

CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE www.caveller.com
E-MAIL caveller@caveller.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

TELEFONO (57) (1) 347-3611
TELEFAX (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señora Jefe de la

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y
E S D

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 03038171 00000002

Folios: 57

Fecha (GUB): 2003-10-20 16:46:42

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 444 REPUESTO

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Trámite : 011

Evento : 379

Actuación : 444

Referencia

Expediente No 03.038.171

Asunto

Solicitud de patente para. MÉTODO PARA
LA PRODUCCIÓN A GRAN ESCALA DE UN tPA
QUE SE DERIVA DE UN ADN RECOMBINANTE, O
DE MOLECULAS DE K2S

Solicitante

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Fecha presentación.

7 de mayo de 2003

..

1 Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del
solicitante en el asunto de la referencia, doy respuesta al
Oficio N° 07278, notificado por fijación en lista de fecha 5 de
septiembre de 2003

2 Mediante el Oficio N° 07278 se puso en conocimiento del
solicitante el resultado del examen de forma realizado por ese
Despacho, requiriéndole para completar los siguientes
requisitos:

2 1 Cesión. Presento junto con este escrito los documentos
en que consta la cesión del derecho a la patente
otorgados por los inventores al solicitante, debidamente
legalizados y con la correspondiente traducción oficial
al español

2 2 Aclaración sobre si la solicitud corresponde al Capítulo I o II del PCT. Aclaro a ese Despacho que la presente solicitud de fase nacional, corresponde al Capítulo II del PCT, contrario a lo señalado en la solicitud presentada el 7 de mayo de 2003

Por lo anterior, presento en el expediente de la referencia el correspondiente Formulario de Correcciones y Modificaciones, el cual solicito sea tenido en cuenta

En consecuencia de esta aclaración, acompaño al presente escrito la correspondiente traducción al español del Reporte de Examen Preliminar Internacional, así como de sus anexos

3 Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por ese Despacho sobre la presente solicitud de fase nacional, atentamente solicito que se continúe su tramitación

Bogotá, 20 OCT 2003
Señora Jefe,



EMILIO FERRERO
T P A N° 31 929



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES
2000-10

1

SOLICITUD DE:

☒ Corrección de Error Material ☐ Modificación a una solicitud

2

SOLICITANTE

Nombre **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**

Sociedad constituida y existente bajo las leyes de la República Federal de Alemania

Dirección 55216 Ingelheim/Rhein, República Federal de Alemania

Teléfono 546 09 70

E-mail clientes@camyp.com

Fax 249 40 70

Domicilio Ingelheim/Rhein, República Federal de Alemania

IDENTIFICACION

C C ☐ NIT ☐

C E ☐ Otro ☐

Número _____

3

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre Emilio FERRERO

Dirección Carrera 4ª No 72-35

Teléfono 347 38 11

E-mail cavelier@cavelier.com

Fax 217 92 11

Domicilio Bogotá, Colombia

IDENTIFICACION

C C ☒ NIT ☐

C E ☐ Otro ☐

Número 438 019 TP 31 929

4

Número de expediente. 03.038.171 **Clase:** C12N 9/00

Título del Invento **MÉTODO PARA LA PRODUCCIÓN A GRAN ESCALA DE UN tPA QUE SE DERIVA DE UN ADN RECOMBINANTE, O DE MOLÉCULAS DE K2S**

5

Descripción de la corrección o modificación solicitada

La solicitud corresponde al capítulo II y no al Capítulo I del PCT

6

Comprobante de pago No. 03-72,730 **Fecha** 7 de octubre de 2003

7

Anexos:

☒ Comprobante de pago de la tasa por \$ 82 000 oo

☐ Poderes, si fuere el caso

☐ Certificado de existencia y representación legal, cuando el solicitante sea persona jurídica

8

NOMBRE EMILIO FERRERO

FIRMA. 

C C 438 019 de Usaquén T.P. 31.929

166

CESION

Yo, (nosotros), abajo firmado (s)
Rolf-Guenther WERNER

domiciliado (s) en Hugo-Haering-Str 72
88400 Biberach, Alemania

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y
verdadero(s) inventor(es) de la invención.

~~Método para la producción a gran escala~~
~~de un tpa que se deriva de un ADN~~
~~recombinante, o de Moléculas de~~
~~K2S~~

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y
transfiero(emos), sin limitación, a favor de la
sociedad

Boehringer Ingelheim International GmbH

constituida y existente de conformidad con las
leyes de

ALEMANIA

domiciliada en 55216 Ingelheim,
Alemania

todos los derechos inherentes a dicha invención y
que la citada Compañía queda facultada para
solicitar en su nombre la patente correspondiente
en la República de Colombia

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned
Rolf-Guenther WERNER

of Hugo-Haering-Str 72
88400 Biberach, Germany

state(s) under oath to be sole and
true inventor(s) of the invention

Methods for large scale production of recombinant DNA-derived tPA or K2S molecules

state as well, that assign, without reservations
or limitations in favour of

Boehringer Ingelheim International GmbH

a corporation constituted and existing in
conformity with the laws of
GERMANY

domiciled in 55216 Ingelheim,
Germany

all rights inherent to said invention and that
the above mentioned company hereby is
enabled to apply, in its name, for
the corresponding patent in the Republic
of Colombia

Dado y firmado hoy/Given and signed this _____

en/in

April 15, 2003

Firma

Rolf-Guenther Werner

Signature

A los 15 días del mes de Abril de 2003
 ante mí, Notario Público de Ingelheim am Rhein
 compareció (eron) personalmente Mr. Rolf-Guenther Warner
 a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s)
 persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es)
 tiene(n) capacidad legal para otorgarlo.

On this 15th day of April 2003
 before me, a Notary Public of Ingelheim am Rhein
 personally appeared Mr Rolf-Guenther Warner--

to me known, and known to me to be the person(s)
 who executed that foregoing document, and who has
 (has) legal capacity to execute it.



[Handwritten signature]



Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von

Alfred F u c h s

3. in seiner Eigenschaft als Notar

4. sie ist versehen mit dem Dienstsiegel
des Alfred Fuchs - Notar in Ingelheim am Rhein

Bestätigt

Mainz, den 17.04.03

5. in Mainz 6. am 17.04.03

7. durch den Präsidenten des Landgerichts

8. unter Nr. 392/2003

9. Stempel/Siegel 10. Unterschrift

Justizsekretärin



[Handwritten signature: R. Rolf Höfel]
 (Dr. Rolf Höfel)



KOSTENRECHNUNG:
 Gebühr für die
 Erteilung der
 Legalisation
 Wert EUR 20.000,00
 JVKostO v.26.7.57
 1 V.m. § 45 KostO
 Gebühr. EUR 18,00

TRADUCCION OFICIAL No. 9792

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

Traducción de los sellos y autenticaciones en alemán que aparecen a continuación de un documento de Cesión, escrito en español e inglés, por medio del cual Rolf-Guenther WERNER, domiciliado en Hugo-Haering-Str. 72, 884000 Biberach, Alemania, declara ser único y verdadero inventor de la invención "Método para la producción a gran escala de un tPA que se deriva de un ADN recombinante o de moléculas de K28" cede y transfiere sin limitación a favor de la sociedad Boehringer Ingelheim International GmbH, domiciliada en 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, todos los derechos inherentes a dicha invención. Dada el 15 de abril 2003. Hay una firma ilegible.

Sigue autenticación notarial de la firma antecedente por el notario de Ingelheim, Alfred Fuch, el 15 de abril 2003.

(Hilo y oblea notarial en relieve) Alfred Fuchs, notario de Ingelheim.

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por **Alfred Fuchs**

3. Actuando en calidad de notario

4. Lleva el sello oficial del notario de Ingelheim,
Alfred Fuchs

Certificado

5. en Mainz

6. el 17.04.03

7. por el Presidente del Tribunal Regional

8. bajo el No. 392/2003 ✓

9. Sello

10. Firma

Tribunal Regional de Mainz

Fdo.: ilegible

(Dr. Rolf Höfel)

COSTAS

Derechos de legalización

Valor: EUROS 3.000

JVKost0 del 26.07.57

En comb. c. Art. 45 Kost0

Derechos: EUROS 18,00

Mainz, 17.04.03

Fdo.: ileg. Secretaria judicial

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los
archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 9 de septiembre 2003

LUZ ARRIAGA DE HERDÉN
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
[Firma]
Resolución No 599 Minjefila

LUZ. Arriaga de Herber

~~NY 100-105744-29-148(8)~~

IDENTICAL(S)

SANTAFE DE BOGOTA

12 SET 2003

NO SE AGUATE
RESPONSALE DEL EXTO

2002-SEP-17

5-11-75

RECEIVED
JAN 17 1964
U.S. DEPT. OF JUSTICE

202

20974

Shirley

SECRET

1977-78

CESION

Yo, (nosotros), abajo firmado (s)
Friedrich GOETZ

domiciliado (s) en Beim Herbstenhof 31
72076 Tuebingen, Alemania

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y
verdadero(s) inventor(es) de la invención.

metodo para la produccion a gran
escala de un TPA que se deriva de
un ADN recombinante, o de moléculas
de K23

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y
transfiero(erimos), sin limitación, a favor de la
sociedad

Boehringer Ingelheim International GmbH

constituida y existente de conformidad con las
leyes de

ALEMANIA

domiciliada en 55216 Ingelheim,
Alemania

todos los derechos inherentes a dicha invención y
que la citada Compañía queda facultada para
solicitar en su nombre la patente correspondiente
en la República de Colombia.

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned
Friedrich GOETZ

of Beim Herbstenhof 31
72076 Tuebingen, Germany

state(s) under oath to be sole and
true inventor(s) of the invention.

Methods for large scale production of recombinant DNA-derived TPA or K23 molecules

state as well, that assign, without reservations
or limitations in favour of

Boehringer Ingelheim International GmbH

a corporation constituted and existing in
conformity with the laws of

GERMANY

domiciled in 55216 Ingelheim,
Germany

all rights inherent to said invention and that
the above mentioned company hereby is
enabled to apply, in its name, for
the corresponding patent in the Republic
of Colombia

Dado y firmado hoy/Given and signed this _____

ent. 20/05/93

Friedrich Goetz

Firma

Signature

AUTENTICACION NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los ____ días del mes de _____ de 200 ____
ante mí, Notario Público de _____
compareció (eron) personalmente _____

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s)
persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es)
tiene(n) capacidad legal para otorgarlo.

Notario Público

NOTARIAL AUTHENTICATION (INDIVIDUAL)

On this ____ day of _____ 200 ____
before me, a Notary Public of _____
personally appeared _____

to me known, and known to me to be the person(s)
who executed that foregoing document, and who has
(have) legal capacity to execute it.

Notary Public

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1 Country
This public document
2 has been signed by
3 acting in the capacity of
4 bears the seal/stamp of

Certified

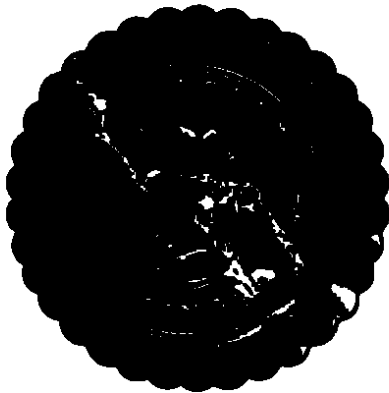
5 at 6 the
7 by
8 No.
9 Seal/stamp 10 Signature

Unterschriftsbeglaubigung

Vorstehende, vor mir vollzogene Unterschrift von

**Herrn Professor Dr. Friedrich G o e t z , geb am 25 Mai 1945,
Universitätsprofessor, wohnhaft in 72076 Tübingen, Beim Herbst-
hof 31,
- persönlich bekannt -**

beglaubige ich



**Tübingen, den 20 Mai 2003
Notariat Tübingen**

W. Dieterle
**(W Dieterle)
Notar**

Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1 Land Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde
- 2 ist unterschrieben von Werner Dieterle
- 3 in ihrer/seiner Eigenschaft als Notar
beim Notariat Tübingen
- 4 sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel
des Notariat Tübingen

Bestätigt

- 5 in Tübingen
- 6 am 22. Mai 2003
- 7 durch Herrn Vizepräsident des Landgerichts Dr. Lohrmann
- 8 unter Nr 910 I - 65/279/03
- 9 Siegel
- 10 Unterschrift



910 I - 65/279/03
Gebühr nach JVKostO
Anl z 1 lit a bb)
aus Wert: 3 000,- €
- 10,- €

TRADUCCION OFICIAL No. 9793

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

Traducción de los sellos y autenticaciones en alemán que aparecen a continuación de un documento de Cesión, escrito en español e inglés, por medio del cual Friedrich GOETZ, domiciliado en Beim Herbestenhof 31, 72076 Tuebingen, Alemania, declara ser único y verdadero inventor de la invención "Método para la producción a gran escala de un tPA que se deriva de un ADN recombinante o de moléculas de K2S" cede y transfiere sin limitación a favor de la sociedad Boehringer Ingelheim International GmbH, domiciliada en 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, todos los derechos inherentes a dicha invención. Dado el 20.05.03. Hay una firma ilegible.

Protocolo notarial No. 388/2003-III

Notaría de Tübingen

Legalización de firma

se rectificó la autenticidad de de la firma antecedente puesta ante mí por el señor

Professor Dr. Friedrich Goetz, nacido el 25 mayo 1945, profesor universitario, domiciliado en 72076 Tübingen, Beim Herbestenhof 31

- a quien conozco en persona -.

(Hilo y oblea notarial en relieve)

Tübingen 20 de mayo 2003
Notaría de Tübingen

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA Y INTERPRETE OFICIAL
[Firma]
Resolución No. 599 Minj. 1978

155

fdo.: firma ilegible
(W. Dieterle)
Notario

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania
Este documento público
2. Ha sido firmado por **Werner Dieterle**
3. Actuando en calidad de **notario de la notaría de Tübingen**
4. Lleva el sello oficial de la Notaría de Tübingen

Cartificado

- | | |
|---|------------------------------|
| 5. en Tübingen | 6. el 22 de mayo 2003 |
| 7. por el Vicepresidente del Tribunal Regional Dr. Lohrmann | |
| 8. bajo el No. 910 I - 65/279/03 | |
| 9. Sello
Tribunal Regional de Mainz | 10. Firma
Fdo.: ilegible |

COSTAS

Derechos según JVKostO	(Hilo y oblea del
Anexo a 1 lit. a bb	Tribunal Regional)
de un valor: de 3.000 €	
-: 10,-- €	

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los
archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 9 de septiembre 2003

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
[Firma]
Resolución No. 698 M. J. G. 1997

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
POR EL CONTENIDO
DE LA INFORMACIÓN
CONTENIDA EN EL DOCUMENTO
FIRMADO POR EL
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
C/2 465973
COTA FIRMADA AGENCIA EN EL
DOCUMENTO PRESENTE
LAS FIRMAS INDICADAS

COMO NOTARIO SECCION DEL CIRCULO NOTARIAL
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE
Ref. Cuyago
de febrero
COMENCIO CON LA FIRMA REGISTRADA
EL (11.08.03) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA 11 SET 2003.

Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von

Alfred F u c h s

3. in seiner Eigenschaft als Notar

4. sie ist versehen mit dem Dienststempel
des Alfred Fuchs - Notar in Ingelheim am Rhein

Bestätigt

Mainz, den 11 08.03

5. in Mainz 6. am 11.08.03

7. durch den Präsidenten des Landgerichts

8. unter Nr. 783/2003

9. Stempel/Siegel 10. Unterschrift



R. Rolf Höfel
(Dr. Rolf Höfel)

KOSTENRECHNUNG:

Gebühr für die

Erteilung der

Legalisation

Wert: EUR 3 000,00

JVKost v.26.7.57

i.V.m. § 45 KostO

Gebühr: EUR 10,00

Justizsekretärin
Justizsekretärin

AUTENTICACION NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los ____ días del mes de ____ de 200 ____
ante mí, Notario Público de ____
compareció (eron) personalmente ____

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s)
persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es)
tiene(n) capacidad legal para otorgarlo.

Notario Público

NOTARIAL AUTHENTICATION (INDIVIDUAL)

On this ____ day of ____ 200 ____
before me, a Notary Public of ____
personally appeared ____

to me known, and known to me to be the person(s)
who executed that foregoing document, and who has
(have) legal capacity to execute it.

Notary Public

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1 Country
This public document
- 2 has been signed by
- 3 acting in the capacity of
- 4 bears the seal/stamp of

Certified

- | | |
|--------------|--------------|
| 5 at | 6 the |
| 7 by | |
| 8 No. | |
| 9 Seal/stamp | 10 Signature |



Die Übereinstimmung der vorstehenden
Kopie mit der Urschrift wird hiermit
beglaubigt.

Ingelheim am Rhein, den 07. Aug. 2003

Notar



✓ 11/15-5
61

CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CALLE 4ª N° 72-35
BOGOTÁ, D. C. - COLOMBIA

CESION

Yo, (nosotros), abajo firmado (s)
Chatchai Tayapiwatana

domuciliado (s) en 369/73 Soi Pradoo 1,
Janava Rd , Bangkok 10120, Thailand

declaro(amos) bajo juramento ser dueño(s) y
verdadero(s) inventor(es) de la invención
ácido para la producción a gran escala
de un tpa que se deriva de un ADN
recombinante, como se describe

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y
transfiero(emos), sin limitación, a favor de la
sociedad

Boehringer Ingelheim International GmbH

constituida y existente de conformidad con las
leyes de

ALEMANIA

domuciliada en 55216 Ingelheim,
Alemania

todos los derechos inherentes a dicha invención y
que la citada Compañía queda facultada para
solicitar en su nombre la patente correspondiente
en la República de Colombia.

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned
Chatchai Tayapiwatana

of 369/73 Soi Pradoo 1,
Janava Rd , Bangkok 10120, Thailand

state(s) under oath to be sole and
true inventor(s) of the invention

Methods for large scale production of recombinant DNA-derived tPA or K2S molecules

state as well, that assign, without reservations
or limitations in favour of

Boehringer Ingelheim International GmbH

a corporation constituted and existing in
conformity with the laws of
GERMANY

domiciled in 55216 Ingelheim,
Germany

all rights inherent to said invention and that
the above mentioned company hereby is
enabled to apply, in its name, for
the corresponding patent in the Republic
of Colombia.

Dado y firmado hoy/Given and signed this _____

en/in Chiang Mai, Thailand

Chiang Mai Univ.
Firma

[Signature]
Signature

© CAVELIER ABOGADOS
WFFOERE-343



true and correct
signature

[Signature]

1/8/03

TRADUCCION OFICIAL No. 9773

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

Traducción de los sellos y autenticaciones en alemán que aparecen a continuación de un documento de Cesión, escrito en español e inglés, por medio del cual Chatchai Tayapiwatana, domiciliado en 369/73 Soi Pradoo 1, Janava Rd., Bangkok 10120, Thailandia, declara ser única y verdadera inventora de la invención "Método para la producción a gran escala de un tPA que se deriva de un ADN recombinante o de moléculas de K2S" cede y transfiere sin limitación a favor de la sociedad Boehringer Ingelheim International GmbH, domiciliada en 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, todos los derechos inherentes a dicha invención. Dado y firmado en Chiang, Mai, Thailandia, Chiang Mai Univ. Hay una firma ilegible.

Se certifica que esta fotocopia coincide con su original.

Ingelheim am Rhein, 07 de agosto 2003.

Fdo.: firma ilegible

(sello redondo en tinta) Alfred Fuchs, notario de Ingelheim,

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA INTERPRETE OFICIAL
[Firma]
Resolución No 609 Ministerio

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por **Alfred Fuchs**

3. Actuando en calidad de notario

4. Lleva el sello oficial del notario de Ingelheim,
Alfred Fuchs

Certificado

5. en Mainz

6. el 11.08.03

7. por el Presidente del Tribunal Regional

8. bajo el No. 783/2003

9. Sello

10. Firma

Tribunal Regional de Mainz

Fdo.: ilegible

(Dr. Rolf Höfel)

COSTAS

Derechos de legalización

Valor: EUROS 3.000

JvKostO del 26.7.57

En comb. c. Art. 45 KostO

Derechos: EUROS 10,00

Mainz, 11.08.03

Fdo.: ileg. Secretaria judicial

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los
archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 1 de septiembre 2003

LUZ ARTIAGA DE HERBER
TRADUCTORA TIPOGRÁFICA OFICIAL
[Firma]
Resolución No 899 Minjusticia

RESPONSABLE DEL TEXTO
146
JEFES DE SECCIONES

COMISARIO DE
778039
JEFES DE SECCIONES

COMO NOTARIO JEFES DEL CIRCULO DE SANTAFE DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA
[Firma]
COINCIDE CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA. 04 SET 2000

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4ª N° 72-38
BOGOTÁ, 8 COLOMBIA

160

CESION

ASSIGNMENT

Yo (nosotros), abajo firmado (s)
Jiradej MANOSROI

I (we), the undersigned
Jiradej MANOSROI

domiciliado (s) en 234/171 Sriwatana Nives
Mahidol Road, Nong Hoi, Muang
Chiang Mai 50000 Thailand

of 234/171 Sriwatana Nives
Mahidol Road, Nong Hoi, Muang
Chiang Mai 50000 Thailand

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y
verdadero(s) inventor(es) de la invención
método para la producción a gran
escala de un tpa que se deriva
de un ADN recombinante, o de moléculas
de K2S

state(s) under oath to be sole and
true inventor(s) of the invention

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y
transfiero(erimos) sin limitación, a favor de la
sociedad
Boehringer Ingelheim International GmbH

state as well, that assign, without reservations
or limitations in favour of

constituída y existente de conformidad con las
leyes de
ALEMANIA

Boehringer Ingelheim International GmbH

a corporation constituted and existing in
conformity with the laws of
GERMANY

domiciliada en 55216 Ingelheim,
Alemania

domiciled in 55216 Ingelheim,
Germany

todos los derechos inherentes a dicha invención y
que la citada Compañía queda facultada para
solicitar en su nombre la patente correspondiente
en la República de Colombia

all rights inherent to said invention and that
the above mentioned company hereby is
enabled to apply, in its name for
the corresponding patent in the Republic
of Colombia

Dado y firmado hoy/Given and signed this _____

en/in Chiang Mai, Thailand

Firma

Signature

© CAVELIER ABOGADOS
WPP/ODERE-343

True and correct signature?



in GfH 29/5/05

AUTENTICACION NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los ____ días del mes de ____ de 200 ____
ante mí Notario Público de ____
compareció (eron) personalmente ____

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s)
persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es)
tiene(n) capacidad legal para otorgarlo.

____ Notario Público

NOTARIAL AUTHENTICATION (INDIVIDUAL)

161

On this ____ day of ____ 200 ____
before me a Notary Public of ____
personally appeared ____

to me known, and known to me to be the person(s)
who executed that foregoing document, and who has
(have) legal capacity to execute it.

____ Notary Public

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1 Country
This public document
- 2 has been signed by
- 3 acting in the capacity of
- 4 bears the seal/stamp of

Certified

- | | |
|--------------|--------------|
| 5 at | 6. the |
| 7 by | |
| 8 No | |
| 9 Seal/stamp | 10 Signature |

TRADUCCION OFICIAL No. 9772

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

Traducción de los sellos y autenticaciones en alemán que aparecen a continuación de un documento de Cesión, escrito en español e inglés, por medio del cual Jiradej MANOSROI, domiciliado en 234/171 Siriwatana Nives, Mahidol Road, Nong Hoi, Muang, Chiang Mai 50000 Tailandia, declara ser único y verdadero inventor de la invención "Método para la producción a gran escala de un tPA que se deriva de un ADN recombinante o de moléculas de K2S" cede y transfiere sin limitación a favor de la sociedad Boehringer Ingelheim International GmbH, domiciliada en 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, todos los derechos inherentes a dicha invención. Dado y firmado en Chiang, Mai, Tailandia, Chiang Mai Univ. Hay una firma ilegible.

Se certifica que esta fotocopia coincide con su original.

Ingelheim am Rhein, 07 de agosto 2003. Fdo.: firma ilegible

(Hilo y oblea notarial en relieve)

Alfred Fuchs, notario de Ingelheim,

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
[Firma]
Resolución No 599 Minjusticia

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por **Alfred Fuchs**

3. Actuando en calidad de notario

4. Lleva el sello oficial del notario de Ingelheim,

Alfred Fuchs

Certificado

5. en Mainz

6. el 11.08.03

7. por el Presidente del Tribunal Regional

8. bajo el No. 784/2003

9. Sello

10. Firma

Tribunal Regional de Mainz

Fdo.: ilegible

(Dr. Rolf Höfel)

COSTAS

Derechos de legalización

Valor: EUROS 3.000

JvkOSTo DEL 26.7.57

En comb. c. Art. 45 KostO

Derechos: EUROS 10,00

Mainz, 11.08.03

Fdo.: ileg. Secretaria judicial

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los
archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 1 de septiembre 2003

LUIS ARRIAGA DE NIÑER
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Luis Arriaga de Niñer
Resolución No 598 Minjusticia

[illegible]

COMO NOTARIO SEÑTO DEL CIRCULO U- SANTAFE
BOGOTA, HACE CONSTAR QUE LA(S) FIRM(A)
[Firma]
COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL(ELLOS) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA, 04 SET 2003



✓ 11/11/00
62
16/1

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4ª Nº 72-35
BOGOTÁ, S. COLOMBIA

CESSION

Yo, (nosotros), abajo firmado (s)
Aranya MANOSROI

domiciliado (s) en 234/171 Sriwatana Nives
Mahidol Road, Nong Hoi, Muang
Chiang Mai 50000 Thailand

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y
verdadero(s) inventor(es) de la invención

metodo para la produccion gran escala
de un bpa que se deriva de un
transcrito, o de material de k28

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y
transfiero(emos), sin limitación, a favor de la
sociedad

Boehringer Ingelheim International GmbH

constituída y existente de conformidad con las
leyes de
ALEMANIA

domiciliada en 55216 Ingelheim,
Alemania

todos los derechos inherentes a dicha invención y
que la citada Compañía queda facultada para
solicitar en su nombre la patente correspondiente
en la República de Colombia

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned
Aranya MANOSROI

of 234/171 Sriwatana Nives
Mahidol Road, Nong Hoi, Muang
Chiang Mai 50000 Thailand

state(s) under oath to be sole and
true inventor(s) of the invention

Methods for large scale production of recombinant DNA-derived bpa or K28 molecules

state as well, that assign, without reservations
or limitations in favour of

Boehringer Ingelheim International GmbH

a corporation constituted and existing in
conformity with the laws of
GERMANY

domiciled in 55216 Ingelheim,
Germany

all rights inherent to said invention and that
the above mentioned company hereby is
enabled to apply, in its name, for
the corresponding patent in the Republic
of Colombia

Dado y firmado hoy/Given and signed this _____

en/in Chiang Mai, Thailand

Chiang Mai U, Aranya Manosroi
Firma Signature



true and correct signature?

[Handwritten signature]

22/5/01

NOTARIAL AUTHENTICATION (INDIVIDUAL)

A los ____ días del mes de ____ de 200 ____
ante mí, Notario Público de ____
compareció (eron) personalmente ____

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s)
persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es)
tiene(n) capacidad legal para otorgarlo

Notario Público

NOTARIAL AUTHENTICATION (INDIVIDUAL)

165

On this ____ day of ____ 200 ____
before me, a Notary Public of ____
personally appeared ____

to me known, and known to me to be the person(s)
who executed that foregoing document, and who has
(have) legal capacity to execute it.

Notary Public

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1 Country
This public document
- 2 has been signed by
- 3 acting in the capacity of
- 4 bears the seal/stamp of

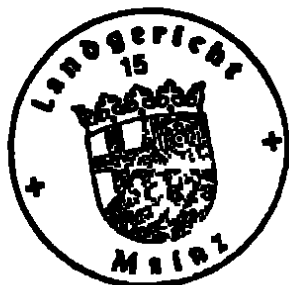
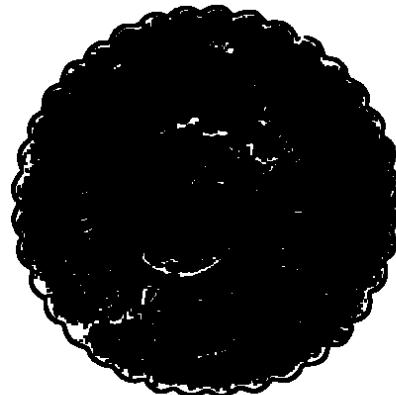
Certified

- | | |
|--------------|--------------|
| 5 at | 6. the |
| 7 by | |
| 8 No | |
| 9 Seal/stamp | 10 Signature |

Die Übereinstimmung der vorstehenden
Kopie mit der Urschrift wird hiermit
beglaubigt.

Ingelheim am Rhein, den 07. Aug. 2003

Notar



Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von

Alfred F u c h s

3. in seiner Eigenschaft als Notar

4. sie ist versehen mit dem Dienstsiegel
des Alfred Fuchs - Notar in Ingelheim am Rhein

KOSTENRECHNUNG:

Gebühr für die
Erteilung der
Legalisation
Wert. EUR 3.000,00
JVKostO v.26.7.57
i.V.m. § 45 KostO
Gebühr: EUR 10,00

Bestätigt

Mainz, den 11.08 03

5. in Mainz 6. am 11.08.03

7. durch den Präsidenten des Landgerichts

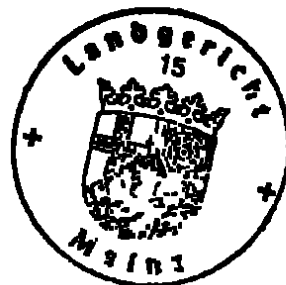
8. unter Nr 785/2003

9. Stempel/Siegel 10. Unterschrift

[Signature]
Justizsekretärin



[Signature]
(Dr. Rolf Höfel)



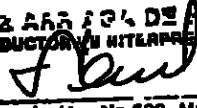
TRADUCCION OFICIAL No. 9771

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

Traducción de los sellos y autenticaciones en alemán que aparecen a continuación de un documento de Cesión, escrito en español e inglés, por medio del cual Aranya MANOSROI, domiciliado en 234/171 Siriwatana Nives, Mahidol Road, Nong Hoi, Muang, Chiang Mai 50000 Thailandia, declara ser único y verdadero inventor de la invención "Método para la producción a gran escala de un tPA que se deriva de un ADN recombinante o de moléculas de K2S" cede y transfiere sin limitación a favor de la sociedad Boehringer Ingelheim International GmbH, domiciliada en 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, todos los derechos inherentes a dicha invención. Dado y firmado en Chiang, Mai, Tailandia, Chiang Mai Univ. Hay una firma ilegible.

Se certifica que esta fotocopia coincide con su original.

Ingelheim am Rhein, 07 de agosto 2003. Fdo.: firma ilegible
(Hilo y oblea notarial en relieve) Alfred Fuchs, notario de
Ingelheim,

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA Y INTÉRPRETE OFICIAL

Resolución No 599 Minjusticia

167

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por **Alfred Fuchs**

3. Actuando en calidad de notario

4. Lleva el sello oficial del notario de Ingelheim,

Alfred Fuchs

Certificado

5. en Mainz

6. el 11.08.03

7. por el Presidente del Tribunal Regional

8. bajo el No. 785/2003

9. Sello

10. Firma

Tribunal Regional de Mainz

Fdo.: ilegible

(Dr. Rolf Höfel)

COSTAS

Derechos de legalización

Valor: EUROS 3.000

JvkOSTo DEL 26.7.57

En comb. c. Art. 45 KostO

Derechos: EUROS 10,00

Mainz, 11.08.03

Fdo.: ileg. Secretaria judicial

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los
archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 1 de septiembre 2003

LUZ ARRIAGA DE HERBES
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Luz Arriaga de Herbes
Resolución No 599 Minjusticia

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 1-1170-PCT		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/APEA/416)	
International application No PCT/EP01/12857		International filing date (day/month/year) 07/11/2001	Priority date (day/month/year) 14/11/2000
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C12N15/62			
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH et al			
1 This International preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 38 2 This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet ☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70 16 and Section 807 of the Administrative Instructions under the PCT) These annexes consist of a total of 9 sheets			
3 This report contains indications relating to the following items - I ☒ Basis of the report - II ☐ Priority - III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability - IV ☐ Lack of unity of invention - V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement - VI ☐ Certain documents cited - VII ☐ Certain defects in the international application - VIII ☐ Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 29/05/2002		Date of completion of this report 28.11.2002	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority  European Patent Office D-80288 Munich Tel +49 89 2399 - 0 Tx 523656 apmu d Fax: +49 89 2399 - 4485		Authorized officer Bassias, I Telephone No +49 89 2399 8106 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

169

International application No PCT/EP01/12857

I. Basis of the report

- 1 With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70 16 and 70 17)*)

Description, pages:

1-28 as originally filed

Claims, No.:

1-34 as received on 12/11/2002 with letter of 12/11/2002

Drawings, sheets

1/15-15/15 as originally filed

Sequence listing part of the description, pages

1-27, as originally filed

- 2 With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item

These elements were available or furnished to this Authority in the following language , which is

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23 1(b))
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48 3(b))
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55 2 and/or 55 3)

- 3 With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing

- ☒ contained in the international application in written form
- ☒ filed together with the international application in computer readable form
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

- 4 The amendments have resulted in the cancellation of

INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

International application No PCT/EP01/12857

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos
- ☐ the drawings, sheets

5 ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70 2(c))
(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report)

6 Additional observations, if necessary

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, Inventive step or Industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1 Statement

Novelty (N)	Yes	Claims	1-34
	No	Claims	-
Inventive step (IS)	Yes	Claims	1-34
	No	Claims	-
Industrial applicability (IA)	Yes	Claims	1-34
	No	Claims	-

2 Citations and explanations
see separate sheet

Re Item V

- 1 The application relates to methods for production of DNA-derived tissue plasminogen activator (tPA) or Kningle 2 Serine protease molecules (K2S)
2. The amended claims filed with the letter of 12 11 2002 appear to be allowable under Articles 19(2) and 34(2)(b) PCT
- 3 In the methods described in the present application, the DNA coding for the molecules to be produced is operably linked to the DNA coding for the signal peptide OmpA
The use of OmpA as a signal peptide for the production of tPA or K2S is neither known nor considered obvious in the prior art
The prior art used, refers to methods where PelB is used as a signal peptide
However, it appears that OmpA-K2S fusions are superior to PelB-K2S fusion proteins, since the OmpA fusion leads to higher production yields
Consequently, the subject-matter of the present application appears to meet the requirements of Article 33(2)-(4) PCT
- 4 Adaption of the description to the amended claims, including references to the prior art (D1-D3) needs to be done in the national phases

172

1

Amended Claims (13.11.2002)

1. Method for the production of recombinant DNA-derived tissue plasminogen activator (tPA), a tPA variant, a Kringle 2 Serine protease molecule (K2S) or a K2S variant in prokaryotic cells, wherein said tPA, tPA variant, K2S molecule or K2S variant is secreted extracellularly as an active and correctly folded protein, characterized in that the prokaryotic cell contains and expresses a vector comprising the DNA coding for said tPA, tPA variant, K2S molecule or K2S variant operably linked to the DNA coding for the signal peptide OmpA
2. Method according to claim 1, characterised in that said the prokaryotic cell contains and expresses a vector comprising the DNA coding for said tPA, tPA variant, K2S molecule or K2S variant operably linked to the DNA coding for the signal peptide OmpA which is operably linked to the nucleic acid molecule defined by the sequence TCTGAGGGAAACAGTGAC (SEQ ID NO:1) or a functional derivative thereof.
3. Method according to claim 1 or 2, characterised in that the prokaryotic cell is E. coli.
4. Method according to one of claims 1 to 3, characterised in that the following steps are carried out:
 - a) the DNA encoding the tPA, tPA variant, K2S molecule or K2S variant is amplified by PCR;
 - b) the PCR product is purified;
 - c) said PCR product is inserted into a vector comprising the DNA coding for OmpA signal peptide and the DNA coding for gpIII in such a way that said PCR product is operably linked upstream to the DNA coding for the OmpA signal sequence and linked downstream to the DNA coding for gpIII of said vector;
 - d) that a stop codon is inserted between said tPA, tPA variant, K2S molecule or K2S variant and gpIII,
 - e) said vector is expressed by the prokaryotic cell,
 - f) the tPA, tPA variant, K2S molecule or K2S variant is purified
5. Method according to one of claims 1 to 4, characterised in that the vector is a phagemid vector comprising the DNA coding for OmpA signal peptide and the DNA coding for gpIII.
6. Method according to one of claims 1 to 5, characterised in that the vector is the pComb3HSS phagemid.

173

7. Method according to one of claims 1 to 6, characterised in that the DNA Sequence of OmpA linked upstream to K2S comprises the following sequence or a variant due to the degenerate nucleotide code:

ATGAAAAAGACAGCTATCGCGATTGCAGTGGCACTGGCTGGTTTCGCTACCGTGG
CCCAGGCGGCCTCTGAGGGAAACAGTGACTGCTACTTTGGGAATGGGTCAGCCT
ACCGTGGCACGCACAGCCTCACCGAGTCGGGTGCCTCCTGCCTCCCGTGGAATTC
CATGATCCTGATAGGCAAGGTTTACACAGCACAGAACCCCAAGTGCCCAGGCACT
GGGCCTGGGCAAACATAATTACTGCCGGAATCCTGATGGGGATGCCAAGCCCTG
GTGCCACGTGCTGAAGAACCGCAGGCTGACGTGGGAGTACTGTGATGTGCCCTQC
TGCTCCACCTGCGGCCTGAGACAGTACAGCCAGCCTCAGTTTCGCATCAAAGGAG
GGCTCTTCGCCGACATCGCCTCCCACCCCTGGCAGGCTGCCATCTTTGCCAAGCA
CAGGAGGTGCGCCCGGAGAGCGGTTCTGTGCGGGGGCATACTCATCAGCTCCTGC
TGGATTCTCTCTGCCGCCCACTGCTTCCAGGAGAGGTTTCCGCCCCACCACCTGA
CGGTGATCTTGGGCAGAACATACCGGGTGGTCCCTGGCGAGGAGGAGCAGAAAT
TTGAAGTCGAAAAATACATTGTCCATAAGGAATTCGATGATGACACTTACGACAA
TGACATTGCGCTGCTGCAGCTGAAATCGGATTTCGTCCCGCTGTGCCCAGGAGAGC
AGCGTGGTCCGCACTGTGTGCCTTCCCCGGCGGACCTGCAGCTGCCGGACTGGA
CGGAGTGTGAGCTCTCCGGCTACGGCAAGCATGAGGCCTTGTCTCCTTTCTATTC
GGAGCGGCTGAAGGAGGCTCATGTCAGACTGTACCCATCCAGCCGCTGCACATC
ACAACATTTACTTAACAGAACAGTCACCGACAACATGCTGTGTGCTGGAGACACT
CGGAGCGGCGGGCCCCAGGCAAACCTGCACGACGCCTGCCAGGGCGAATTCGGGA
GGCCCCCTGGTGTGTCTGAACGATGGCCGCATGACTTTGGTGGGCATCATCAGCT
GGGGCCTGGGCTGTGGACAGAAGGATGTCCCGGGTGTGTACACAAAGGTTACCA
ACTACCTAGACTGGATTCGTGACAACATGCGACCG (SEQ ID NO 2)

- 8 Method according to one of claims 1 to 7, characterised in that the DNA Sequence of OmpA comprises the following sequence.

ATGAAAAAGACAGCTATCGCGATTGCAGTGGCACTGGCTGGTTTCGCTACCGTGG
CCCAGGCGGCC (SEQ ID NO 3)

9. Method according to one of claims 1 to 8, characterised in that the DNA Sequence of OmpA consists of the following sequence

ATGAAAAAGACAGCTATCGCGATTGCAGTGGCACTGGCTGGTTTCGCTACCGTGG
CCCAGGCGGCC (SEQ ID NO:3)

10. Method according to one of claims 1 to 9, characterised in that the DNA of the tPA, tPA variant, K2S molecule or K2S variant is preceded by a lac promotor and/or a ribosomal binding site.
11. Method according to one of claims 1 to 10, characterised in that the DNA coding for the tPA, tPA variant, K2S molecule or K2S variant is selected from the group of DNA molecules coding for at least 90% of the amino acids 87 – 527, 174 – 527, 180 – 527 or 220 – 527 of the human tissue plasminogen activator protein.
12. Method according to one of claims 5 to 11, characterised in that the DNA Sequence of K2S comprises the following sequence or a functional variant thereof or a variant due to the degenerate nucleotide code

TCTGAGGGAAACAGTGACTGCTACTTTGGGAATGGGTCAGCCTACCGTGGCACGC
ACAGCCTCACCGAGTCGGGTGCCTCCTGCCTCCCGTGGGAATTCCATGATCCTGAT
AGGCAAGGTTTACACAGCACAGAACCCAGTGCCCAGGCACTGGGCCTGGGCAA
ACATAATTACTGCCGGAATCCTGATGGGGATGCCAAGCCCTGGTGCCACGTGCTG
AAGAACCGCAGGCTGACGTGGGAGTACTGTGATGTGCCCTCCTGCTCCACCTGCG
GCCTGAGACAGTACAGCCAGCCTCAGTTTCGCATCAAAGGAGGGCTCTTCGCCGA
CATCGCCTCCCACCCCTGGCAGGCTGCCATCTTTGCCAAGCACAGGAGGTCGCCC
GGAGAGCGGTTCTGTGCGGGGGCATACTCATCAGCTCCTGCTGGATTCTCTCTG
CCGCCCCTGCTTCCAGGAGAGGTTTCCGCCCCACCACCTGACGGTGATCTTGGG
CAGAACATACCGGGTGGTCCCTGGCGAGGAGGAGCAGAAATTTGAAGTCGAAAA
ATACATTGTCCATAAGGAATTCGATGATGACACTTACGACAATGACATTGCGCTG
CTGCAGCTGAAATCGGATTTCGTCCCGCTGTGCCAAGGAGAGCAGCGTGGTCCGCA
CTGTGTGCCTTCCCCCGGCGGACCTGCAGCTGCCGGAAGTGGACGGAGTGTGAGCT
CTCCGGCTACGGCAAGCATGAGGCCTTGTCTCCTTTCTATTTCGGAGCGGCTGAAG
GAGGCTCATGTACAGACTGTACCCATCCAGCCGCTGCACATCACAACATTTACTTA
ACAGAACAGTCACCGACAACATGCTGTGTGCTGGAGACACTCGGAGCGGCGGGC
CCCAGGCAAACCTTGACGACGCCTGCCAGGGCGATTTCGGGAGGCCCCCTGGTGT
GTCTGAACGATGGCCGCATGACTTTGGTGGGCATCATCAGCTGGGGCCTGGGCTG
TGGACAGAAGGATGTCCCGGGTGTGTACACAAAGGTTACCAACTACCTAQAAGT
GATTCGTGACAACATGCGACCGTGA (SEQ ID NO.4)

13. Method according to one of claims 5 to 12, characterised in that the DNA Sequence of K2S consists of the following sequence:

TCTGAGGGAAACAGTGACTGCTACTTTGGGAATGGGTCAGCCTACCGTGGCACGC
ACAGCCTCACCGAGTCGGGTGCCTCCTGCCTCCCGTGGAATTCCATGATCCTGAT
AGGCAAGGTTTACACAGCACAGAACCCAGTGCCCAGGCACTGGGCCTGGGCAA
ACATAATTACTGCCGGAATCCTGATGGGGATGCCAAGCCCTGGTGCCACGTGCTG
AAGAACCGCAGGCTGACGTGGGAGTACTGTGATGTGCCCTCCTGCTCCACCTGCG
GCCTGAGACAGTACAGCCAGCCTCAGTTTCGCATCAAAGGAGGGCTCTTCGCCGA
CATCGCTCCCAACCCTGGCAGGCTGCCATCTTTGCCAAGCACAGGAGGTGCCCC
GGAGAGCGGTTCTGTGCGGGGGCATACTCATCAGCTCCTGCTGGATTCTCTCTG
CCGCCCCTGCTTCCAGGAGAGGTTTCCGCCCCACCACTGACGGTGATCTTGGG
CAGAACATACCGGGTGGTCCCTGGCGAGGAGGAGCAGAAATTTGAAGTCGAAAA
ATACATTGTCCATAAGGAATTCGATGATGACACTTACGACAATGACATTGCGCTG
CTGCAGCTGAAATCGGATTTCGTCCCGCTGTGCCAGGAGAGCAGCGTGGTCCGCA
CTGTGTGCCTTCCCCCGCGGACCTGCAGCTGCCGGA CTGGACGGAGTGTGAGCT
CTCCGGCTACGGCAAGCATGAGGCCTTGTCTCCTTTCTATTTCGGAGCGGCTGAAG
GAGGCTCATGTTCAGACTGTACCCATCCAGCCGCTGCACATCACAACATTTACTTA
ACAGAACAGTCACCGACAACATGCTGTGTGCTGGAGACACTCGGAGCGGCGGGC
CCCAGGCCAACTTGCACGACGCTGCCAGGGCGATTTCGGGAGGCCCCCTGGTGT
GTCTGAACGATGGCCGCATGACTTTGGTGGGCATCATCAGCTGGGGCCTGGGCTG
TGGACAGAAGGATGTCCCGGGTGTGTACACAAAGGTTACCAACTACCTAGACTG
GATTCGTGACAACATGCGACCGTGA (SEQ ID NO:4).

- 14 DNA molecule characterized in that it is coding for

- a) the OmpA protein operably linked to
- b) a DNA molecule coding for a polypeptide containing the kringle 2 domain and the serine protease domain of tissue plasminogen activator protein.

15. DNA molecule according to claim 14, characterized in that said DNA sequence comprises the following sequence or a variant due to the degenerate nucleotide code:

ATGAAAAAGACAGCTATCGCGATTGCAGTGGCACTGGCTGGTTTCGCTACCGTGG
CCCAGGCGGCCTCTGAGGGAAACAGTGACTGCTACTTTGGGAATGGGTCAGCCT
ACCGTGGCACGCACAGCCTCACCGAGTCGGGTGCCTCCTGCCTCCCGTGGAATTC
CATGATCCTGATAGGCAAGGTTTACACAGCACAGAACCCAGTGCCCAGGCACT

GGGCCTGGGCAAACATAATTACTGCCGGAATCCTGATGGGGATGCCAAGCCCTG
GTGCCACGTGCTGAAGAACCGCAGGCTGACGTGGGAGTACTGTGATGTGCCCTCC
TGCTCCACCTGCGGCCTGAGACAGTACAGCCAGCCTCAGTTTCGCATCAAAGGAG
GGCTCTTCGCCGACATCGCCTCCCACCCCTGGCAGGCTGCCATCTTTGCCAAGCA
CAGGAGGTGCGCCGGAGAGCGGTTCTGTGCGGGGGCATACTCATCAGCTCCTGC
TGGATTCTCTCTGCCGCCCACTGCTTCCAGGAGAGGTTTCCGCCCCACCACCTGA
CGGTGATCTTGGGCAGAACATACCGGGTGGTCCCTGGCGAGGAGGAGCAGAAAT
TTGAAGTCGAAAAATACATTGTCCATAAGGAATTCGATGATGACACTTACGACAA
TGACATTGCGCTGCTGCAGCTGAAATCGGATTCTGTCCTGCTGCCAGGAGAGC
AGCGTGGTCCGCACTGTGTGCCTTCCCCCGGGCGGACCTGCAGCTGCCGGAAGTGA
CGGAGTGTGAGCTCTCCGGCTACGGCAAGCATGAGGCCTTGTCTCCTTTCTATTCT
GGAGCGGCTGAAGGAGGCTCATGTGCACTGTACCCATCCAGCCGCTGCACATC
ACAACATTTACTTAACAGAACAGTCACCGACAACATGCTGTGTGCTGGAGACACT
CGGAGCGGCGGGCCCCAGGCCAACTTGCACGACGCCTGCCAGGGCGATTCTGGGA
GGCCCCCTGGTGTGTCTGAACGATGGCCGCATGACTTTGGTGGGCATCATCAGCT
GGGGCCTGGGCTGTGGACAGAAGGATGTCCCGGGTGTGTACACAAAGGTTACCA
ACTACCTAGACTGGATTCTGTGACAACATGCGACCG (SEQ ID NO.5).

16. DNA molecule according to claim 14 or 15, characterized in that said DNA sequence consists of the following sequence:

ATGAAAAAGACAGCTATCGCGATTGCAGTGGCACTGGCTGGTTTCGCTACCGTGG
CCCAGGCGGCCTCTGAGGGAAACAGTGACTGCTACTTTGGGAATGGGTACGCCT
ACCGTGGCACGCACAGCCTCACCGAGTCGGGTGCCTCCTGCCTCCCGTGGGAATTC
CATGATCCTGATAGGCAAGGTTTACACAGCACAGAACCCAGTGCCCAGGCACT
GGGCCTGGGCAAACATAATTACTGCCGGAATCCTGATGGGGATGCCAAGCCCTG
GTGCCACGTGCTGAAGAACCGCAGGCTGACGTGGGAGTACTGTGATGTGCCCTCC
TGCTCCACCTGCGGCCTGAGACAGTACAGCCAGCCTCAGTTTCGCATCAAAGGAG
GGCTCTTCGCCGACATCGCCTCCCACCCCTGGCAGGCTGCCATCTTTGCCAAGCA
CAGGAGGTGCGCCGGAGAGCGGTTCTGTGCGGGGGCATACTCATCAGCTCCTGC
TGGATTCTCTCTGCCGCCCACTGCTTCCAGGAGAGGTTTCCGCCCCACCACCTGA
CGGTGATCTTGGGCAGAACATACCGGGTGGTCCCTGGCGAGGAGGAGCAGAAAT
TTGAAGTCGAAAAATACATTGTCCATAAGGAATTCGATGATGACACTTACGACAA

177

TGACATTGCGCTGCTGCAGCTGAAATCGGATTCGTCCCGCTGTGCCCAGGAGAGC
AGCGTGGTCCGCACTGTGTGCCCTCCCCCGGCGGACCTGCAGCTGCCGGA CTGGA
CGGAGTGTGAGCTCTCCGGCTACGGCAAGCATGAGGCCCTGTCTCCTTTCTATTC
GGAGCGGCTGAAGGAGGCTCATGTCAGACTGTACCCATCCAGCCGCTGCACATC
ACAACATTTACTTAACAGAACAGTCACCGACAACATGCTGTGTGCTGGAGACACT
CGGAGCGGCGGGCCCCAGGCAAACCTGCACGACGCCTGCCAGGGCGATTGGGA
GGCCCCCTGGTGTGTCTGAACGATGGCCGCATGACTTTGGTGGGCATCATCAGCT
GGGGCCTGGGCTGTGGACAGAAGGATGTCCCGGGTGTGTACACAAAGGTTACCA
ACTACCTAGACTGGATTCTGTGACAACATGCGACCG (SEQ ID NO.5).

17. DNA molecule according to one of claims 14 to 16, characterized in that said DNA sequence b) is coding for at least 90% of the amino acids 87 – 527 of the human tissue plasminogen activator protein.
18. DNA molecule according to one of claims 14 to 17, characterized in that said DNA sequence b) is coding for at least 90% of the amino acids 174 – 527 of the human tissue plasminogen activator protein.
19. DNA molecule according to any one of claims 14 to 18, characterized in that said DNA sequence b) is coding for at least 90% of the amino acids 180 – 527 of the human tissue plasminogen activator protein.
20. DNA molecule according to any one of claims 14 to 19, characterized in that said DNA sequence b) is coding for at least 90% of the amino acids 220 – 527 of the human tissue plasminogen activator protein.
21. DNA molecule according to any one of claims 14 to 20 characterized in that said DNA sequence b) is hybridizing under stringent conditions to the following sequence:

TCTGAGGGAAACAGTGACTGCTACTTTGGGAATGGGTCAGCCTACCGTGGCACGC
ACAGCCTCACCGAGTCGGGTGCCTCCTGCCTCCCGTGGAATTCCATGATCCTGAT
AGGCAAGGTTTACACAGCACAGAACCCAGTGCCCAGGCACTGGGCCTGGGCAA
ACATAATTACTGCCGGAATCCTGATGGGGATGCCAAGCCCTGGTGCCACGTGCTG
AAGAACCGCAGGCTGACGTGGGAGTACTGTGATGTGCCCTCCTGCTCCACCTGCG
GCCTGAGACAGTACAGCCAGCCTCAGTTTCGCATCAAAGGAGGGCTCTTCGCCGA
CATCGCCTCCCACCCCTGGCAGGCTGCCATCTTTGCCAAGCACAGGAGGTGCCCC
GGAGAGCGGTTCTGTGCGGGGGCATACTCATCAGCTCCTGCTGGATTCTCTCTG

CCGCCCCTGCTTCCAGGAGAGGTTTCCGCCCCACCACCTGACGGTGATCTTGGG
 CAGAACATACCGGGTGGTCCCTGGCGAGGAGGAGCAGAAATTTGAAGTCGAAAA
 ATACATTGTCCATAAGGAATTCGATGATGACACTTACGACAATGACATTGCGCTG
 CTGCAGCTGAAATCGGATTCGTCCCGCTGTGCCCAGGAGAGCAGCGTGGTCCGCA
 CTGTGTGCCTTCCCCCGGCGGACCTGCAGCTGCCGGACTGGACGGAGTGTGAGCT
 CTCCGGCTACGGCAAGCATGAGGCCTTGTCTCCTTTCTATTCCGAGCGGCTGAAG
 GAGGCTCATGTCAGACTGTACCCATCCAGCCGCTGCACATCACAACATTTACTTA
 ACAGAACAGTCACCGACAACATGCTGTGTGCTGGAGACACTCGGAGCGGCGGGC
 CCCAGGCAAACCTTGACGACGCTGCCAGGGCGATTCCGGGAGGCCCCCTGGTGT
 GTCTGAACGATGGCCGCATGACTTTGGTGGGCATCATCAGCTGGGGCCTGGGCTG
 TGGACAGAAGGATGTCCCGGGTGTGTACACAAAGGTTACCAACTACCTAGACTG
 GATTCGTGACAACATGCGACCGTGA (SEQ ID NO:7)

22. DNA molecule according to any one of claims 14 to 21, characterized in that said DNA sequence b) consists of the following sequence

TCTGAGGGAAACAGTGACTGCTACTTTGGGAATGGGTCAGCCTACCGTGGCACGC
 ACAGCCTCACCGAGTCGGGTGCCTCCTGCCTCCCGTGGAATTCATGATCCTGAT
 AGGCAAGGTTTACACAGCACAGAACCCAGTGCCCAAGGCACTGGGCCTGGGCAA
 ACATAATTACTGCCGAATCCTGATGGGGATGCCAAGCCCTGGTGCCACGTGCTG
 AAGAACCGCAGGCTGACGTGGGAGTACTGTGATGTGCCCTCCTGCTCCACCTGCG
 GCCTGAGACAGTACAGCCAGCCTCAGTTTCGCATCAAAGGAGGGCTCTTCGCCGA
 CATCGCCTCCACCCCTGGCAGGCTGCCATCTTTGCCAAGCACAGGAGGTGCCCC
 GGAGAGCGGTTCTGTGCGGGGGCATACTCATCAGCTCCTGCTGGATTCTCTCTG
 CCGCCCCTGCTTCCAGGAGAGGTTTCCGCCCCACCACCTGACGGTGATCTTGGG
 CAGAACATACCGGGTGGTCCCTGGCGAGGAGGAGCAGAAATTTGAAGTCGAAAA
 ATACATTGTCCATAAGGAATTCGATGATGACACTTACGACAATGACATTGCGCTG
 CTGCAGCTGAAATCGGATTCGTCCCGCTGTGCCCAGGAGAGCAGCGTGGTCCGCA
 CTGTGTGCCTTCCCCCGGCGGACCTGCAGCTGCCGGACTGGACGGAGTGTGAGCT
 CTCCGGCTACGGCAAGCATGAGGCCTTGTCTCCTTTCTATTCCGAGCGGCTGAAG
 GAGGCTCATGTCAGACTGTACCCATCCAGCCGCTGCACATCACAACATTTACTTA
 ACAGAACAGTCACCGACAACATGCTGTGTGCTGGAGACACTCGGAGCGGCGGGC
 CCCAGGCAAACCTTGACGACGCTGCCAGGGCGATTCCGGGAGGCCCCCTGGTGT
 GTCTGAACGATGGCCGCATGACTTTGGTGGGCATCATCAGCTGGGGCCTGGGCTG

TGGACAGAAGGATGTCCCGGGTGTGTACACAAAGGTTACCAACTACCTAGACTG
GATTCGTGACAACATGCGACCGTGA (SEQ ID NO.7).

23. Fusion protein of OmpA and K2S, characterised in that it comprises a protein characterized by the following amino acid sequence:

MKKTALAI VALAGFATVAQAASEGNSDCYFGNGSAYRGTHSLTESGASCLPWNSM
ILIGKVYTAQNPSAQALGLGKHNYCRNPDGDAKPWCHVLKNRRLTWEYCDVPSCST
CGLRQYSQPQFRIKGGLFADIASHPWQAAIFAKHRRSPGERFLCGGILISSCWILSAAH
CFQERFPPHHLTVILGR TYRVVPGE EEQKF EVEKYTVHKEFDDDTYDNDIAL LQLKSD
SSRCAQESSVVRTVCLPPADLQLPDWTECELSGYGKHEALSPFYSERLKEAHVRLYP
SSRCTSQHLLNRTVTDNMLCAGDTRSGGPQANLHDACQGDSSGGPLVCLNDGRMTL
VGII SWGLGCGQKDVPGVYTKVTNYLDWIRDNM R PG (SEQ ID NO.8).

- 24 Fusion protein of OmpA and K2S according to claim 23, characterised in that it consists of a protein characterized by the following amino acid sequence:

MKKTALAI VALAGFATVAQAASEGNSDCYFGNGSAYRGTHSLTESGASCLPWNSM
ILIGKVYTAQNPSAQALGLGKHNYCRNPDGDAKPWCHVLKNRRLTWEYCDVPSCST
CGLRQYSQPQFRIKGGLFADIASHPWQAAIFAKHRRSPGERFLCGGILISSCWILSAAH
CFQERFPPHHLTVILGR TYRVVPGE EEQKF EVEKYTVHKEFDDDTYDNDIAL LQLKSD
SSRCAQESSVVRTVCLPPADLQLPDWTECELSGYGKHEALSPFYSERLKEAHVRLYP
SSRCTSQHLLNRTVTDNMLCAGDTRSGGPQANLHDACQGDSSGGPLVCLNDGRMTL
VGII SWGLGCGQKDVPGVYTKVTNYLDWIRDNM R PG (SEQ ID NO 8).

25. K2S protein characterized by the following amino acid sequence:

SEGNSDCYFGNGSAYRGTHSLTESGASCLPWNSMILIGKVYTAQNPSAQALGLGKH
YCRNPDGDAKPWCHVLKNRRLTWEYCDVPSCSTCGLRQYSQPQFRIKGGLFADIAS
HPWQAAIFAKHRRSPGERFLCGGILISSCWILSAAHCFQERFPPHHLTVILGR TYRVVP
GEE EEQKF EVEKYTVHKEFDDDTYDNDIAL LQLKSDSSRCAQESSVVRTVCLPPADLQ
LPDWTECELSGYGKHEALSPFYSERLKEAHVRLYPSSRCTSQHLLNRTVTDNMLCAG
DTRSGGPQANLHDACQGDSSGGPLVCLNDGRMTLVGII SWGLGCGQKDVPGVYTKV
TNYLDWIRDNM R P* (SEQ ID NO.11).

26. A vector containing a DNA sequence according to any one of claims 14 to 22.

27. A vector according to claim 26, wherein said DNA sequence is preceded by a lac promoter and a ribosomal binding site.

28. The vector pComb3HSS containing a DNA according to any one of claims 14 to 22, wherein the expression of the gp III protein is suppressed or inhibited by deleting the DNA molecule encoding said gp III protein or by a stop codon between the gene coding for a polypeptide containing the kringle 2 domain and the serine protease domain of tissue plasminogen activator protein and the protein III gene.
29. A prokaryotic host cell comprising a DNA molecule according to any one of claims 14 to 22.
30. A prokaryotic host cell comprising a vector according to any one of claims 26 to 28.
31. An E. coli host cell comprising a DNA molecule according to any one of claims 14 to 22.
32. An E. coli host cell comprising a vector according to any one of claims 26 to 28.
33. Use of a DNA molecule according to any one of claims 14 to 22 or of a vector according to any one of claims 26 to 28 or a host cell according to any one of claims 29 to 32 in a method for the production of a polypeptide having the activity of tissue plasminogen activator.
34. Use according to claim 33, wherein said method is a method according to any one of claims 1 to 13.

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES

PCT

INFORME INTERNACIONAL DE EXAMEN PRELIMINAR

Artículo 36 y Norma 70 del PCT

Referencia del archivo del solicitante o representante 1-1170-PCT

**Para trámite adicional véase notificación del informe internacional de examen preliminar
(de PCT/PEA/416)**

Solicitud internacional No PCT/EP01/12857

Fecha de presentación internacional 7 de noviembre de 2001

Fecha de asignación de prioridad 14 de noviembre de 2000

Clasificación internacional de patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C12N15/62

Solicitante: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH et al

- 1 Este informe internacional de examen preliminar ha sido elaborado por esta
Auditoría Internacional de Examen Preliminar y se le da traslado de él al Solicitante
de conformidad con el Artículo 36**
- 2 El presente INFORME consta en total de 4 folios, incluida esta carátula.
El presente informe también se acompaña de ANEXOS, es decir, folios de la
descripción, reivindicaciones o ilustraciones que han sido modificadas y que
constituyen la base del presente informe, o folios que contienen rectificaciones
realizadas ante esta Autoridad (véase la Norma 70 1 6 y la Sección 607 de las
Instrucciones Administrativas bajo el PCT)
Los mencionados anexos constan de 9 folios**
- 3 El presente informe contiene indicaciones relativas a los siguientes asuntos**

- I. Base del informe X
- II Prioridad
- III. Falta establecer opinión con respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial
- IV. Falta de unidad de invención
- V Declaración razonada conforme a lo previsto en el Artículo 35(2) en lo atinente a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones en respaldo de la mencionada declaración X
- VI Ciertos documentos citados
- VII Ciertos defectos de la solicitud internacional
- VIII. Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda

29 de mayo de 2002

Fecha de terminación de este informe

26 de noviembre de 2002

Nombre y dirección del la autoridad examinadora primaria internacional

Oficina Europea de Patentes

D-80298 Munich

Tel +49 89 2399 – 0 Tx. 523656 epmu d

Fax. +49 89 2399 – 4465

Funcionario autorizado Basmas, I

Teléfono No +49 89 2399 – 8106

I. Base del informe

1. Con respecto a los elementos de la solicitud internacional *(Los folios sustitutivos que le han sido entregados a la Oficina receptora en respuesta a una invitación extendida según lo previsto en el Artículo 14 se refieren a este Informe "tal como se presentó originalmente" y no se anexan al presente informe porque no contienen modificaciones (Normas 70.16 y 70.17))*

Descripción, páginas

1-28 tal como fueron presentadas originalmente

Reivindicaciones, No.:

1-34 tal como fueron recibidas en 12 de noviembre de 2002 con carta del
12 de noviembre de 2002

Ilustraciones, folios

1/15 – 15/15 tal como fueron presentadas originalmente

Secuencia que enumera parte de la descripción, páginas

1-27 tal como fueron presentadas originalmente

2. Con respecto al idioma, todos los elementos marcados arriba estaban disponibles o se le presentaron a esta Autoridad en el idioma en el cual se presentó la solicitud internacional, a menos que se indique lo contrario en este artículo

Estos elementos se pusieron a disposición de esta Autoridad en el siguiente idioma

_____ el cual es.

El idioma de una traducción presentada para propósitos de búsqueda internacional (según la norma 23.1(b))

El idioma de publicación de la solicitud internacional

El idioma de la traducción presentada para propósitos del examen preliminar (según las Normas 55 2 o 55 3)

- 3 Con respecto a cualquier secuencia de nucleótidos o aminoácidos revelada en la solicitud internacional, el examen internacional preliminar se llevó a cabo con base en los listados de secuencias

Contenidos en la solicitud internacional en forma escrita X

Presentados juntos con la solicitud internacional en forma de archivo electrónico X

Presentados más adelante a esta Autoridad en forma escrita

Presentados más adelante en forma de archivo electrónico

Se ha adjuntado la declaración de que el listado de secuencia presentado más adelante por escrito no va más allá de la revelación contenida en la solicitud internacional tal como ha sido presentada

Se ha adjuntado la declaración de que la información registrada en forma de archivo electrónico es idéntica a los listados escritos de secuencias

- 4 Las modificaciones han dado lugar a la cancelación de:

La descripción, págs.

Las reivindicaciones, Nos.

Las ilustraciones, folios / figuras

- 5 Este informe ha sido establecido como si (algunas de) las modificaciones no se hubiesen realizado, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación tal como ha sido presentada, según lo previsto en la Casilla Complementaria (Norma 70 2(c))
(Cualquier folio sustitutivo que contenga una modificación de esta naturaleza deberá ir referenciado en el numeral 1 y anexo al presente informe.)

6. Observaciones adicionales, si es necesario

V Declaración razonada conforme al Artículo 35(2) en lo que respecta a la novedad, el nivel inventivo o la aplicabilidad industrial, citas y explicaciones en respaldo de dicha declaración

Declaración			
Novedad (N)	SÍ	Revindicaciones	1-34
	NO	Revindicaciones	
Nivel inventivo (NI)	SÍ	Revindicaciones	1-34
	NO	Revindicaciones	
Aplicabilidad industrial	SÍ	Revindicaciones	1-34
	NO	Revindicaciones	

7 Citas y explicaciones.

Véase página separada.

INFORME PRELIMINAR DE EXAMEN INTERNACIONAL – FOLIO SEPARADO

Solicitud internacional No PCT/EP01/12857

Con referencia al punto V

- 1 La solicitud se relaciona con métodos para la producción de activador tisular del plasminógeno (tPA) derivado del ADN o moléculas de proteasa K2 serina (K2S)
- 2 Las reivindicaciones modificadas presentadas con la carta del 12 de noviembre de 2002 parecen ser admisibles conforme a los Artículos 19(2) y 34(2)(b) del PCT
- 3 En los métodos descritos en la presente solicitud, el ADN que codifica las moléculas que se van a producir está operativamente enlazado con el ADN que codifica al péptido de señal OmpA.

El uso del OmpA como péptido de señal para la producción de tPA o K2S no es conocido ni se considera obvio en el estado de la técnica.

El estado de la técnica empleado se refiere a métodos en los cuales se usa el PelB como péptido de señal. Con todo, parece que las fusiones OmpA-K2S son superiores a las proteínas de fusión PelB-K2S, por cuanto la fusión OmpA arroja rendimientos más altos.

En consecuencia, el objeto de la presente solicitud parece satisfacer los requisitos del Artículo 33(2)-(4) del PCT

- 4 Es preciso hacer la adaptación de la descripción de las reivindicaciones modificadas, incluidas referencias al estado de la técnica (D1-D3) en las fases nacionales.

Reivindicaciones modificadas (13 de noviembre de 2002)**01996596-EP0112857**

- 1 Método para la producción de activador del plasminógeno tisular (tPA) derivado de ADN recombinante, una variante de tPA, una molécula de proteasa 2 serina de Kringle (K2S) o una variante de K2S en células procarióticas, en donde los mencionados tPA, variantes de tPA, molécula de K2S o variante de K2S se segregan hacia el exterior de la célula como una proteína activa y correctamente plegada, caracterizado porque la célula procariótica contiene y expresa un vector que comprende el ADN que codifica los mencionados tPA, variantes de tPA, molécula de K2S o variante de K2S operativamente enlazado con el ADN que codifica el péptido de señal OmpA.
- 2 Método conforme a la reivindicación 1, caracterizado porque la mencionada célula procariótica contiene y expresa un vector que comprende el ADN que codifica los mencionados tPA, variantes de tPA, molécula de K2S o variante de K2S operativamente enlazado con el ADN que codifica el péptido de señal OmpA, el cual está operativamente enlazado con la molécula de ácido nucleico definida por la secuencia TCTGAGGGAAACAGTGAC (SEQ ID No 1) o un derivado funcional de la misma.
- 3 Método conforme a las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque la mencionada célula procariótica es E coli
- 4 Método conforme a las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se llevan a cabo los siguientes pasos.
 - a) el ADN que codifica a tPA, variantes de tPA, molécula de K2S o variante de K2S es amplificado mediante PCR,

- b) el producto de PCR es purificado,
 - c) el mencionado producto de PCR se inserta en un vector que comprende el ADN que codifica el péptido de señal OmpA y el ADN que codifica al gpIII de tal manera que el mencionado producto de PCR se enlaza operativamente corriente arriba con el ADN que codifica la señal de secuencia OmpA y enlazado corriente abajo con el ADN que codifica el gpIII del mencionado vector,
 - d) el codón de pare se inserta entre los mencionados tPA, variantes de tPA, molécula de K2S o variante de K2S y gpIII,
 - e) el mencionado vector es expresado por la célula procariótica,
 - f) se purifican los mencionados tPA, variantes de tPA, molécula de K2S o variante de K2S
- 5 Método conforme a una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el vector es un vector fagémido que comprende el ADN que codifica el péptido de señal OmpA y el ADN que codifica el gpIII.
- 6 Método conforme a una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el vector es el fagémido pComb3HSS
- 7 Método conforme a una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque la secuencia de ADN de OmpA enlazada corriente arriba al K2S comprende la siguiente secuencia o una variante debida al código degenerado nucleótido.
- ATGAAAAAGACAGCTATCGCGATTGCAGTGGCACTGGCTGGTTTCGCTACC
 GTGGCCCAGGCGGCCTCTGAGGGAAACAGTGACTGCTACTTTGGGAATGGG
 TCAGCCTACCGTGGCACGCACAGCCTCACCGAGTCCGGGTGCCTCCTGCCTC
 CCGTGGAATTCCATGATCCTGATAGGCAAGGTTTACACAGCACAGAACCCC

AGTGCCCAGGCACTGGGCCTGGGCAAACATAATTACTGCCGGAATCCTGAT
GGGGATGCCAAGCCCTGGTGCCACGTGCTGAAGAACCGCAGGCTGACGTGG
GAGTACTGTGCCCTCCTGCTCCACCTGCGGCCTGAGACAGTACAGCCGCCTC
AGTTTCGCATCAAAGGAGGGCTCTTCGCCGACATCGCCTCCCACCCCTGGC
AGGCTGCCATCTTTGCCAAGCACAGGAGGTGCGCCGGAGAGCGGTTCTGT
GCGGGGGCATACTCATCAGCTCCTGCTGGATTCTCTCTCTGCCGCCCACTGC
TTCCAGGAGAGGTTTCCGCCCCACCACCTGACGGTGATCTTGGGCAGAACA
TACCGGGTGGTCCCTGGCGAGGAGGAGCAGAAATTTGAAGTCGAAAAATAC
ATTGTCCATAAGGAATTCGATGATGACACTTACGACAATGACATTGCGCTG
CTGCAGCTGAAATCGGATTCGTCCCGCTGTGCCAGGAGAGCAGCGTGGTC
CGCACTGTGTGCCTTCCCCCGGCGGACCTGCAGCTGCCGGACTGGACGGAG
TGTGAGCTCTCCGGCTACGGCAAGCATGAGGCCTTGTCTCCTTTCTATTCCG
AGCGGCTGAAGGAGGCTCATGTCAGACTGTACCCATCCAGCCGCTGCACAT
CACAACATTTACTTAACAGAACAGTCACCGACAACATGCTGTGTGCTGGAG
ACACTCGGAGCGGCGGGCCCCAGGCCAACTTGACGCGCCTGCCAGGGCG
ATTCCGGGAGGCCCCCTGGTGTGTCTGAACGATGGCCGCATGACTTTGGTGG
GCATCATCAGCTGGGGCCTGGGCTGTGGACAGAAGGATGTCCCGGGTGTGT
ACACAAAGGTTACCAACTACCTAGACTGGATTTCGTGACAACAACCTGCGACC
G (SEQ ID No 2)

- 8 Método conforme a una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque la secuencia de ADN de OmpA comprende la siguiente secuencia.

ATGAAAAGACAGCTATCGCGATTGCAGTGGCACTGGCTGGTTTCGCTACC
GTGGCCCAGGCGGCC (SEQ ID No 3)

- 9 Método conforme a una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque la secuencia de ADN de OmpA consiste en la siguiente secuencia.

ATGAAAAAGACAGCTATCGTGCGATTGCAGTGGCACTGGCTGGTTTCGCTA
CCGTGGCCCAGGCGGCC (SEQ ID No 3)

- 10 Método conforme a una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque el ADN de tPA, variante de tPA, molécula K2S, variante de K2S viene precedido por un promotor lac o un lugar de unión al ribosoma.

- 11 Método conforme a una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque el ADN que codifica el tPA, variante de tPA, molécula K2S, variante de K2S se selecciona de entre el grupo de moléculas de ADN que codifican al menos 90% de los aminoácidos 87 – 527, 174 – 527, 180 – 527 ó 220 – 527 de la proteína del activador del plasminógeno tisular humano

- 12 Método conforme a una de las reivindicaciones 5 a 11, caracterizado porque la secuencia de ADN de K2S comprende la siguiente secuencia o una variante funcional de la misma o una variante debida al código degenerado de nucleótido

TCTGAGGGAAACAGTGACTGCTACTTTGGGAATGGGTCAGCCTACCGTGGC
ACGCACAGCCTCACCGAGTCGGGTGCCTCCTGCCTCCCGTGGAATTCCATG
ATCCTGATAGGCAAGGTTTACACAGCACAGAACCCAGTGCCCAGGCACTG
GGCCTGGCAAACATAATTACTGCCGGAATCCTGATGGGGATGCCAAGCCCT
GGTGCCACGTGCTGAAGAACCGCAGGCTGACGTGGGAGTACTGTGATGTGC
CCTCCTGCTCCACCTGCGGCCTGAGACAGTACAGCCAGCCTCGTTTCGCATC
AAAGGAGGGCTCTTCGCCGACATCGCCTCCCACCCCTGGCAGGCTGCCATC
TTTGCCAAGCACAGGAGGTGCCCCGAGAGCGGTTCTGTGCGGGGGCATA

CTCATCAGCTCCTGCTGGATTCTCTCTGCCGCCCACTGCTTCCAGGAGAGGT
TTCCGCCCCACCACCTGACGGTGATCTTGGGCAGAACATACCGGGTGGTCC
CTGGCGAGGAGGAGCAGAAATTTGAAGTCGAAAAATACATTGTCCATAAGG
AATTCGATGATGACACTTACGACAATGACATTGCGCTGCTGCAGCTGAAAT
CGGATTCGTCCCGCTGTGCCAGGAGAGCAGCGTGGTCCGCACTGTGTGCC
TTCCCCCGGCGGACCTGCAGCTGCCGGACTGGACGGAGTGTGAGCTCTCCG
GCTACGGCAAGCATGAGGCCTTGTCTCCTTTCTATTCCGAGCGGCTGAAGG
AGGCTCATGTCAGACTGTACCCATCCAGCCGCTGCACATCACAACATTTACT
TAACAGAACAGTCACCGACAACATGCTGTGTGCTGGAGACACTCGGAGCGG
CGGGCCCCAGGCAAACTTGCACGACGCCTGCCAGGGCGATTCTGGGAGGCCC
CCTGGTGTGTCTGAACGATGGCCGCATGACTTTGGTGGGCATCATCAGCTGG
GGCCTGGGCTGTGGACAGAAGGATGTCCCGGGTGTGTACACAAAGGTTACC
AACTACCTAGACTGGATTCGTGACAACATGCGACCGTGA (SEQ ID No 4)

- 13 Método conforme a una de las reivindicaciones 5 a 12, caracterizado porque la secuencia de ADN de K2S consta de la siguiente secuencia.

TCTGAGGGAAACAGTGACTGCTACTTTGGGAATGGGTCAGCCTACCGTGGC
ACGCACAGCCTCACCGAGTCGGGTGCCTCCTGCCTCCCGTGGAATTCCATG
ATCCTGATAGGCAAGGTTTACACAGCACAGAACCCCAAGTGCCCAGGCACTG
GGCCTGGCAAACATAATTACTGCCGGAATCCTGATGGGGATGCCAAGCCCT
GGTGCCACGTGCTGAAGAACCGCAGGCTGACGTGGGAGTACTGTGATGTGC
CCTCCTGCTCCACCTGCGGCCTGAGACAGTACAGCCAGCCTCGTTTCGCATC
AAAGGAGGGCTCTTCGCCGACATCGCCTCCCACCCCTGGCAGGCTGCCATC
TTTGCCAAGCACAGGAGGTGCCCCGAGAGCGGTTCTGTGCGGGGGCATA

CTCATCAGCTCCTGCTGGATTCTCTCTGCCGCCCACTGCTTCCAGGAGAGGT
 TTCCGCCCCACCACCTGACGGTGATCTTGGGCAGAACATACCGGGTGGTCC
 CTGGCGAGGAGGAGCAGAAATTTGAAGTCGAAAAATACATTGTCCATAAGG
 AATTCGATGATGACACTTACGACAATGACATTGCGCTGCTGCAGCTGAAAT
 CGGATTTCGTCCCGCTGTGCCCAGGAGAGCAGCGTGGTCCGCACTGTGTGCC
 TTCCCCCGGCGGACCTGCAGCTGCCGGACTGGACGGAGTGTGAGCTCTCCG
 GCTACGGCAAGCATGAGGCCTTGTCTCCTTTCTATTTCGGAGCGGCTGAAGG
 AGGCTCATGTCAGACTGTACCCATCCAGCCGCTGCACATCACAACATTTACT
 TAACAGAACAGTCACCGACAACATGCTGTGTGCTGGAGACACTCGGAGCGG
 CGGGCCCCAGGCAAACCTTGACGACGCCTGCCAGGGCGATTCTGGGAGGCCC
 CCTGGTGTGTCTGAACGATGGCCGCATGACTTTGGTGGGCATCATCAGCTGG
 GGCCTGGGCTGTGGACAGAAGGATGTCCCGGGTGTGTACACAAAGGTTACC
 AACTACCTAGACTGGATTTCGTGACAACATGCGACCGTGA (SEQ ID No 4)

14 Una molécula de ADN caracterizada porque codifica.

- a) la proteína OmpA enlazada operativamente con
- b) una molécula de ADN que codifica un polipéptido que contiene el dominio kringle 2 y el dominio de la proteasa de serina de la proteína del activador del plasminógeno tisular

15 Una molécula de ADN conforme a la reivindicación 14, caracterizada porque la mencionada secuencia de ADN comprende la siguiente secuencia o una variante de la misma debida al código de nucleótido degenerado

ATGAAAAAGACAGCTATCGCGATTGCAGTGGCACTGGCTGGTTTCGCTACC
 GTGGCCCAGGCGGCCTCTGAGGGAAACAGTGACTGCTACTTTGGGAATGGG

TCAGCCTACCGTGGCACGCACAGCCTCACCGAGTCGGGTGCCTCCTGCCTCC
CGTGGAATTCCATGATCCTGATAGGCAAGGTTTACACAGCACAGAACCCCA
GTGCCCAGGCACTGGGCTGGGCAAACATAATTACTGCCGGAATCCTGATGG
GGATGCCAAGCCCTGGTGCCACGTGCTGAAGAACCGCAGGCTGACGTGGGA
GTACTGTGATGTGCCCTCCTGCTCCACCTGCGGCCTGAGACAGTACAGCCA
GCCTCAGTTTCGCATCAAAGGAGGGCTCTTCGCCGACATCGCCTCCCACCCC
TGGCAGGCTGCCATCTTTGCCAAGGCACAGGAGGTGCCCCGGAGAGCGGTT
CCTGTGCGGGGGCATACTCATCAGCTCCTGCTGGATTCTCTCTGGCCGCCCA
CTGCTTCCAGGAGAGGTTTCCGCCCCACCACCTGACGGTGATCTTGGGCAG
AACATACCGGGTGGTCCCTGGCGAGGAGGAGCAGAAATTTGAAGTCGAAA
AATACATTGTCCATAAGGAATTCGATGATGACACTTACGACAATGACATTG
CGCTGCTGCAGCTGAAATCGGATTCGTCCCGCTGTGCCCAGGAGAGCAGCG
TGGTCCGCACTGTGTGCCTTCCCCGGCGGACCTGCAGCTGCCGGACTGGA
CGGAGTGTGAGCTCTCCGGCTACGGCAAGCATGAGGCCTTGTCTCCTTTCTA
TTCGGAGCGGCTGAAGGAGGCTCATGTCAGACTGTACCCATCCAGCCGCTG
CACATCACAACATTTACTTAACAGAACAGTCACCGACAACATGCTGTGTGC
TGGAGACACTCGGAGCGGCGGGCCCCAGGCAAACCTGCACGACGCCTGCCA
GGGCGATTTCGGGAGGCCCCCTGGTGTGTCTGAACGATGGCCGCATGACTTT
GGTGGGCATCATCAGCTGGGGCCTGGGCTGTGGACAGAAGGATGTCCCGGG
TGTGTACACAAAGGTTACCAACTACCTAGACTGGATTCGTGACAACATGCG
ACCG (SEQ ID No 5)

- 16 Una molécula de ADN conforme a la reivindicación 14 o 15, caracterizada porque la mencionada secuencia de ADN consta de la siguiente secuencia.

ATGAAAAAGACAGCTATCGCGATTGCAGTGGCACTGGCTGGTTTCGCTACC
GTGGCCCAGGCGGCCTCTGAGGGAAACAGTGACTGCTACTTTGGGAATGGG
TCAGCCTACCGTGGCACGCACAGCCTCACCGAGTCGGGTGCCTCCTGCCTCC
CGTGGAATTCCATGATCCTGATAGGCAAGGTTTACACAGCACAGAACCCCA
GTGCCCAGGCACTGGGCTGGGCAAACATAATTACTGCCGGAATCCTGATGG
GGATGCCAAGCCCTGGTGCCACGTGCTGAAGAACCGCAGGCTGACGTGGGA
GTACTGTGATGTGCCCTCCTGCTCCACCTGCGGCCTGAGACAGTACAGCCA
GCCTCAGTTTCGCATCAAAGGAGGGCTCTTCGCCGACATCGCCTCCACCCC
TGGCAGGCTGCCATCTTTGCCAAGGCACAGGAGGTGCCCCGGAGAGCGGTT
CCTGTGCGGGGGCATACTCATCAGCTCCTGCTGGATTCTCTCTGGCCGCCCA
CTGCTTCCAGGAGAGGTTTCCGCCCCACCACCTGACGGTGATCTTGGGCAG
AACATACCGGGTGGTCCCTGGCGAGGAGGAGCAGAAATTTGAAGTCGAAA
AATACATTGTCCATAAGGAATTCGATGATGACACTTACGACAATGACATTG
CGCTGCTGCAGCTGAAATCGGATTCGTCCCGCTGTGCCCAGGAGAGCAGCG
TGGTCCGCACTGTGTGCCTTCCCCCGGCGGACCTGCAGCTGCCGGACTGGA
CGGAGTGTGAGCTCTCCGGCTACGGCAAGCATGAGGCCTTGTCTCCTTTCTA
TTCGGAGCGGCTGAAGGAGGCTCATGTCAGACTGTACCCATCCAGCCGCTG
CACATCACAACATTTACTTAACAGAACAGTCACCGACAACATGCTGTGTGC
TGGAGACACTCGGAGCGGCGGGCCCCAGGCAAACCTTGACGACGCCTGCCA
GGGCGATTTCGGGAGGCCCCCTGGTGTGTCTGAACGATGGCCGCATGACTTT
GGTGGGCATCATCAGCTGGGGCCTGGGCTGTGGACAGAAGGATGTCCCGGG
TGTGTACACAAAGGTTACCAACTACCTAGACTGGATTTCGTGACAACATGCG
ACCG (SEQ ID No 5)

17 Una molécula de ADN conforme a una de las reivindicaciones 14 a 16, caracterizada porque la mencionada secuencia de ADN b) está codificando al menos 90% de los aminoácidos 87 – 527 de la proteína del activador del plasminógeno tisular humano

18 Una molécula de ADN conforme a una de las reivindicaciones 14 a 17, caracterizada porque la mencionada secuencia de ADN b) está codificando al menos 90% de los aminoácidos 174 – 527 de la proteína del activador del plasminógeno tisular humano

19 Una molécula de ADN conforme a una de las reivindicaciones 14 a 18, caracterizada porque la mencionada secuencia de ADN b) está codificando al menos 90% de los aminoácidos 180 – 527 de la proteína del activador del plasminógeno tisular humano

20 Una molécula de ADN conforme a una de las reivindicaciones 14 a 19, caracterizada porque la mencionada secuencia de ADN b) está codificando al menos 90% de los aminoácidos 220 – 527 de la proteína del activador del plasminógeno tisular humano

21 La molécula de ADN conforme a cualquiera de las reivindicaciones 14 a 20 caracterizada porque la mencionada secuencia b) de ADN se está hibridizando bajo condiciones estrictas a la siguiente secuencia

TCTGAGGGAAACAGTGACTGCTACTTTGGGAATGGGTCAGCCTACCGTGGC
ACGCACAGCCTCACCGAGTCGGGTGCCTCCTGCCTCCCGTGGAATTCCATG
ATCCTGATAGGCAAGGTTTACACAGCACAGAACCCAGTGCCCAGGCACTG
GGCCTGGGCAAACATAATTACTGCCGGAATCCTGATGGGGATGCCAAGCCC
TGGTGCCACGTGCTGAAGAACCGCAGGCTGACGTGGGAGTACTGTGATGTG
CCCTCCTGCTCCACCTGCGGCCTGAGACAGTACGCCAGCCTCAGTTTCGCAT
CAAAGGAGGGCTCTTCGCCGACATCGCCTCCACCCCTGGCAGGCTGCCAT
CTTTGCCAAGCACAGGAGGTCGCCCCGAGAGCGGTTCTGTGCGGGGGCAT

ACTCATCAGCTCCTGCTGGATTCTCTCTGCCGCCCACTGCTTCCAGGAGAGG
TTCCGCCCCACCACCTGACGGTGATCTTGGGCAGAACATACCGGGTGGTCC
CTGGCGAGGAGGAGCAGAAATTTGAAGTCGAAAAATACATTGTCCATAAGG
AATTCGATGATGACACTTACGACAATGACATTGCGCTGCTGCAGCTGAAAT
CGGATTTCGTCCCGCTGTGCCAGGAGAGCAGCGTGGTCCGCACTGTGTGCC
TCCCCCGGCGGACCTGCAGCTGCCGGACTGGACGGAGTGTGAGCTCTGGGG
CTACGGCAAGCATGAGGCCTTGTCTCCTTTCTATTTCGGAGCGGCTGAAGGA
GGCTCATGTCAGACTGTACCCATCCAGCCGCTGCACATCACAACATTTACTT
AACAGAACAGTCACCGACAACATGCTGTGTGCTGGAGACACTCGGAGCGGC
GGGCCCCAGGCAAACCTTGACGACGCCTGCCAGGGCGATTCTGGGAGGCCCC
CTGGTGTGTCTGAACGATGGCCGCATGACTTTGGTGGGCATCATCAGCTGG
GGCCTGGGCTGTGGACAGAAGGATGTCCCGGGTGTGTACACAAAGGTTACC
AACTACCTAGACTGGATTTCGTGACAACATGCGACCGTGA (SEQ ID No 7)

22 La molécula de ADN conforme a cualquiera de las reivindicaciones 14 a 21

caracterizada porque la mencionada secuencia b) de ADN consta de la siguiente
secuencia.

TCTGAGGGAAACAGTGACTGCTACTTTGGGAATGGGTCAGCCTACCGTGGC
ACGCACAGCCTCACCGAGTCGGGTGCCTCCTGCCTCCCGTGGAATTCCATG
ATCCTGATAGGCAAGGTTTACACAGCACAGAACCCCACTGCCAGGCACTG
GGCCTGGGCAAACATAATTACTGCCGGAATCCTGATGGGGATGCCAAGCCC
TGGTGCCACGTGCTGAAGAACCGCAGGCTGACGTGGGAGTACTGTGATGTG
CCCTCCTGCTCCACCTGCGGCCTGAGACAGTACGCCAGCCTCAGTTTCGCAT
CAAAGGAGGGCTCTTCGCCGACATCGCCTCCACCCCTGGCAGGCTGCCAT

CTTTGCCAAGCACAGGAGGTGCCCCGGAGAGCGGTTCTGTGCGGGGGGCAT
 ACTCATCAGCTCCTGCTGGATTCTCTCTGCCGCCCACTGCTTCCAGGAGAGG
 TTCCGCCCCACCACCTGACGGTGATCTTGGGCAGAACATACCGGGTGGTCC
 CTGGCGAGGAGGAGCAGAAATTTGAAGTCGAAAAATACATTGTCCATAAGG
 AATTCGATGATGACACTTACGACAATGACATTGCGCTGCTGCAGCTGAAAT
 CGGATTTCGTCCCGCTGTGCCCAGGAGAGCAGCGTGGTCCGCACTGTGTGCC
 TCCCCCGGCGGACCTGCAGCTGCCGGACTGGACGGAGTGTGAGCTCTGGGG
 CTACGGCAAGCATGAGGCCTTGTCTCCTTTCTATTTCGGAGCGGCTGAAGGA
 GGCTCATGTCAGACTGTACCCATCCAGCCGCTGCACATCACAACATTTACTT
 AACAGAACAGTCACCGACAACATGCTGTGTGCTGGAGACACTCGGAGCGGC
 GGGCCCCAGGCAAACCTTGCACGACGCCTGCCAGGGCGATTTCGGGAGGCCCC
 CTGGTGTGTCTGAACGATGGCCGCATGACTTTGGTGGGCATCATCAGCTGG
 GGCCTGGGCTGTGGACAGAAGGATGTCCCGGGTGTGTACACAAAGGTTACC
 AACTACCTAGACTGGATTTCGTGACAACATGCGACCGTGA (SEQ ID No 7)

- 23 Proteína de fusión de OmpA y K2S, caracterizada porque comprende una proteína
 caracterizada por la siguiente secuencia de aminoácidos

MKKTAIAlAIAVALAGFATVAQAASEGNSDCYFGNGDAYRGTHSLTESGASCL
 PWNSMILIGKVYTAQNPSAQALGLGKHNYCRNPDGDAKPWCHVLKNRRLTW
 EYCDVPSCSTCGLRQYSQPQFRIKGGKFADIASHPWQAAIFAKHRRSPGERFLC
 GGILISSCWILSAAHCFQERFPPHLLTVILGRITYRVVPGEEEQKFEVEKYIVHKE
 FDDDYDNDIALLLQKSDSSRCAQESSVVRTVCLPPADLQLPDWTECELSGYG
 KHEALSPFYSERLKEAHVRLYPSSRCTSQHLLNRTVTDNMLCAGDTRSGGPQA

NLHDACQGDSGGPLVCLNDGRMTLVGHSWGLGCGQKDVPGVYTKVTNULD
WRDNMRPG (SEQ ID No 8)

- 24 Proteína de fusión de OmpA y K2S, conforme a la reivindicación 23, caracterizada porque consta de una proteína caracterizada por la siguiente secuencia de aminoácidos
- MKKTAAIAIAVALAGFATVAQAASEGNSDCYFGNGDAYRGTHSLTESGASCL
PWNSMILIGKVYTAQNPSAQALGLGKHNYCRNPDGDAKPWCHVLKNRRLTW
EYCDVPSCSTCGLRQYSQPQFRIKGGKFADIASHPWQAAIFAKHRRSPGERFLC
GGILISSCWILSAAHCFQERFPPHLLTVILGRTYRVVPGEERQKFEVEKYIVHKE
FDDDYDNDIALQLKSDSSRCAQESSVVRTVCLPPADLQLPDWTECELSGYG
KHEALSPFYSERLKEAHVRLYPSSRCTSQHLLNRTVTDNMLCAGDTRSGGPQA
NLHDACQGDSGGPLVCLNDGRMTLVGHSWGLGCGQKDVPGVYTKVTNULD
WRDNMRPG (SEQ ID No 8)

- 25 Proteína K2S caracterizada por la siguiente secuencia de aminoácidos.

SEGNSDCYFGNGSAYRGTHSLTESGASCLPWNSMOLOGKVYTAQNPSAQALG
LGKHNYCRNPDGDAKPWCHVLLNRRLTWEYCDVPSCSTCGLRQYSQPQFRIK
GGKFADIASHPWQAAIFAKHRRSPGERFLCGGILISSCWILSAAHCFQERFPPHH
LTVILGRTYRVVPGEERQKFEVEKYIVHKEFDDDYDNDIALQLKSDSSRCAQ
ESSVVRTVCLPPADLQLPDWTECELSGYGKHEALSPFYSERLKEAHVRLYPSSR
CSQHLLNRTVTDNMLCAGDTRSGGPQANLHDACQGDSGGPLVCLNDGRMTL
VGHISWGLGCGQKDVPGVYTKVTNYLDWIRDNMRP* (SEQ ID No 11)

- 26 Un vector que contiene una secuencia de ADN conforme a cualquiera de las reivindicaciones 14 a 22

- 27 Un vector conforme a la reivindicación 26 en donde la mencionada secuencia de ADN viene precedida por un promotor lac y un sitio de unión al ribosoma.
- 28 El vector pComb3HSS que contiene un ADN conforme a cualquiera de las reivindicaciones 14 a 22, en donde la expresión de la proteína gpIII está suprimida o inhibida por medio de la delección de la molécula de ADN que codifica la mencionada proteína gpIII o por un codón de detención entre el gen que codifica un polipéptido que contiene el dominio kringle 2 y el dominio de la proteasa de serina de la proteína del activador del plasminógeno tisular y el gen de la proteína gpIII
- 29 Una célula huésped procariontica que comprende una molécula de ADN conforme a cualquiera de las reivindicaciones 14 a 22
- 30 Una célula huésped procariontica que comprende un vector conforme a cualquiera de las reivindicaciones 26 a 28
- 31 Una célula huésped E. coli que comprende una molécula de ADN conforme a cualquiera de las reivindicaciones 14 a 22.
- 32 Una célula huésped E. coli que comprende un vector conforme a cualquiera de las reivindicaciones 26 a 28
- 33 Uso de una molécula de ADN conforme a cualquiera de las reivindicaciones 14 a 22 o de un vector conforme a cualquiera de las reivindicaciones 26 a 28 o una célula huésped conforme a cualquiera de las reivindicaciones 29 a 32 en un método para la producción de un polipéptido que tiene la actividad del activador del plasminógeno tisular
- 34 El uso conforme a la reivindicación 33, en donde el mencionado método es un método conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13

199
200

SUPERINTENDENCIA Y LICENCIADO
Radicación : 03638171 000000002
Fecha (AMB): 2003-10-20 16:46:42
Folios: 57
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE MARCI 444 REPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 72,730
FECHA : OCTUBRE 7 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	15534377	07/10/2003	37.381.000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	36005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
12		MARCAS Y LEÑAS COMERCIALES	82.000.00
		TOTAL :	\$ 82.000.00

SON: OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE . 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Alo 09255-041-004-6

202063

2° EXAMEN DE FORMA SOLICITUD PCT, PATENTE DE INVENCION

Radicación N° **03-38171**

Folio **200**

Concepto Técnico N° **575**

Clasificación Internacional de Patentes

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art 38 de la Decisión 486, se determinó que esta solicitud de **Patente**:

- SI [☒] NO [] Contiene un resumen de la invención (Art 26-e)
- SI [☒] NO [] Contiene el título o nombre de la invención (Art 27-d)
- SI [☒] NO [] Contiene la descripción de la invención (Art 26-b)
- SI [] NO [] NO ES APLICABLE [☒] Contiene los dibujos necesarios para comprender la invención (Art 26-d)
- SI [☒] NO [] Contiene una o más reivindicaciones (Art 26-c)
- SI [] NO [] NO ES APLICABLE [☒] Han sido desarrollados los productos a partir de recursos genéticos o de sus productos derivados de los que cualquiera de los Países Miembros es país de origen (Art 26-h)
- SI [] NO [] NO ES APLICABLE [☒] Los productos y o procedimientos han sido obtenidos o desarrollados a partir de los conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas, afro americanas, o locales de los Países Miembros, de acuerdo a lo establecido en la Decisión 391 y sus modificaciones y reglamentaciones vigentes (Art 26-i)
- SI [] NO [☒] La invención se refiere a un producto relativo a un material biológico (Art 26-j)
- SI [☒] NO [] NO ES APLICABLE [] La prioridad coincide con la materia reivindicada
- SI [☒] NO [] **CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

OBSERVACIONES Y OTROS SI [] NO [☒] Ver hoja(s) anexa(s)

EXAMINADOR TÉCNICO 202063

Bogotá D C, 10 de agosto de 2004

2020
Bogotá D C

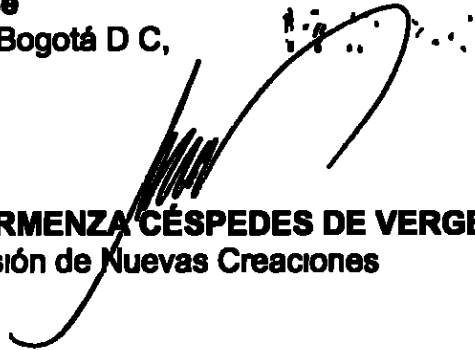
Doctor(a)
EMILIO FERRERO
Apoderado(a)

REFERENCIA:	Radicación N°	03-38171
	Solicitud internacional	PCT/EP01/12857
	Fecha inicio fase nacional	2003-06-14
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	1336
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486, de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la Decisión 486

Cúmplase

Dado en Bogotá D C,


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones