteria coronaria bloqueada o ictus isquémico focal causado por obstrucción de una arteria cerebral).

En la Patente de EE.UU. n.º 6.541.452 se describe un inhibidor cerebral del tPA y su
35 uso en el tratamiento del ictus. En la Publicación de la Patente de EE.UU. 2004/0176347 se describe una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades isquémicas

cerebrales que comprende un agente que mejora la función de los astrocitos y un trombolítico, preferiblemente tPA, como principios activos.

La tenecteplasa (TNK, TNKASE™, Genentech, Inc., South San Francisco, California) es una variante diseñada genéticamente del tPA humano clonada y expresada en células de ovario de hámster chino. Keyt *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 91:3670-3674 (1994). Véase, también, Verstraete, *Am. J. Med.*, 109:52-58 (2000) para obtener una descripción general de trombolíticos de tercera generación. La tenecteplasa, aprobada en Estados Unidos para administración en embolada en dosis única en pacientes con IAM, fue diseñada con el fin de conseguir una mayor especificidad por la fibrina y una mayor semivida que con la alteplasa.

La tenecteplasa y la alteplasa permitían obtener unos resultados equivalentes para la mortalidad a 30 días cuando se comparaba la administración en embolada en dosis única de tenecteplasa con una dosis de carga de alteplasa en el infarto agudo de miocardio en el ensayo aleatorizado, doble ciego ASSENT-2. La facilidad de administración de la tenecteplasa puede favorecer un tratamiento hospitalario y ambulatorio más rápido. Van de Werf *et al.*, *Lancet*, 354:716-722 (1999). Los resultados del estudio ASSENT-2 indicaban que la tasa total de ictus y la mortalidad a 30 días eran menores en mujeres mayores de 75 años tratadas con tenecteplasa que en las tratadas con alteplasa, aunque esta diferencia no era estadísticamente significativa. Los autores llegaron a la conclusión de que las pacientes mujeres y los pacientes de ambos sexos mayores de 75 años se beneficiarán probablemente más de un tratamiento con un trombolítico que sea administrado en función de una dosis ajustada al peso, por ejemplo, la tenecteplasa. Vermeer, *Thrombosis Research*, 103: Supplement 1, S101-S104 (30 de septiembre de 2001). Otros trombolíticos que pueden resultar útiles en el tratamiento del IAM incluyen la estreptoquinasa, la uroquinasa, la anistreplasa, la alteplasa, la saruplase, la reteplase, la lanoteplase, la estafiloquinasa, la fibrolase, la prouroquinasa y el activador del plasminógeno extraído de la saliva del murciélago vampiro. Iqbal, *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 6/1:1-13 (2000). Los datos sobre seguimiento del tratamiento con tenecteplasa indican que muestra unos perfiles generales de eficacia y tolerabilidad similares a los de la alteplasa, con una mortalidad similar tras un año de seguimiento. La tenecteplasa tiene una clara ventaja frente a la alteplasa, dado que la mortalidad en pacientes que reciben tratamiento tardío y la incidencia de complicaciones hemorrágicas no cerebrales son menores en el estudio ASSENT-2. En Dunn y Goa, *Am J Cardiovasc Drugs* 1(1), 51-66 (2001).

Callahan *et al.*, *HeartDrug* 1/5:281-290 (2001), se afirma que tanto el r-PA como la tenecteplasa son eficaces en el tratamiento del IAM cuando se administran en embolada, lo que puede facilitar el inicio del tratamiento en una fase anterior así como una reducción de los costes del tratamiento. En un estudio posterior, se observó que los trombolíticos (reteplase, tenecteplase, alteplase y estreptoquinase) parecen tener una eficacia similar cuando se trata de reducir la mortalidad y los claros beneficios de la alteplase administrada utilizando la pauta

5 acelerada en el estudio GUSTO-I concuerdan con este hecho. Dunder *et al.*, *QJM*, 96:103-113 (2003). Se observó que la tenecteplasa era eficaz en el tratamiento del IAM en combinación con la heparina de bajo peso molecular enoxaparina (ENOX) o heparina no fraccionada en un entorno prehospitalario en un ensayo denominado ASSENT-3 PLUS. La combinación de tenecteplasa con ENOX reduce los acontecimientos isquémicos tempranos, pero es preciso realizar estudios con dosis menores de ENOX en pacientes ancianos. Wallentin *et al.*, *Circulation*, 108:135-142 (2003); Patente de EE.UU. n.º 7.084.118.

10 En el tratamiento del ictus isquémico, Jonas *et al.*, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 939:257-267 (2001) describe el valor pronóstico de modelos animales para evaluar el fracaso terapéutico de protectores neuronales frente al éxito de la trombolisis. En ensayos clínicos en humanos se ha observado el fracaso terapéutico de los agentes que han demostrado su acción neuroprotectora en modelos animales con ictus. Se ha referido que la trombolisis era beneficiosa para el ictus en animales y humanos. En animales, el efecto de los agentes neuroprotectores y de los trombolíticos sobre el tamaño del infarto depende del tiempo: el inicio temprano del tratamiento permite obtener mejores resultados y el beneficio se va perdiendo progresivamente y, al final, completamente, a medida que aumenta el tiempo transcurrido hasta que se administra el primer tratamiento. Los datos en animales también demuestran que, en general, los efectos de los agentes neuroprotectores son más débiles y se pierden por completo antes que los efectos de los trombolíticos. Los datos en humanos demuestran que los ensayos clínicos con agentes neuroprotectores en los que se ha producido el fracaso terapéutico de estos tienen unos tiempos de inicio de tratamiento que superan los utilizados en pruebas de estos agentes en animales. En cambio, en los ensayos clínicos en humanos sobre trombolisis se limitan uniformemente los tiempos de inicio de tratamiento en los que estos agentes han demostrado un efecto beneficioso en animales. En ensayos clínicos sobre ictus, los agentes neuroprotectores no producían beneficio alguno, puesto que, en el mejor de los casos, sus efectos eran demasiado débiles y se administraban demasiado tarde, según los resultados obtenidos en modelos animales. El tratamiento con trombolíticos, como tenecteplasa y uroquinasa, que tienen un efecto más potente que los agentes neuroprotectores en modelos animales, se utilizó clínicamente durante un periodo de tiempo temprano para lograr una eficacia óptima y produjo resultados beneficiosos.

35 Los estudios sobre trombolisis intravenosa e intraarterial para el tratamiento del ictus isquémico agudo avanzan con rapidez. Las limitaciones de los trombolíticos existentes han favorecido el desarrollo de nuevos trombolíticos durante los últimos diez años, denominados trombolíticos de tercera generación. Se han estudiado dos de los diversos trombolíticos de tercera generación para el tratamiento del ictus isquémico agudo e incluyen tenecteplasa y reteplasa. Debido a las modificaciones estructurales introducidas en estos trombolíticos de

tercera generación, presentan semividas más largas y mayor penetración en la matriz del trombo. El primer ensayo clínico prospectivo en humanos ha evaluado la seguridad y eficacia de reteplasa administrada intraarterialmente en 16 pacientes con ictus isquémico que no cumplían los requisitos para recibir tratamiento intravenoso con alteplasa. Tras el tratamiento, se observó
5 recanalización completa o prácticamente completa en el 88% de los pacientes. Se prevé que el desarrollo y uso de trombolíticos de tercera generación aumente la tasa de recanalización y la recuperación clínica en pacientes con ictus isquémico. Qureshi *et al.*, *Current Opinion in Investigational Drugs* 3(12):1729-1732 (2002).

Por ejemplo, monteplasa, un rtPA modificado, reduce el volumen del infarto y la
10 transformación hemorrágica en un modelo de ictus embólico en ratas. Muramatsu *et al.*, *Neurological Research*, 24:311-316 (2002). Otros fármacos de tercera generación de este tipo incluyen lanoteplasa, plasmina o una forma troncada de plasmina (microplasmina), un trombolítico de acción directa con actividades terapéuticas y neuroprotectoras asociadas a fármacos no trombolíticos, el activador del plasminógeno salivar desmondus rotundus alfa 1
15 (rDSPa) y un plasminógeno mutante humano activado mediante fibrina (BB10153; British Biotech Inc.). Estas áreas de hallazgo de fármacos y desarrollo galénico se revisan en Lapchak, *Expert Opinion on Investigational Drugs* 11:1623-1632 (2002).

En la actualidad, se está llevando a cabo un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego con aumento secuencial de la dosis, denominado estudio CLEAR sobre ictus, con el
20 fin de evaluar la seguridad de eptifibatide, un heptapéptido cíclico de administración intravenosa que bloquea selectivamente el receptor plaquetario de la glicoproteína IIb/IIIa, en combinación con rt-PA a dosis baja en ictus isquémico agudo tratado en las tres primeras horas.

Se ha señalado que la tenecteplasa puede ser un neuroprotector tras un ictus debido a que presenta una mayor especificidad por la fibrina que la alteplasa, a su resistencia al PAI-1 y a
25 su mayor semivida biológica (18 minutos, frente a los 10 minutos de la alteplasa), todo lo cual podría llevar a una reducción de las hemorragias cerebrales con respecto a la alteplasa en pacientes con ictus.

Se llevó a cabo un estudio piloto sobre la tenecteplasa en 88 pacientes con ictus isquémico agudo incluidos entre 2000 y 2003 utilizando 4 dosis distintas de tenecteplasa: 0,1,
30 0,2, 0,4 y 0,5 mg/kg. No se observaron hemorragias intracraneales (HIC) sintomáticas con las tres primeras dosis. Dos de los 13 pacientes presentaron HIC sintomáticas con 0,5 mg/kg y las HIC iban aumentando al aumentar la dosis (8% - 38%), con respuestas similares a las obtenidas en el grupo con alteplasa en el anterior ensayo sobre ictus isquémico agudo. En la actualidad, se está estudiando la tenecteplasa en un estudio clínico de fase IIb aleatorizado y controlado en

pacientes con ictus isquémico agudo a los que se administra 0,1 mg/kg de tenecteplasa, 0,4 mg/kg de tenecteplasa y 0,9 mg/kg de rt-PA.

En un estudio previo en animales, se comparó la actividad de la tenecteplasa con la de la alteplasa en modelos de ictus embólico y hemorragia periférica en conejos. La infusión de alteplasa o la administración en embolada de tenecteplasa ocasionó la lisis del coágulo dependiente de la dosis. Se observó que la tenecteplasa era mucho más potente que la alteplasa en miligramo por kilogramo de peso. A diferencia de la alteplasa, la tenecteplasa causaba una menor activación sistémica del plasminógeno y menos transformaciones hemorrágicas en este modelo. La tenecteplasa no prolongaba el tiempo de hemorragia. Los autores indican que, mediante la combinación de una mayor especificidad por la fibrina y una reducción de la depuración plasmática, es posible producir un trombolítico (tenecteplasa) que sea más cómodo y potente que el tPA de tipo natural. Según los autores, la reducción significativa de transformaciones hemorrágicas se puede atribuir a la conservación del plasminógeno sistémico observado con esta molécula. Thomas *et al.*, *Stroke*, 25:2072-2078 (1994).

En otro estudio con animales, se comparó la tenecteplasa a una dosis de 0,6 mg/kg o de 1,5 mg/kg con el tPA de tipo natural en un modelo de ictus embólico en conejos. Tanto la tenecteplasa como el tPA de tipo natural causaban trombolisis en la mayoría de los sujetos y no presentaban diferencias entre sí. Ni la tenecteplasa ni el tPA influían en el tamaño de las hemorragias. La tenecteplasa muestra tasas de recanalización similares a las del tPA de tipo natural en un modelo de ictus embólico. Mientras el tPA aumenta la tasa de hemorragias, la hemorragia asociada al tratamiento con tenecteplasa no es estadísticamente distinta a la de los controles o a la del grupo con tPA. Los autores señalaron que la tenecteplasa muestra resultados esperanzadores como tratamiento trombolítico alternativo para el ictus, pero no podían demostrar una mayor seguridad que la obtenida con el tPA de tipo natural. Chapman *et al.*, *Stroke*, 32:748-52 (2001).

Estudios más recientes en humanos indican muchos paralelismos con los estudios en animales, no sólo en lo referente al carácter de los acontecimientos tras la isquemia, sino también en su evolución a lo largo del tiempo. Callaway, *Current Neuropharmacology*, 2/3:277-294 (2004). La administración conjunta de NXY-059 (100 mg/kg) y tenecteplasa (0,9 mg/kg) seis horas después del ictus embólico en conejos mejora los resultados clínicos. Lapchak *et al.*, *Experimental Neurology* 188:279-285 (Aug. 2004); *Comment in Exp Neurol.*, 188:195-199 (agosto de 2004). Wagner y Jauch *Experimental Neurology* 188(2):195-199 (2004); *Comment on Exp Neurol.* 188(2):279-85 (2004) señala el periodo de tiempo que puede transcurrir para el tratamiento de ictus agudo con trombolíticos como la tenecteplasa más tratamientos protectores del sistema nervioso central (SNC) como depuradores de radicales libres, NXY 059 y óxidos de

5 nitrógeno. Lapchak *et al.*, *Experimental Neurology*, 185:154-159 (2004) describe una
comparación entre resultados clínicos con tenecteplasa y alteplasa tras ictus embólico de
coágulo pequeño en conejos. El modelo de ictus embólico de coágulo pequeño en conejos
(RSCEM) se utilizó para un análisis de la relación dosis-respuesta de la tenecteplasa (0,1 mg/kg-
3,3 mg/kg) y la alteplasa (0,9 mg/kg-3,3 mg/kg) administradas por vía intravenosa 1 hora
después de la embolia.

10 En estudios adicionales, se administró tenecteplasa (0,9 mg/kg) o alteplasa (3,3 mg/kg)
3 (o 6) horas después de la embolia para determinar el intervalo de tiempo durante el cual los
trombolíticos seguían siendo eficaces. En ambos estudios, se llevó a cabo un análisis conductual
a las 24 horas de la embolia, que permitía determinar la dosis eficaz en el ictus (P50) o la
cantidad de coágulo (mg) que produce déficit neurológico en el 50% de los conejos.

15 Este estudio indica que la tenecteplasa tiene un amplio rango terapéutico, un intervalo
terapéutico mínimo de 3 horas y un efecto duradero. Además, el perfil de seguridad de la
tenecteplasa es similar al de la alteplasa. La tenecteplasa no aumenta la tasa de hemorragia
intracerebral (HIC) con respecto a la alteplasa. Sin embargo, el rango y el intervalo terapéuticos
correspondientes a la alteplasa son más limitados que con la tenecteplasa. Estos estudios en
animales indican que la tenecteplasa tiene un perfil farmacológico mejor que la alteplasa y
respaldan que se siga investigando la tenecteplasa en ensayos clínicos aleatorizados doble ciego
en pacientes con ictus. Véase, también, Araujo *et al.*, *Society for Neuroscience Abstract Viewer
and Itinerary Planner*, Volumen: 2003, Página: Resumen n.º 102.2 (2003) Congreso: 33rd
20 Annual Meeting of the Society of Neuroscience, New Orleans, LA, EE.UU., 08-12 de
noviembre de 2003.

25 Es necesario proporcionar un método para mejorar la respuesta clínica en el ictus
isquémico agudo, por ejemplo aumentando el flujo sanguíneo cerebral y/o reduciendo el tamaño
del infarto, con tenecteplasa.

Resumen de la invención.

30 Por lo tanto, la invención es la que se reivindica. En un aspecto, la invención
proporciona un método para el tratamiento del ictus isquémico agudo en humanos y dicho
método comprende la administración de tenecteplasa al humano en una dosis total de 0,05 a 0,5
mg/kg aproximadamente (a) mediante administración en embolada de una dosis inicial
comprendida entre alrededor de 0,015 y 0,15 mg/kg, seguida de infusión de una cantidad igual a
la dosis total menos la dosis inicial durante un periodo de 50 a 90 minutos aproximadamente, o
(b) mediante administración en embolada únicamente. Es conveniente que la tenecteplasa sea
administrada al humano en forma de una formulación farmacéuticamente aceptable, como las
35 explicadas detalladamente en la presente memoria descriptiva. La dosis total está comprendida
preferentemente entre aproximadamente 0,2 y 0,3 mg/kg y es aún mejor si es de
aproximadamente 0,25 mg/kg.

En una forma de realización de este método, la dosis total se administra inicialmente en embolada seguida de infusión continua. Preferentemente, la dosis inicial es de aproximadamente 0,08 a 0,12 mg/kg; más preferentemente, aproximadamente 0,1 mg/kg en embolada; y/o el periodo de infusión continua dura entre aproximadamente 55 y 70 minutos y, más preferentemente, aproximadamente 60 minutos. En una forma de realización especialmente preferente, la dosis total es de aproximadamente 0,25 mg/kg administrados en una dosis inicial en embolada de aproximadamente 0,1 mg/kg, seguida de infusión continua de aproximadamente 0,15 mg/kg durante alrededor de 60 minutos. En otra forma de realización especialmente preferente, se administra al humano una dosis total de aproximadamente 0,25 mg/kg de tenecteplasa en aproximadamente 60 minutos, administrada al inicio en embolada de 0,1 mg/kg durante un minuto, seguida de infusión continua de aproximadamente 0,25/kg durante lo que queda de alrededor de 60 minutos.

En otra forma de realización de este método, la dosis total se administra por completo en embolada. La dosis total suele oscilar entre aproximadamente 0,05 mg/kg y aproximadamente 0,5 mg/kg.

En una forma de realización preferente, la dosis total es de aproximadamente 0,25 mg/kg.

Preferentemente en ambos métodos, la tenecteplasa se administra al humano entre aproximadamente 15 minutos y aproximadamente 20 horas desde el inicio del ictus isquémico agudo; más preferentemente, entre aproximadamente 45 minutos y aproximadamente 6 horas; y, aún más preferentemente, en un máximo de 3 horas desde el inicio de dicho ictus isquémico. En una forma de realización preferente, la administración en embolada es intravenosa y/o la infusión es continua.

En una forma de realización preferente de estos dos métodos, los dos comprenden la administración al humano de una cantidad eficaz de un segundo fármaco, cuando el primer fármaco es tenecteplasa. Este segundo fármaco es preferentemente un neuroprotector, un trombolítico, un antagonista de la glicoproteína IIb/IIIa o un anticuerpo anti-CD18. Este segundo fármaco se puede administrar al humano bien antes, después o al mismo tiempo que la tenecteplasa. Por ejemplo, este segundo fármaco se puede administrar al mamífero más de aproximadamente 3 horas después del inicio del ictus isquémico (por ejemplo, al menos una vez entre aproximadamente 3 y 8 horas desde el inicio del ictus y, preferentemente, entre aproximadamente 3 y 6 horas).

En otro aspecto, la invención proporciona un kit que comprende: un envase que contiene tenecteplasa; e instrucciones para el uso de tenecteplasa en el tratamiento del ictus isquémico agudo en humanos mediante la administración de tenecteplasa al humano en una dosis total de 0,05 a 0,5 mg/kg aproximadamente (a) mediante administración en embolada de una dosis inicial comprendida entre alrededor de 0,015 y 0,15 mg/kg, seguida de infusión de una

cantidad igual a la dosis total menos la dosis inicial durante un periodo de 50 a 90 minutos aproximadamente, o (b) mediante administración en embolada.

Preferentemente, la dosis total es de aproximadamente 0,2 a 0,3 mg/kg; más preferentemente, de aproximadamente 0,25 mg/kg; y la dosis inicial administrada en embolada es de aproximadamente 0,08 a 0,12 mg/kg.

En una forma de realización de este kit, la dosis total se administra inicialmente en embolada seguida de infusión continua. En una forma de realización preferente, la dosis total es de aproximadamente 0,25 mg/kg administrados en una dosis inicial en embolada de aproximadamente 0,1 mg/kg, seguida de infusión continua de aproximadamente 0,15 mg/kg durante 60 minutos. En una forma de realización especialmente preferente del kit, la dosis total es de aproximadamente 0,25 mg/kg administrados en una dosis inicial en embolada de aproximadamente 0,1 mg/kg, seguida de infusión continua de aproximadamente 0,15 mg/kg durante alrededor de 60 minutos. En otra forma de realización especialmente preferente del kit, se administra una dosis total de aproximadamente 0,25 mg/kg de tenecteplasa en aproximadamente 60 minutos, administrada al inicio en embolada de alrededor de 0,1 mg/kg durante un minuto, seguida de infusión continua de aproximadamente 0,25/kg durante lo que queda de 60 minutos.

En otra forma de realización de este kit, la dosis total se administra por completo en embolada.

Los kits descritos en la presente memoria descriptiva comprenden preferentemente un envase que contiene un segundo fármaco y las instrucciones incluyen las instrucciones de uso del segundo fármaco en combinación con la tenecteplasa para el tratamiento del ictus isquémico en un humano mediante la administración a este de una cantidad eficaz del segundo fármaco. Este segundo fármaco es preferentemente un neuroprotector, un trombolítico, un antagonista de la glicoproteína IIb/IIIa o un anticuerpo anti-CD18.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra la mediana de las concentraciones de ACTIVASE® (alteplasa) previstas según un modelo tras la administración de 0,9 mg/kg (10%) en embolada durante 1 minuto y la administración del 90% restante durante lo que quedaba de 1 hora. Estos fueron los resultados de una simulación en 1000 sujetos. Las características demográficas se basaron en las observadas en un estudio piloto sobre ictus isquémico agudo.

La Figura 2 muestra los perfiles farmacocinéticos (PK) previstos según modelos y obtenidos a partir de simulaciones en 1000 sujetos, en los que se compara la mediana de las concentraciones de alteplasa (ACTIVASE®) previstas según modelos con la mediana, el percentil 5 y el percentil 95 de las concentraciones de tenecteplasa (TNK) a partir de un tratamiento con 0,25 mg/kg administrados en embolada y en infusión continua. La simulación se basó en la administración de 0,25 mg/kg de tenecteplasa, de los cuales 0,1 mg/kg fueron

administrados en embolada durante 1 minuto y 0,15 mg/kg en infusión durante lo que quedaba de una hora. El percentil 5 de la concentración de tenecteplasa está representado por la línea (continua) que figura en la parte inferior del gráfico; la mediana es la línea punteada próxima a la línea de la mediana de la activasa; y el percentil 95 de la concentración de tenecteplasa es la línea discontinua que aparece en la parte superior. La mediana de la concentración de alteplasa prevista según modelos se basó en la administración de 0,9 mg/kg (máx. 90 mg/kg) en embolada, lo que suponía el 10% de la dosis total, y el 90% en infusión durante lo que quedaba de una hora (la mediana de la activasa es la línea continua que se mantiene estable y, luego, cae bruscamente después de 60 minutos).

La Figura 3 muestra los perfiles farmacocinéticos (PK) previstos según modelos y obtenidos a partir de simulaciones en 1000 sujetos, en los que se compara la mediana de las concentraciones de alteplasa (ACTIVASE®) previstas según modelos para un tratamiento que combina administración en embolada e infusión continua con la mediana, el percentil 5 y el percentil 95 de las concentraciones de tenecteplasa (TNK) previstas según modelos a partir de un tratamiento con 0,25 mg/kg administrados en embolada únicamente. El percentil 5 de la concentración de tenecteplasa está representado por la línea (continua) que figura en la parte inferior del gráfico; la mediana es la línea punteada situada encima de la línea de la mediana de la activasa; y el percentil 95 de la concentración de tenecteplasa es la línea discontinua que aparece en la parte superior. La mediana de la concentración de alteplasa prevista según modelos se basó en la administración de 0,9 mg/kg (máx. 90 mg/kg) en embolada, lo que suponía el 10% de la dosis total, y el 90% en infusión durante lo que quedaba de una hora (la mediana de la activasa es la línea continua que se mantiene estable y, luego, cae bruscamente después de 60 minutos).

Descripción detallada de las formas de realización preferentes

A. Definiciones

Por "ictus" se entiende en la presente memoria descriptiva un déficit neurológico causado por un accidente cerebrovascular (ACV), que interrumpe el riego sanguíneo en el cerebro durante un mínimo de 24 horas. El ictus puede adoptar formas distintas, que incluyen ictus hemorrágico e ictus isquémico, los cuales se pueden subdividir a su vez. De este modo, por ejemplo, el ictus hemorrágico se puede caracterizar por el súbito desarrollo de un déficit neurológico con HIC o hemorragia subaracnoidea (HSA), mientras que entre los subtipos del ictus isquémico están el ictus lacunar, el ictus tromboembólico y el ictus cardioembólico. El término "ictus" se utiliza en la presente memoria descriptiva en su sentido más amplio e incluye todas las formas de ictus, con independencia de que se mencionen o no en la misma.

Por "accidente isquémico transitorio" o "AIT" se entenderá en la presente memoria descriptiva una interrupción temporal del riego sanguíneo en el cerebro que se resuelve por completo en un plazo de 24 horas y que, por lo general, dura entre algunos minutos y una hora.

Por "ictus isquémico agudo" se entenderá en la presente memoria descriptiva el desarrollo agudo de un trastorno focal o global de la función cerebral como consecuencia de una tromboembolia que dura más de 24 horas u ocasiona la muerte. Un ictus isquémico focal agudo consiste en daño cerebral causado por la interrupción del riego sanguíneo a una región del cerebro. El ictus isquémico agudo de interés para la presente memoria descriptiva suele estar causado por obstrucción de una o más arterias, incluidas las arterias cerebrales principales (por ejemplo, la arteria cerebral central, la arteria cerebral anterior, la arteria cerebral posterior, la arteria carótida interna, la arteria vertebral o la arteria basilar) y las arterias secundarias o arteriolas. Por "obstrucción arterial" se suele entender un único émbolo o trombo o varias partículas de coágulos que obstruyen las arterias primarias y las arterias secundarias o arteriolas.

En la presente memoria descriptiva, se utiliza el término "hemorragia intraventricular" o "HIV" para hacer referencia a la hemorragia en el interior de los ventrículos del cerebro o en torno a ellos. La HIV se suele clasificar en cuatro grados: grado 1: la hemorragia se produce en un área pequeña de los ventrículos; grado 2: la hemorragia también se produce en el interior de los ventrículos; grado 3: los ventrículos se dilatan por la sangre; grado 4: la hemorragia se extiende al interior del tejido cerebral que rodea los ventrículos.

Por "aumento de la irrigación en el cerebro o disminución del tamaño del infarto" se entiende el acto de mejorar la respuesta clínica mediante la inducción de un aumento estadística o fisiológicamente significativo de la irrigación en el cerebro y/o una reducción estadística o fisiológicamente significativa del tamaño del infarto en un mamífero tratado con respecto a un mamífero que no reciba tratamiento, según se determine mediante la utilización de técnicas bien conocidas en el sector, como imagenología vascular, por ejemplo. Preferentemente, la irrigación en el cerebro determinada entre 2 y 4 horas después de la administración del antagonista aumenta al menos un 30% y, preferentemente, al menos un 50% con respecto a la irrigación en el mamífero que no recibe tratamiento. Es de desear que el tamaño del infarto medido 48 horas después de la administración del antagonista sea un 20% inferior y, preferentemente, un 50% inferior al de un mamífero no tratado.

Un "infarto" es un área de necrosis en un tejido u órgano, por ejemplo, el corazón o el cerebro, ocasionada por la obstrucción de la circulación local por un trombo o émbolo. El tamaño del infarto se puede medir mediante métodos conocidos.

Una "arteria asociada a un infarto" es una arteria que, cuando queda bloqueada, al menos parcialmente, por un trombo o émbolo, provoca un infarto en un tejido u órgano, por ejemplo, el corazón o el cerebro.

Por "tratamiento" se entiende tanto el tratamiento terapéutico como medidas profilácticas o preventivas. Entre las personas que necesitan tratamiento se incluyen aquellas que ya tienen el trastorno, así como aquellas en las que se deben tomar medidas para prevenirlo. En la presente memoria descriptiva, es preferente el tratamiento de aquellos sujetos a los que se ha diagnosticado que han sufrido ictus, en concreto, ictus isquémico agudo.

Como se utiliza en la presente memoria descriptiva, el término "tenecteplasa", también conocido como TNK-tPA o como TNKASETM, marca de la variante del activador del plasminógeno tisular, hace referencia a una variante del tPA denominada T103N, N117Q, K296A, H297A, R298A, R299A tPA, comercializada por Genentech, Inc. (South San Francisco, California), donde Thr103 del tPA de tipo natural es sustituido por Asn (T103N), Asn117 del tPA de tipo natural es sustituido por Gln (N117Q) y Lys-His-Arg-Arg (identificador de secuencia n.º:1) 296-299 del tPA de tipo natural es sustituido por Ala-Ala-Ala-Ala (identificador de secuencia n.º:2)(KHRR296-299AAAA). Véanse los antecedentes de la presente memoria descriptiva y la Patente de EE.UU. n.º 5.612.029.

Un "prospecto" se refiere a las instrucciones que habitualmente se incluyen en los envases comerciales de los productos terapéuticos y contienen información sobre las indicaciones, el uso, la dosificación, la posología, las contraindicaciones, otros productos terapéuticos que pueden combinarse con el producto envasado y/o advertencias relativas al uso de dichos productos terapéuticos, *etc.*

Un "medicamento" es un fármaco activo para tratar el ictus, sus síntomas o efectos secundarios.

Un "segundo fármaco" es aquel que se puede añadir para ayudar al primer fármaco, la tenecteplasa, en el tratamiento del ictus. Entre los ejemplos de estos segundos fármacos se incluyen aspirina, moléculas de adhesión intracelular (ICAM)-1 y antagonistas del LFA-1, incluidos anticuerpos como enlimomab (un anticuerpo monoclonal anti-ICAM-1), y los anticuerpos anti-CD18 y anti-CD11a, los anticuerpos antileucocitarios humanos como Hu23F2G, antagonistas de la glicoproteína IIb/IIIa como eptifibatide (INTEGRELINTM) (una heptapéptido cíclico de administración intravenosa que bloquea selectivamente el receptor plaquetario de la glicoproteína IIb/IIIa), los inhibidores directos de la trombina, ecografía local o externa, recuperación mecánica de los coágulos o inactivación, trombolíticos, agentes cicatrizantes de heridas neuronales como el factor de crecimiento fibroblástico básico (por ejemplo, FIBLASTTM), agentes neuroprotectores como citicolina, magnesio, nalmefeno, dizocilpina, nimodipina, lamotrigina, sipatrigina, lubeluzol, mexiletina, clometiazol, agentes bloqueantes de los canales de calcio y sodio, antagonista del ácido beta-amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propiónico, un agonista de la serotonina, un modulador transmembrana del canal de potasio, agentes que inhiben la activación de astrocitos (por ejemplo, ONO 2506),

antioxidantes (por ejemplo, MCI-186), anticuerpos monoclonales antiadhesión y antagonistas y anticuerpos que inhiben la agregación plaquetaria, como argatroban y abciximab (REOPROTM), fenitoína, óxidos de nitrógeno, tratamientos protectores del SNC, depuradores de radicales libres como tirilazad, metabolitos reactivos del oxígeno y antioxidantes y otros trombolíticos distintos a tenecteplasa, como se define más adelante, como, por ejemplo, el complejo activador del plasminógeno-estreptoquinasa acilado (APSAC), el activador del plasminógeno-uroquinasa de cadena única (scu-PA), enzimas similares a trombina procedentes del veneno de serpientes como ancrod (preferentemente administrado de forma intravenosa, un agente reductor del fibrinógeno obtenido del veneno de la víbora Malaya), estreptoquinasa (por ejemplo, SAKSTARTM), uroquinasa, anistreplasa, alteplasa, saruplase, reteplasa, lanoteplasa (SUN-9216; Genetics Institute Inc.), plasmina, una forma truncada de plasmina (microplasmina, ThromboGenics Ltd.), un trombolítico de acción directa con actividades neuroprotectoras no asociadas a trombolíticos, el activador recombinante del plasminógeno salivar de desmodus rotundus (rDSPA) alfa-1 (Schering/Teijin Pharmaceuticals), un plasminógeno humano mutante activado mediante fibrina (BB10153; British Biotech Inc.), estafiloquinasa, fibrolasa, prouroquinasa (administración intraarterial directa en el trombo arterial en M1 o M2), monteplasa (rt-PA modificado), pamiteplasa, tisoquinasa y activador del plasminógeno extraído de la saliva del murciélago vampiro, un agente que mejora la función de los astrocitos, como el descrito en US 2004/0176347, un agente spin trap como NXY-059 (ceroviva), clopidogrel, agente bloqueante del receptor del ácido n-metil-dextro-aspartico, un agente anticonvulsivo, un inhibidor de la caspasa 3 (N-óxido (tert-butilimino)metil)-1,3-(bencenodisulfonato disódico), ebselen, glutatión peroxidasa, norfenazona, rovelizumab, lactacistina beta-lactona, tsukubaenolide, ácido 4-fosfonometilpipecólico, eliprodil, anticuerpos anti-gangliosido GM1 y variantes, sales y derivados biológicamente activos de cualquiera de los anteriores.

Un "agente trombolítico" es una molécula que descompone y/o disuelve un trombo. Entre los trombolíticos se incluyen la estreptoquinasa, el complejo activador del plasminógeno-estreptoquinasa acilado (APSAC), la uroquinasa, el activador del plasminógeno uroquinasa de cadena única (scu-PA), enzimas semejantes a trombina extraídas de venenos de serpientes como ancrod (Bell, W. "Defibrinogenating enzymes" en Colman *et al.*, (eds): *Hemostasis and Thrombosis*, Lippincott, Philadelphia (1987) p. 886), tPA y variantes biológicamente activas de cada uno de los anteriores. Trombolíticos aptos para su utilización en esta invención se describen, por ejemplo, en las Patentes de EE.UU. n.º 5.770.425, 5.770.426, 5.612.029, 5.520.911, 5.736.134, 5.728.567, 5.714.145, 5.840.564, 5.616.486, 5.411.871, 5.520.913, 5.262.170 y 5.108.901.

Por "administración conjunta" o "administrar conjuntamente" se entenderá, en la presente memoria descriptiva, la administración del segundo fármaco durante el intervalo terapéutico en el que resulta eficaz la tenecteplasa administrada sola. Por lo tanto, el segundo

fármaco puede ser administrado antes, después o al mismo tiempo que la tenecteplasa.

Dependiendo del tipo del segundo fármaco, su administración, por ejemplo, la administración del anticuerpo anti-CD18, se inicia preferentemente entre alrededor de 1 hora antes e inmediatamente antes (de 1 a 15 minutos) del inicio de la administración de la tenecteplasa y

5 preferentemente al mismo tiempo. La administración conjunta también abarca la administración del segundo fármaco después del inicio de la administración de la tenecteplasa, por ejemplo, entre 15 y 30 minutos y aproximadamente 3 horas después. La administración conjunta incluye la administración en forma de una formulación única, en la que los dos fármacos pueden estar físicamente separados entre sí, aunque no necesariamente.

10 Por "intervalo terapéutico de eficacia" de la tenecteplasa administrada sola se entenderá el periodo o intervalo de tiempo tras un infarto causado por bloqueo de una arteria durante el cual la tenecteplasa, cuando se administra sola, es eficaz en la repermeabilización del flujo sanguíneo en la arteria con respecto a un control que no reciba la tenecteplasa. En el caso de la tenecteplasa, el intervalo terapéutico de eficacia depende de la especie, pero se puede determinar
15 fácilmente mediante pruebas habituales que evalúen la eficacia de la tenecteplasa frente a controles.

En la presente memoria descriptiva, el término "anticuerpo anti-CD18" hace referencia a un anticuerpo que se une a CD18 (preferentemente CD18 humana) y que inhibe o disminuye considerablemente la actividad biológica de CD18. Por lo general, el anticuerpo bloqueará
20 (parcial o completamente) la capacidad de una célula (por ejemplo, un neutrófilo) que exprese la subunidad CD18 en su superficie celular de unirse al endotelio.

Entre los ejemplos de anticuerpos anti-CD18 se incluye MHM23 (Hildreth *et al.*, (1983)), M18/2 (IgG_{2a}; Sanches-Madrid *et al.*, *Eur. J. Immunol.* 13(3):202-208 (1983)), H52 (depositado en la American Type Culture Collection (ATCC) con el número HB 10160),
25 Mas191c e IOT18 (Vermot Desroches *et al.*, *Scand. J. Immunol.* 33(3):277-286 (1991)) y NA-8 (documento WO 94/12214). El anticuerpo preferente es aquel que se une al epítipo de CD18 al que se une MHM23 o H52. Preferentemente, el anticuerpo tiene una afinidad elevada por el polipéptido de CD18. En formas de realización preferentes, el anticuerpo presenta afinidad por el antígeno de CD18 de aproximadamente 4 nM o menos. Preferente, la afinidad es de
30 alrededor de 3 nM o menos y, más preferentemente, de alrededor de 1 nM o menos. En determinadas formas de realización, el anticuerpo puede unirse a una región en el dominio extracelular de CD18 que se asocie con CD11b y también puede disociar cadenas alfa y beta (por ejemplo, el anticuerpo puede disociar el complejo de CD11b y CD18, como ocurre con el anticuerpo MHM23).

35 II. Modos de realización de la invención

Además de la intervención precoz, la respuesta al tratamiento del ictus con trombolíticos, como tenecteplasa, y la supervivencia y recuperación de pacientes con ictus tras

el tratamiento están estrechamente relacionadas con el modo de administración de tratamiento trombolítico. La presente invención proporciona un protocolo mejorado para el tratamiento del ictus, en especial, del ictus isquémico agudo, con tenecteplasa. Los protocolos de tratamiento y las pautas posológicas de la presente invención dan lugar a perfiles farmacocinéticos que ofrecen la máxima seguridad y eficacia y, por lo tanto, suponen un avance significativo en el tratamiento del ictus con trombolíticos.

En un aspecto, la invención proporciona un método para el tratamiento del ictus isquémico agudo en un humano, el cual comprende la administración al humano de una dosis total de tenecteplasa que oscila entre 0,05 y 0,15 mg/kg (preferentemente, de 0,2 a 0,3 mg/kg y más preferentemente de 0,25 mg/kg), de la cual una dosis inicial de 0,015 a 0,15 mg/kg se administra en embolada (preferentemente, de 0,08 a 0,12 mg/kg y más preferentemente de 0,01 mg/kg) y la cantidad restante hasta la dosis total, que supone entre 0,05 y 0,5 mg/kg (preferentemente, entre 0,2 y 0,3 mg/kg y más preferentemente 0,25 mg/kg), se administra mediante infusión continua durante un periodo de aproximadamente 50 a 90 minutos, más preferentemente de aproximadamente 55 a 70 minutos y, mejor aún, de 60 minutos. Por ejemplo, si la dosis total es de aproximadamente 0,25 mg/kg de tenecteplasa, entonces la dosis inicial en embolada es preferentemente de alrededor de 0,1 mg/kg y aproximadamente 0,15 mg/kg se administran mediante infusión continua. Teniendo en cuenta los datos obtenidos en los experimentos en curso, esta es la pauta posológica preferida, donde la infusión subsiguiente se realiza durante un periodo de 60 minutos aproximadamente. No obstante, conviene señalar que la pauta posológica preferente podría variar dentro de los intervalos de administración especificados, dependiendo de diversos factores, entre los que se incluyen el tipo específico y el alcance del ictus, el estado del paciente, el tiempo transcurrido desde el inicio del ictus y similares.

La infusión de tenecteplasa puede realizarse inmediatamente después de administrar la dosis en embolada o se puede dejar transcurrir un intervalo de aproximadamente 30 minutos desde la finalización de la administración en embolada, pero es preferible iniciar la infusión inmediatamente después. Preferentemente, la inyección en embolada es intravenosa, pero se puede inyectar por otras vías, como intraarterialmente. La infusión es preferentemente continua por vía intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intracerebroespinal, subcutánea, intraarticular, intrasinovial o intratecal, pero se prefiere la infusión intravenosa.

En un aspecto alternativo, el ictus isquémico agudo se trata en un humano mediante administración de una dosis total de tenecteplasa comprendida entre 0,05 y 0,15 mg/kg, preferentemente entre aproximadamente 0,2 y 0,3 mg/kg, más preferentemente de aproximadamente 0,25 mg/kg, administrada exclusivamente en embolada. La administración en embolada se realiza preferentemente por vía intravenosa.

El ictus es una enfermedad grave y la tercera causa principal de muerte en Estados Unidos. Como la supervivencia y el alcance de la recuperación dependen del tiempo transcurrido hasta el diagnóstico y la intervención, en los métodos de la presente invención se considera que la tenecteplasa se administrará a un paciente lo antes posible una vez

- 5 diagnosticado el ictus isquémico agudo o se sospeche que se ha producido por observarse un déficit agudo en el estudio neurológico.

Entre los síntomas clínicos iniciales del ictus isquémico agudo se incluyen habitualmente uno o más de los siguientes: (1) alteraciones de consciencia, como sopor o coma, confusión o nerviosismo, pérdida de memoria, convulsiones y/o delirio; (2) cefalea intensa o
10 especialmente fuerte, que se asocia a un nivel disminuido de consciencia/déficit neurológico y/o incluye dolor facial o de cuello intenso/poco frecuente; (3) afasia (habla incoherente o difícil de comprender); debilidad o asimetría facial; (5) falta de coordinación, debilidad, parálisis o pérdida de sensibilidad en una o más extremidades; (6) ataxia (falta de equilibrio, torpeza o dificultad para caminar); (7) pérdida visual; y (8) vértigo intenso, visión doble, pérdida auditiva
15 unilateral, náuseas, vómitos y/o fotofobia. La presencia de una o más de estas manifestaciones podría ser una indicación inicial de ictus isquémico agudo, que se podrá verificar mediante diagnóstico diferencial durante el seguimiento y exploración neurológica.

Para el diagnóstico del ictus isquémico agudo se puede recurrir a la exploración neurológica y, opcionalmente, a técnicas de neuroimagen, como tomografía computerizada
20 (TAC) (incluida TAC sin contraste y perfusión por TAC) y resonancia magnética (RM) (incluida resonancia magnética por difusión ponderada (DWI) y resonancia magnética por perfusión (PI)); imagenología vascular (por ejemplo, dúplex y ecografía doppler transcraneal y láser doppler); y angiografía (por ejemplo, angiografía con sustracción digital (DSA) y angiografía por resonancia magnética), así como otras técnicas invasivas y no invasivas.

25 Para evaluar la gravedad del ictus hay varias escalas disponibles. Entre ellas están el índice de Barthel (Mahoney y Barthel, *Maryland State Medical Journal*, 14:56-61 (1965)), la escala de Rankin modificada (Rankin, *Scot. Med. J.* 2:200-215 (1957); van Swieten *et al.*, *Stroke*, 19:604-607 (1988); Duncan *et al.*, *Stroke*, 31:1429-1438 (2000)), la escala Glasgow Outcome Scale (Jennett y Bond, *Lancet*, 1(7905):480-4 (1975); Teasdale, *J. Neuro. Neurosurg. Psychiatry*, 41:603-610 (1978); Jennett *et al.*, *Lancet*, 1:480-484 (1995)) y la escala National
30 Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) (Brott *et al.*, *Stroke*, 20:864-870 (1989)). Los métodos de la presente invención son aptos para el tratamiento del ictus isquémico agudo de todas las fases de gravedad.

La tenecteplasa se administrará preferentemente siguiendo la pauta posológica indicada
35 en la presente memoria descriptiva al menos una vez en cualquier momento desde el inicio del ictus hasta aproximadamente 24 horas después. En determinadas formas de realización, la tenecteplasa se administra primero al paciente entre aproximadamente 15 minutos (o

aproximadamente 30 ó 45 minutos) y aproximadamente 20 horas (más preferentemente, aproximadamente 10 horas, o aproximadamente 6 horas, o 3 horas, o aproximadamente 90 minutos, o aproximadamente 60 minutos) después del inicio del ictus. En una forma de realización concreta, un paciente que presenta en las 3 horas siguientes al inicio del ictus
5 síntomas y signos que corresponden a ictus isquémico agudo es sometido a tratamiento trombolítico con tenecteplasa según lo previsto en la presente invención.

En el método descrito en la presente memoria descriptiva, se puede administrar al paciente, junto con la tenecteplasa, una cantidad eficaz de un segundo fármaco (siendo la tenecteplasa el primer fármaco). El segundo fármaco puede consistir en uno o más
10 medicamentos y puede incluir, por ejemplo, los indicados anteriormente. Entre los fármacos preferentes están agentes neuroprotectores, anticonvulsivos, un agente spin-trap, antagonistas del LFA-1 y de la molécula de adhesión intracelular (ICAM-1); como los anticuerpos anti-CD11a y anti-CD18, los antagonistas de la glicoproteína IIb/IIIa, un agente cicatrizante de heridas neuronales, anticuerpos inhibidores de la agregación y adhesión plaquetaria y
15 anticuerpos antileucocitarios humanos u otro agente trombolítico distinto de tenecteplasa. Se prefieren especialmente agentes neuroprotectores, otros agentes trombolíticos, antagonistas de la glicoproteína IIb/IIIa y anticuerpos anti-CD18.

Estos fármacos utilizados como segundo medicamento son generalmente usados en las mismas dosis y por las mismas vías de administración descritas en la presente memoria
20 descriptiva o aproximadamente entre 1% y 99% de las dosis indicadas hasta este momento. Si finalmente se utilizan estos segundos fármacos, preferentemente, se usan en cantidades inferiores a las correspondientes en caso de que la tenecteplasa no estuviese presente, especialmente en dosis posteriores a la dosis inicial de tenecteplasa a fin de eliminar o reducir los efectos secundarios que éste causara.

Si se administra un segundo fármaco en una cantidad eficaz de tenecteplasa en embolada, se puede administrar con las dosis de tenecteplasa, por ejemplo, sólo al administrar una de estas dosis o al administrar más de una de estas dosis. En una forma de realización, el segundo fármaco se administra con la dosis inicial en embolada. En otra forma de realización, el segundo fármaco se administra con las dosis primera y segunda. En otra forma de realización
30 más, el segundo fármaco se administra con todas las dosis de tenecteplasa.

La administración combinada incluye la coadministración (administración concomitante), utilizando formulaciones separadas o una única formulación farmacéutica, y la administración consecutiva en cualquier orden, en que preferentemente existe un período en el cual ambos (o todos los) agentes activos ejercen simultáneamente sus actividades biológicas. Es
35 preferible que, tras la exposición inicial, la cantidad de dicho agente se reduzca o elimine para

reducir la exposición del sujeto a un agente con efectos secundarios como prednisona y ciclofosfamida.

Además, junto con la tenecteplasa, se puede utilizar en el tratamiento del ictus un dispositivo como un dispositivo INTERCOOL™ y/o un hielo externo a 33 °C o temperatura similar.

Las formulaciones terapéuticas de la tenecteplasa se preparan para su conservación mezclando la tenecteplasa que tenga el grado de pureza deseado con vehículos, excipientes o estabilizadores opcionales que sean fisiológicamente aceptables (*Remington's Pharmaceutical Sciences* 16ª edición, Osol, A., Editor (1980)), en forma de formulaciones liofilizadas o soluciones acuosas. Los vehículos, excipientes o estabilizadores fisiológicamente aceptables no son tóxicos para los receptores de los mismos a las dosis y concentraciones empleadas e incluyen tampones como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes como ácido ascórbico; polipéptidos de bajo peso molecular (inferior a 10 residuos); proteínas, como albúmina sérica, gelatina o inmunoglobulinas; aminoácidos como glicina, glutamina, asparragina, histidina, arginina o lisina; monosacáridos, disacáridos y otros carbohidratos, como glucosa, manosa, trehalosa o dextrinas; agentes quelantes como EDTA; alcoholes azucarados, como manitol o sorbitol; contraiones formadores de sales, como el sodio; y/o surfactantes no iónicos, como TWEEN™, PLURONICS™ o PEG.

Los principios activos también se pueden atrapar en microcápsulas preparadas, por ejemplo, mediante técnicas de coacervación o mediante polimerización interfacial (como por ejemplo, hidroximetilcelulosa o microcápsulas de gelatina y microcápsulas de poli-(metilmetacrilato), respectivamente), en sistemas de administración de fármacos coloidales (por ejemplo, liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones. Dichas técnicas se muestran en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 16ª edición, Oslo, A., ed., (1980).

Las formulaciones para administrar *in vivo* deben ser estériles. Esto se consigue fácilmente mediante filtración a través de membranas de filtración estériles, antes o después de la liofilización y reconstitución.

Se pueden emplear preparaciones de liberación lenta. Ejemplos adecuados de preparaciones de liberación lenta incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el anticuerpo, cuyas matrices están en forma de artículos moldeados, por ejemplo, películas o microcápsulas. Ejemplos de matrices de liberación lenta incluyen poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli-(2-hidroxietil-metacrilato), o poli-(vinilalcohol)), poliláctidos (patente de EE.UU. n.º 3.773.919), copolímeros del ácido L-glutámico y γ -etil-L-glutamato, acetato de etilenvinilo no degradable, copolímeros del ácido glicólico-ácido láctico degradables como por ejemplo LUPRON DEPOT™ (microesferas inyectables compuestas por

copolímeros del ácido glicólico-ácido láctico y acetato de leuprolida), y ácido poli-D-(-)-3-hidroxibutírico. Mientras que los polímeros como el acetato de etilenvinilo y el ácido glicólico-ácido láctico permiten la liberación de moléculas por un período de 100 días, ciertos hidrogeles liberan proteínas durante períodos de tiempo menores. Cuando los anticuerpos encapsulados permanecen en el organismo durante un largo periodo de tiempo, pueden desnaturalizarse o agregarse como resultado de la exposición a la humedad a 37 °C, lo que conduce a una pérdida de la actividad biológica y a posibles cambios en la inmunogenicidad. Es posible concebir estrategias racionales para su estabilización dependiendo del mecanismo que intervenga. Por ejemplo, si se observa que el mecanismo de agregación es de formación de uniones intermoleculares S-S mediante el intercambio tio-disulfuro, se puede lograr la estabilización mediante la modificación de los residuos sulfhidrilos, liofilizando soluciones ácidas, controlando la humedad, utilizando aditivos adecuados y desarrollando composiciones de matrices de polímeros específicas.

Las composiciones de tenecteplasa de liberación lenta también incluyen tenecteplasa atrapada en liposomas. Los liposomas que contienen la tenecteplasa se preparan mediante métodos conocidos en la materia, como por ejemplo el descrito en Epstein *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 82:3688 (1985); Hwang *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 77:4030 (1980); y las Patentes de EE.UU. n.º 4.485.045 y 4.544.545. Habitualmente, los liposomas son del tipo unilamelar pequeño (aproximadamente 200-800 Angstroms) en el que el contenido lipídico es superior a aproximadamente 30 mol del porcentaje de colesterol y el porcentaje seleccionado se ajusta para administrar un tratamiento óptimo con tenecteplasa. En la Patente de EE.UU. n.º 5.013.556 se describen liposomas con mayor tiempo de circulación.

La dosis total exacta de tenecteplasa que se emplee y las cantidades que se administren en embolada o mediante infusión continua, o si sólo se administra en embolada, dependerán, por ejemplo, del carácter exacto del ictus que se va a tratar, de su gravedad y de su evolución, de si la tenecteplasa se administra con fines preventivos o terapéuticos, el tratamiento previo, la historia clínica del paciente y su respuesta a la tenecteplasa y el juicio del médico que trata al paciente. El progreso de este tratamiento se monitoriza fácilmente mediante técnicas convencionales y ensayos elaborados en la presente memoria descriptiva.

En otra forma de realización de la invención, se proporcionan artículos de fabricación y kits que contienen materiales útiles para mejorar la respuesta clínica en el ictus. El artículo de fabricación comprende un envase con un prospecto. Entre los envases adecuados están, por ejemplo, frascos, viales y tubos de ensayo. Los envases pueden estar fabricados a partir de diversos materiales, como vidrio o plástico. El envase tiene una composición que es eficaz en el tratamiento del ictus definido en la presente memoria descriptiva y puede tener un puerto de acceso estéril (por ejemplo, el envase puede ser una bolsa para solución intravenosa o un vial con un tapón perforable por una aguja hipodérmica). El principio activo de la composición es

tenecteplasa. El prospecto incluido en el envase indica que la composición se utiliza para el tratamiento del ictus como se ha descrito anteriormente y puede indicar también instrucciones para su uso *in vivo*, como las descritas antes.

- En concreto, en una forma de realización, el kit comprende un envase que contiene
- 5 tenecteplasa; e instrucciones para el uso de tenecteplasa en el tratamiento del ictus isquémico agudo en humanos mediante la administración de tenecteplasa al humano en una dosis total de 0,05 a 0,5 mg/kg aproximadamente (a) mediante administración en embolada de una dosis inicial comprendida entre alrededor de 0,015 y 0,15 mg/kg, seguida de infusión de una cantidad
- 10 igual a la dosis total menos la dosis inicial durante un periodo de 50 a 90 minutos aproximadamente, o (b) mediante administración en embolada. Preferentemente, la dosis total es de aproximadamente 0,2 a 0,3 mg/kg; más preferentemente, de aproximadamente 0,25 mg/kg; y la dosis inicial administrada según la opción (a) anterior es de aproximadamente 0,08 a 0,12 mg/kg y más preferentemente de aproximadamente 0,1 mg/kg.

- En una forma de realización de este kit, la dosis total se administra inicialmente en
- 15 embolada seguida de infusión continua. En una forma de realización preferente, la dosis total es de aproximadamente 0,25 mg/kg administrados en una dosis inicial en embolada de aproximadamente 0,1 mg/kg, seguida de infusión continua de aproximadamente 0,15 mg/kg durante aproximadamente 60 minutos.

- En otra forma de realización de este kit, la dosis total se administra en embolada.
- 20 Los kits descritos en la presente memoria descriptiva pueden también comprender opcionalmente un envase que contenga un segundo fármaco y las instrucciones incluyen las instrucciones de uso del segundo fármaco en combinación con la tenecteplasa para el tratamiento del ictus isquémico en un humano mediante la administración a este de una cantidad eficaz del segundo fármaco. Anteriormente se han indicado ejemplos de segundos fármacos y
- 25 segundos fármacos preferidos.

- Los kits de la invención pueden comprender, además, otro envase que contiene una solución farmacéuticamente aceptable, como por ejemplo, una solución salina fosfatada, una solución de Ringer y una solución de dextrosa. También puede incluir otros materiales
- 30 deseables desde el punto de vista comercial y del usuario, incluidas otras soluciones tamponadas, diluyentes, filtros, agujas, jeringas y prospectos con instrucciones de uso.

A continuación, se ofrece un ejemplo a título ilustrativo únicamente. Las divulgaciones de todas las citas de la especificación quedan expresamente incorporadas a la presente memoria descriptiva a modo de referencia.

EJEMPLO

- 35 **Determinación de la pauta posológica de tenecteplasa para el tratamiento del ictus isquémico agudo**

Se ha desarrollado una pauta posológica que mejora la seguridad y eficacia del tratamiento del ictus isquémico agudo con tenecteplasa mediante modelado farmacocinético.

Se ha establecido que la eficacia de los trombolíticos está asociada a la dosis y a la concentración tanto para ACTIVASE® (alteplasa) (Gulba *et al.*, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 30/7:1611-1617 (1997); Tanswell *et al.*, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 19/5:1071-1075 (1992)) como para TNKasa (tenecteplasa) (Wang-Clow *et al.*, *Am. Heart J.*, 141/1:33-40 (2001); Tanswell *et al.*, *Clin. Pharmacokinet.*, 41/15:1229-45 (2002)). Asimismo, el análisis farmacocinético de la farmacocinética in vivo en conejos y un estudio farmacodinámico hacen pensar que la alteplasa y la tenecteplasa eran prácticamente equipotentes al comparar el área bajo la curva (AUC) y el tiempo hasta la lisis del 50% del coágulo (Thomas *et al.*, *Stroke*, 25/10:2072-2078 (1994)). También se dedujo lo mismo del estudio clínico TIMI10B sobre pacientes con IAM tratados con alteplasa y TNK, donde no sólo las respuestas de eficacia y seguridad resultaron similares, sino también las concentraciones de alteplasa y TNKasa en los puntos de tiempo clave del tratamiento, es decir, a los 30 y a los 90 minutos. Estos puntos de tiempo eran importantes porque marcaban el cambio en la velocidad de infusión y en la terminación de la infusión de la alteplasa, respectivamente (Modi *et al.*, *J. Clin. Pharm.*, 40/5:508-515 (2000)). De este hecho, se dedujo que una pauta posológica para la TNKasa que reproduzca el perfil de tiempo de concentración así como la exposición de la alteplasa durante el periodo de tratamiento (0-60 minutos) daría lugar a una eficacia similar y a una seguridad posiblemente mejorada en el tratamiento del ictus isquémico agudo, dada la relación entre la concentración del fármaco y la respuesta y la eficacia similar a concentraciones similares.

Como consecuencia, se realizó el modelado farmacocinético utilizando datos históricos farmacocinéticos del tratamiento con alteplasa de infarto agudo de miocardio (IAM) así como datos de la TNKasa en el IAM y en el ictus, con el fin de proporcionar una dosis apropiada de TNKasa para el ictus isquémico agudo. A partir de este modelado farmacocinético, se estableció como pauta posológica preferente una dosis de 0,25 mg/kg, de la cual 0,1 mg/kg se administraban primero en embolada y, luego, se administraban 0,15 mg/kg en infusión durante 60 minutos. La segunda pauta posológica posible para la TNKasa era la administración de 0,25 mg/kg en embolada.

Las pautas posológicas para la TNKasa se obtuvieron utilizando un método de modelado y simulación que tenía por objeto reproducir las características de tiempo de concentración y exposición de la alteplasa durante el periodo de tratamiento asociado a la administración de 0,9 mg/kg según prospecto de EE.UU. (10% en embolada durante 1 minuto y 90% en infusión continua durante los 59 minutos restantes). Esto exigía construir un modelo estructural y de error para la alteplasa (modelo farmacocinético) basado en las concentraciones y

variables farmacocinéticas publicadas y construyendo el modelo farmacocinético poblacional (modelo PPK) correspondiente a la tenecteplasa a partir de datos farmacocinéticos internos sobre el IAM y el ictus isquémico agudo.

Todos los cálculos se realizaron utilizando el software de modelado NONMEM versión 5 (Beal, Boeckman, y Sheiner, NONMEM User's Guide, 1988-1992. 1992. San Francisco, CA, Universidad de California en San Francisco) Se ha descrito la alteplasa como un modelo farmacocinético de dos y tres compartimentos (Seifried *et al.*, *Thrombosis & Haemostasis*, 61/3:497-501 (1989); Tanswell *et al.*, *Arzneimittelforschung*, 41/12:1310-19 (1991); Tanswell *et al.*, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 46/2:155-62 (1989); Tanswell *et al.*, *J. Amer. College of Cardiology*, 19/5:1071-75 (1992); Tebbe *et al.*, *The American Journal of Cardiology*, 64/8:448-53 (1989)). Se eligió un modelo de dos compartimentos porque fue el que se describió más recientemente en la literatura médica y con la dosis de carga más frecuentemente utilizada (Neuhaus *et al.*, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 19/5:885-891 (1992)). También se utilizaron parámetros farmacocinéticos así como la media y la desviación estándar de las concentraciones a los 30 y 90 minutos (Tanswell *et al.*, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 19/5:1071-75 (1992)). Aunque el modelo se basaba en datos farmacocinéticos asociados a la pauta posológica de la alteplasa en el IAM, los parámetros farmacocinéticos se consideraron aproximaciones razonables para su uso en la simulación de las concentraciones que se alcanzarían con la dosis de alteplasa para ictus isquémico agudo indicada en el prospecto para EE.UU. (Genentech). Los parámetros definitivos del modelo farmacocinético para alteplasa usados en simulaciones se resumen en la Tabla I.

Tabla I

Parámetros farmacocinéticos correspondientes a la alteplasa

Parámetro	Estimación del parámetro del resultado del modelo (CV)
Depuración habitual	518 ml/min (23%)
Volumen típico	3100 ml (20%)
K12	0,0271 min ⁻¹ (0%)
K21	0,0113 min ⁻¹ (0%)

El modelo farmacocinético poblacional correspondiente a la TNKasa se obtuvo utilizando datos de concentraciones séricas en pacientes individuales procedentes del ensayo clínico TIMI10B sobre IAM (Modi *et al.*, citado anteriormente) y de un ensayo piloto con aumento de la dosis sobre el ictus isquémico agudo. Los datos combinados se describían mejor

128

utilizando un modelo de dos compartimentos. Los resultados del modelo definitivo se resumen en la Tabla II.

Tabla II

Estimaciones del modelo definitivo para TNKasa (tenecteplasa)

Parámetro	Estimación del parámetro del resultado del modelo (EEE)
Método	FOCE con INTER
N.º de concentraciones	830
Función objetiva	9778
Depuración habitual	106 ml/min (3%)
Peso en la depuración (CL)	0,377 (24%)
Edad en la depuración	-0,200 (40%)
Vc típico	4070 ml (4,7%)
K12	0,00249 min ⁻¹ (13%)
K12	0,0102 min ⁻¹ (8,7%)
Basal	18,1 ng/ml (4,9%)
ω CL	14,7% (28%)
ω Vc	15,4% (47%)
ω Basal	33,3% (22%)
σ prop	31,5% (1,0%)
σ añadir	~0 mg/ml
K10	0,02604 día ⁻¹

5

Como el análisis farmacocinético de la TNKasa no distinguía el tPA endógeno de la TNKasa administrada, se incluyó en el modelo un parámetro basal para capturar los niveles de tPA endógeno. Se incluyeron el peso y la edad como covariables en la depuración (CL) según la fórmula:

10

$$CL_j = \hat{CL} (WT_j/81,8)^{0,377} (EDAD_j/58)^{-0,200}$$

$\hat{CL}$ es la estimación poblacional de CL, CL_j es la CL individual, WT_j es el peso individual con 81,8 como mediana del peso y $EDAD_j$ es la edad individual con 58 como la mediana de la edad. El modelo farmacocinético poblacional para la TNKasa se utilizó entonces para estimaciones de la pauta posológica en el ictus isquémico agudo y en simulaciones de posibles pautas posológicas con el fin de producir perfiles concentración-tiempo y exposición similares a lo previsto para la alteplasa.

15

La base de estas pautas posológicas para la TNKasa era el perfil concentración-tiempo y la exposición correspondientes a la pauta posológica para la alteplasa en el prospecto para EE.UU. durante el periodo de tratamiento de 60 minutos (Figura 1). De lo que se trataba era de utilizar estos datos como diana aproximada para la pauta posológica con TNKasa. La Figura 1 indica que la administración del 10% de alteplasa en embolada ocasiona concentraciones prácticamente en equilibrio del fármaco seguidas por una concentración bastante constante de alteplasa durante los 60 minutos restantes. Los valores correspondientes a la mediana de las concentraciones estimadas según el modelo obtenidos a intervalos de 2 minutos desde el minuto 2 al 60 se utilizaron entonces para calcular la media de la concentración eficaz (programa informático JMP, versión 5.1., 2003) (SAS Institute Inc.) y el AUC.

En función del perfil concentración-tiempo observado, la primera pauta posológica de la TNKasa para el ictus incluía una dosis administrada en embolada seguida de una infusión continua. La dosis administrada en embolada necesaria para obtener la concentración media eficaz se obtuvo mediante la siguiente fórmula:

$$Dosis\ en\ embolada = \hat{V}d \times C_{eficaz}$$

Donde:

$\hat{V}d$ = volumen poblacional

C_{eficaz} = concentración media eficaz de alteplasa

La concentración media eficaz de alteplasa y el $\hat{V}d$ (Volumen poblacional) de la TNKasa eran de ~1800 ng/ml y 4072 ml, respectivamente, lo que exigía una dosis aproximada de TNKasa en embolada de 0,1047 mg/kg.

La exposición a alteplasa se definió como los 0-60 minutos del AUC. La dosis de TNKasa necesaria para obtener una exposición similar durante el periodo de administración de 60 minutos se obtuvo a partir de la fórmula siguiente:

$$Dosis\ total\ de\ TNKasa = \frac{AUC_{Activasa}}{\hat{CL}_{TNKasa}}$$

Donde:

$AUC_{Activasa}$ = AUC de la alteplasa durante el periodo de tratamiento de 0 a 60 minutos

$\hat{CL}_{TNKasa}$ = Depuración poblacional de la TNKasa

El AUC correspondiente a la alteplasa durante el periodo de administración de 60 minutos se calculó utilizando la fórmula siguiente:

$$AUC\ de\ la\ alteplasa = C_{eficaz} \times 60\ minutos$$

Donde:

C_{eficaz} = Concentración media eficaz de la alteplasa desde 0 a 60 minutos

La concentración media eficaz correspondiente a la alteplasa era aproximadamente de 1800 ng/ml, lo que daba lugar a un AUC de 108.000 ng*min/ml. Con la depuración poblacional de la TNKasa de 105 ml/min., la dosis total de TNKasa necesaria para mantener una concentración y exposición que se aproxime a la concentración eficaz era de 0,16 mg/kg administrada durante 1 hora.

Una dosis más aplicable clínicamente de 0,1 mg/kg administrada en embolada y de 0,15 mg/kg en infusión continua durante 60 minutos fue identificada a partir de la dosis calculada de 0,1047 mg/kg en embolada y de 0,16 mg/kg en infusión durante 60 minutos y se probó en una simulación con 1000 sujetos. La Figura 2 muestra la comparación entre la media, el percentil 5 y el percentil 95 de las concentraciones de esta pauta posológica con las concentraciones para alteplasa previstas según modelos.

El AUC para el periodo de tratamiento de 0 a 60 minutos, los periodos tras el tratamiento de 60 a 120 minutos y el AUC total desde 0 a 120 minutos se calcularon utilizando el programa informático WinNonlin, versión 3.0, 2001 (WinNonlin) y se resumen en la Tabla III.

Tabla III

Comparaciones del AUC y la concentración para TNKasa en la pauta posológica de 0,25 mg/kg en embolada/infusión

	Alteplasa		TNKasa 0,25 mg/kg		
	AUC* (Mediana)	% AUC	AUC* (Mediana)	% AUC	% Alteplasa AUC
AUC (0-60)	107941	87	111102	66	103
AUC (60-120)	15487	13	57809	34	376
AUC (0-120)	123428	100	168911	100	137

	Mediana de las concentraciones	
	Alteplasa	TNKasa 0,25 mg/kg
C 2 minutos	1959	1934
C 30 minutos	1824	1874
C 60 minutos	1871	1877

*AUC = Área bajo la curva

108

En función de estos resultados, una dosis de TNKasa de 0,25 mg/kg, de la cual 0,1 mg/kg se administraron en embolada durante un minuto y 0,15 mg/kg durante lo que quedaba de 1 hora se consideró una pauta posológica apropiada para la TNKasa en el ictus isquémico agudo.

5 Se consideraron pautas posológicas adicionales para determinar si se podían mejorar las respuestas. En los estudios clínicos que permitieron la aprobación de la indicación de la alteplasa en el ictus, la hemorragia fue el efecto adverso que limitaba la dosis. No obstante, la literatura médica sobre el IAM indicaba que concentraciones más elevadas de trombolíticos pueden mejorar la lisis del coágulo. Esta relación entre exposición y respuesta se observó en al menos dos estudios en los que la alteplasa fue administrada como dosis de carga, lo que ocasionó mejores respuestas en el IAM (Gulba *et al.*, citado anteriormente; Neuhaus *et al.*, citado anteriormente). Como la especificidad por la fibrina de la TNKasa podría permitir, en teoría, dosis más elevadas con menor efecto sobre el fibrinógeno y el riesgo subsiguiente de hemorragia, se consideró la administración de 0,25 mg/kg en embolada. El objetivo era 15 administrar dosis tempranas más elevadas para mejorar la lisis del coágulo (lo que concuerda con lo que se ha observado con la alteplasa en el IAM) sin alterar el fibrinógeno ni aumentar el riesgo de hemorragia. La administración en embolada también reduciría la baja exposición en momentos posteriores observada con la administración combinada en embolada y mediante infusión.

20 La Figura 3 muestra la mediana de las concentraciones de alteplasa previstas según modelos con la media, el percentil 5 y el percentil 95 de las concentraciones de TNKasa previstas según modelos a partir de la dosis de 0,25 mg/kg administrada en embolada. La Tabla IV resume los valores del AUC y compara las concentraciones en puntos de tiempo claves. En conjunto, las curvas de concentración-tiempo y exposición observadas con la simulación de la 25 administración en embolada de una dosis de 0,25 mg/kg indicaban que esta dosis era apropiada para administración exclusiva en embolada.

Tabla IV

Comparaciones del AUC y la concentración para TNKasa en la pauta posológica de 0,25 mg/kg administrados exclusivamente en embolada

30

	Alteplasa		TNKasa 0,25 mg/kg		
	AUC* (Mediana)	% AUC	AUC* (Mediana)	% AUC	% Alteplasa AUC
AUC (0-60)	107941	87	140191	81	130
AUC (60-120)	15487	13	33242	19	215
AUC (0-120)	123428	100	173433	100	141

Mediana de las concentraciones

	Alteplasa	TNKasa 0,25 mg/kg
C 2 minutos	1959	4595
C 30 minutos	1824	2163
C 60 minutos	1871	1002

En resumen, las pautas posológicas para administración de la TNKasa en embolada combinada con infusión y en embolada exclusivamente para el tratamiento del ictus isquémico agudo se determinaron mediante modelado farmacocinético y simulación. Las pautas
5 posológicas fueron diseñadas para proporcionar una mayor seguridad y eficacia de la tenecteplasa con respecto a la alteplasa cuando se administraba a pacientes con ictus isquémico agudo.

Aunque la invención ha tenido que describirse en conjunción con las formas de realización preferentes y ejemplos específicos de trabajo, los expertos en la materia, tras la
10 lectura de la presente memoria descriptiva, podrán efectuar diversos cambios, sustituciones de equivalentes y alteraciones en el objeto de la misma, sin desviarse del espíritu y alcance de la misma. Por ello, la invención se puede aplicar en modos distintos a los descritos expresamente en la presente memoria descriptiva. Por lo tanto, la intención es que la protección otorgada por las patentes sobre la misma esté limitada sólo por las reivindicaciones anexas y los equivalentes
15 de las mismas.

LAS REIVINDICACIONES SON:

1. Un método para tratar ictus isquémico agudo en un humano que comprende administrar tenecteplasa al humano en una dosis total de aproximadamente 0,05 a 0,5 mg/kg, que se
5 administra mediante (a) administración en embolada de una dosis inicial de aproximadamente 0,05 a 0,15 mg/kg, seguida de infusión de una cantidad igual a la dosis total menos la dosis inicial durante un periodo de aproximadamente 50 a 90 minutos, o (b) administración en embolada.
2. El método de la reivindicación 1, en donde la dosis total es de aproximadamente 0,2 a
10 0,3 mg/kg.
3. El método de la reivindicación 1 ó 2, en donde la dosis total es de aproximadamente 0,25 mg/kg.
4. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la dosis total se administra mediante una dosis inicial en embolada seguida de la infusión.
- 15 5. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la dosis inicial es de aproximadamente 0,08 a 0,12 mg/kg administrados en embolada.
6. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde la dosis inicial es de aproximadamente 0,1 mg/kg administrados en embolada.
7. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el periodo de infusión es
20 de aproximadamente 55 a 70 minutos.
8. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el periodo de infusión es de aproximadamente 60 minutos.
9. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde la dosis total es de aproximadamente 0,25 mg/kg administrados en una dosis inicial en embolada de
25 aproximadamente 0,1 mg/kg, seguida de infusión de aproximadamente 0,15 mg/kg durante aproximadamente 60 minutos.
10. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la dosis total se administra en embolada.
11. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde la tenecteplasa se
30 administra a humanos en un periodo de tiempo comprendido entre aproximadamente 15 minutos y 20 horas desde el inicio del ictus isquémico agudo.
12. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde la tenecteplasa se administra a humanos en un periodo de tiempo comprendido entre aproximadamente 30 minutos y 6 horas desde el inicio del ictus isquémico agudo.
- 35 13. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde la tenecteplasa se administra a humanos en un periodo de tiempo comprendido entre aproximadamente 30 minutos y 3 horas desde el inicio del ictus isquémico agudo.

14. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde la administración en embolada se realiza por vía intravenosa.
15. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, que comprende además, administrar a humanos una cantidad eficaz de un segundo fármaco, en donde el primer fármaco es tenecteplasa.
16. El método de la reivindicación 15, en donde el segundo fármaco es un agente neuroprotector, un agente trombolítico, un antagonista de la glicoproteína IIb/IIIa o un anticuerpo anti-CD18.
17. Un kit que comprende:
- (a) un envase que contiene tenecteplasa; e
 - (b) instrucciones para usar la tenecteplasa para tratar el ictus isquémico agudo en humanos mediante la administración de tenecteplasa al humano en una dosis total de aproximadamente 0,05 a 0,5 mg/kg, que se administra mediante (a) administración en embolada de una dosis inicial de aproximadamente 0,05 a 0,15 mg/kg, seguida de infusión de una cantidad igual a la dosis total menos la dosis inicial durante un periodo de aproximadamente 50 a 90 minutos, o (b) mediante administración en embolada.
18. El kit de la reivindicación 17, en donde la dosis total es de aproximadamente 0,2 a 0,3 mg/kg.
19. El kit de la reivindicación 17 ó 18, en donde la dosis total es de aproximadamente 0,25 mg/kg.
20. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 17-19, en donde la dosis total se administra mediante una dosis inicial en embolada seguida de la infusión.
21. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 17-20, en donde la dosis inicial es de aproximadamente 0,08 a 0,12 mg/kg administrados en embolada.
22. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 17-21, en donde la dosis total es de aproximadamente 0,25 mg/kg administrados en una dosis inicial en embolada de aproximadamente 0,1 mg/kg, seguida de infusión de aproximadamente 0,15 mg/kg durante aproximadamente 60 minutos.
23. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 17-19, en donde la dosis total se administra en embolada.
24. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 17-23, que comprende además, un envase que contiene un segundo fármaco en donde las instrucciones incluyen las instrucciones para usar el segundo fármaco en combinación con la tenecteplasa para tratar el ictus isquémico en humanos mediante la administración al humano de una cantidad eficaz del segundo fármaco.

25. El kit de la reivindicación 24, en donde el segundo fármaco es un agente neuroprotector, un agente trombolítico, un antagonista de la glicoproteína IIb/IIIa o un anticuerpo anti-CD18.

5

10

15

20

25

30

35

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> GENENTECH, INC.
KUEBLER, PETER

5

<120> MÉTODO DE TRATAMIENTO DEL ICTUS CON UN AGENTE TROMBOLÍTICO

<130> P2180R1

10

<150> US60/823,868
<151> 2006-08-29

<160> 2

15

<210> 1
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

20

<220>
<223> La secuencia es sintetizada

<400> 1
Lys His Arg Arg

25

<210> 2
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

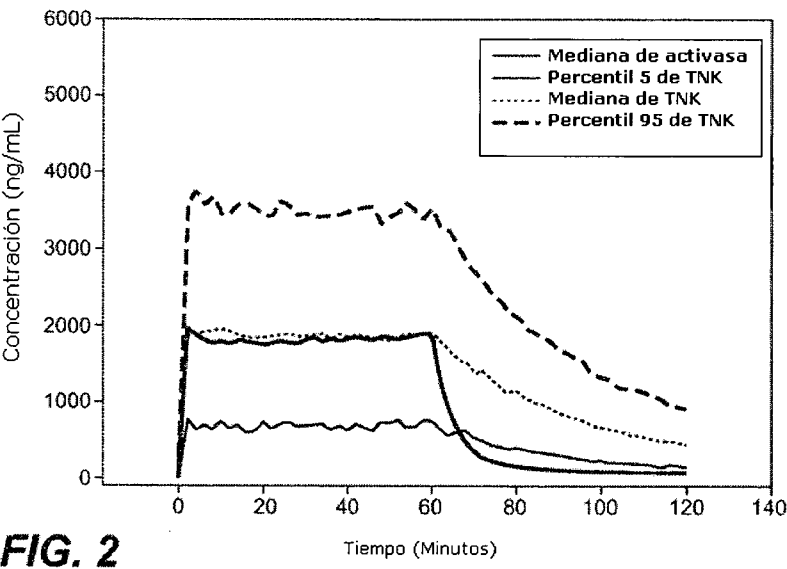
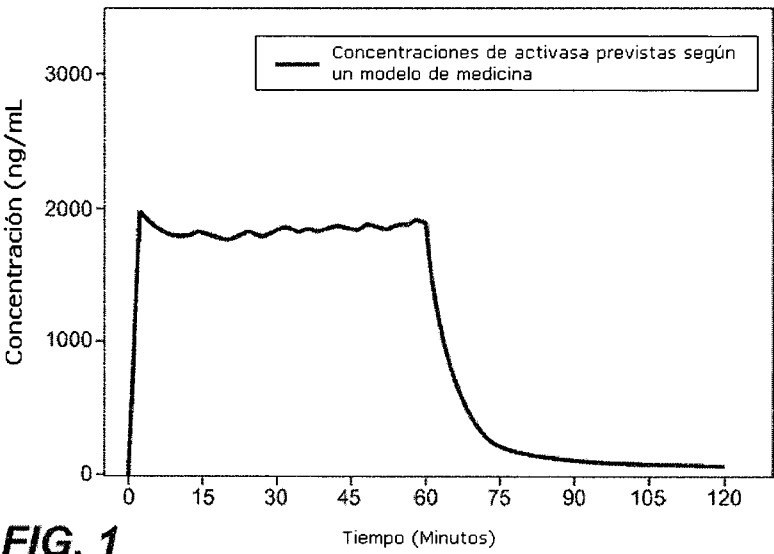
30

<220>
<223> La secuencia es sintetizada

<400> 2

35

Ala Ala Ala Ala



MS

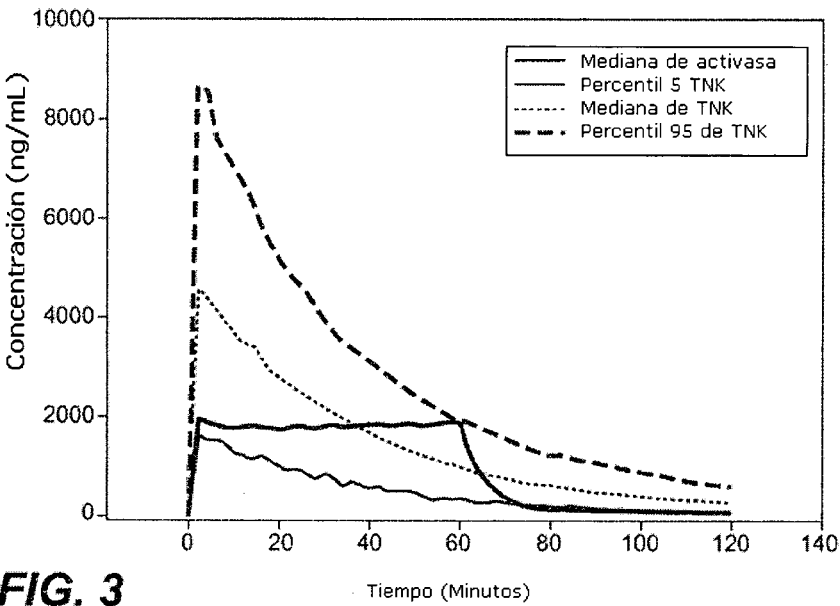


FIG. 3



No. 09-020350- -00000-0000

Fecha: 2009-02-27 16:48:29 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 116

io
IA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- ◆ Descripción de la invención [x] 82
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [x] 115
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Edgar Naranjo

Firma Responsable

Fecha 27-02-09

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
GENENTECH INC

REFERENCIA	Radicación No.	9 20350
	Solicitud internacional	PCT/US2007/074997
	Fecha inicio fase nacional	28/03/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	Nº 4429

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 17 ABR. 2009
adpall

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

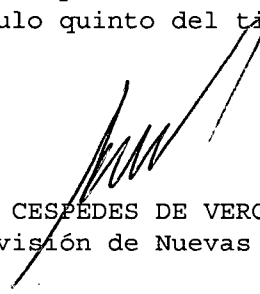
Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
GENENTECH INC

REFERENCIA	Radicación No.	9 20350
	Solicitud internacional	PCT/US2007/074997
	Fecha inicio fase nacional	28/03/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	Nº 4430

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de quince reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única Nº 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPÉDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 7 ABR. 2009
adpall

17 ABR. 2009