

No. 13-109382-00008-0000

Fecha: 2015-03-16 15:09:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 30

P-3735

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Re: Expediente No. 13-109.382

Solicitud de patente a nombre de CATALYST BIOSCIENCES, INC.

Yo, SILVANA MARIA LOPEZ DIAZ, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad CATALYST BIOSCIENCES, INC., domiciliada en California, Estados Unidos de América, solicitante de la patente en referencia, interpongo recurso de reposición contra la Resolución No. 2767 del día 30 de enero de 2015, expedida por el Superintendente de Industria y Comercio, por medio de la cual se niega el privilegio de patente para la solicitud contenida en el expediente de la referencia.

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este recurso de reposición, un nuevo capítulo reivindicatorio que comprende 14 reivindicaciones, en donde se han realizado las siguientes modificaciones:

- Las reivindicaciones 1 a 4 se han modificado de manera que ya no incluyen ninguna de las supuestas mutaciones, que de acuerdo con el documento D1, son necesarias para contrarrestar el efecto perjudicial y desestabilizante del Q286R en su reemplazo de bucle.
- La reivindicación 3 se ha modificado por cuestiones de claridad, indicando ahora que el polipéptido FVII modificado consiste en la secuencia de aminoácidos establecida en cualquiera de las SEQ ID No. 1 a 3.

Todos los anteriores cambios, se encuentran debidamente soportados en el capítulo descriptivo de la presente solicitud, así como también en el pliego

reivindicatorio original presentado ante este Despacho, por tanto es evidente que no se presenta ampliación de materia. De este modo, se le solicita a este Despacho tener en cuenta este nuevo pliego reivindicatorio que se presenta en esta oportunidad, el cual reemplaza por completo al anteriormente presentado, para lo cual se adjunta el comprobante de pago por concepto de modificación voluntaria.

2. FUNDAMENTOS DEL RECURSO

2.1 Del indebido análisis de Nivel Inventivo

De acuerdo con los estamentos de la resolución pendiente, se tiene que las características técnicas esenciales de la composición reclamada en la reivindicación 1 de la presente solicitud, carece de nivel inventivo en vista de las enseñanzas de los documentos **D1**: FEBS Letters. 2007. 51; 71 – 76 y **D2**: WO2007/031559.

2.2 La invención sí posee Nivel Inventivo

El artículo 18 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.

Una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad o una combinación de dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra

enseñanzas o sugerencias claras que, a partir de un conocimiento medio en dicho campo, le permitan llegar de manera obvia a la invención reivindicada. Adicionalmente se considera que una mejora sustancial, un efecto inesperado o una ventaja con respecto al arte previo es un indicio de nivel inventivo, por cuanto aporta un salto tecnológico en la regla técnica.

Con respecto a lo anterior, el Examinador considera que las reivindicaciones 1 a 14 carecen de nivel inventivo en vista de las enseñanzas de los documentos D1 y D2. En la Resolución No. 2767 se asegura que el documento D1 enseña un polipéptido modificado de FVII que incluye una modificación de amino ácido correspondiente a Q286R. También, el Señor Examinador afirma que el documento D2 se refiere a la modificación de un polipéptido de FVII que comprende la secuencia establecida mediante la SEQ ID No. 3 con Q286R y reemplazos de amino ácidos seleccionados entre aquellos que se divulgan en la reivindicación 1.

El solicitante respetuosamente manifiesta que se encuentra en desacuerdo con los anteriores argumentos. Ninguna de las referencias D1 o D2 describe un polipéptido modificado de FVII con 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 reemplazos de amino ácidos, incluyendo el reemplazo de Q286R y los demás reemplazos adicionales mencionados.

Como se describe aquí abajo, las referencias D1 y D2, cada una específicamente enseña que la mutación en Q286 es perjudicial. D1 enseña que la mutación en Q286R tiene interacciones desfavorables y que la mutación K341Q es requerida gracias a dichas interacciones desfavorables. K341Q **no** se encuentra entre los reemplazos adicionales de amino ácidos recitados en las reivindicaciones. El documento D1 no enseña ni sugiere un polipéptido de FVII como se reclama en la presente solicitud. El documento D2 lista la posición 286 entre una lista de 40 reemplazos de amino ácidos e indica que cualquiera puede ser sustituido por cualquier otro amino ácido. Este documento no menciona 286R como una mutación particular. La única mutación específica en 286 (además de la sugerencia general de que Q286 puede reemplazarse con cualquier amino ácido) que se enseña en el documento D2 es Q286A, la cual resulta en una menor actividad. Por consiguiente, ninguno de los documentos D1 o D2 enseña o sugiere polipéptidos con la mutación Q286R como se reivindica actualmente.

Estas referencias tampoco enseñan o sugieren el hecho de que como se muestra en la solicitud, la mutación Q286R por su cuenta y en combinación con mutaciones adicionales, incluyendo las que se recitan en la reivindicación, no sólo no es perjudicial sino que sorprendentemente aumenta la actividad coagulante del FVII.

El solicitante desea aclarar que K341Q no se encuentra mencionada como una sustitución de amino ácido en la reivindicación 1. Las reivindicaciones 2-10 y 11-14 son dependientes de la reivindicación 1 y divulgan particularidades del polipéptido objeto de la reivindicación independiente y composiciones farmacéuticas comprendiendo el mismo. El polipéptido reivindicado tiene hasta 7 sustituciones de amino ácido, entre las cuales se incluye 286R. Consecuentemente, la sustitución K341Q no se encuentra incluida de ninguna manera en el alcance del actual pliego reivindicatorio.

En cuanto al documento D1 (Bjelke et al.), el mismo enseña un polipéptido quimérico FX-FVIIa en el que el bucle FVII Gly283-Met298 se sustituye con el bucle correspondiente de FX, el cual tiene una lisina en la posición 298. El objetivo de la anterioridad es estudiar el efecto de la sustitución M298K. El polipéptido quimérico contiene Q286R en conjunción *con otros 19* reemplazos, resultando así en 12 mutaciones. El documento D1 enseña que el polipéptido quimérico FVII contiene tres mutaciones de "reparación" adicionales (mutaciones E, G y Q en las posiciones 158, 176 y 341, respectivamente). Estas mutaciones no se encuentran en los polipéptidos actualmente divulgados. Particularmente, este documento enseña que la mutación Q286R es perjudicial, requiriendo la mutación de reparación K341Q para retener su actividad.

Debido a la inserción del bucle de FX, el polipéptido resultante contiene, entre otros, numerosos reemplazos en el bucle, una argenina (R) en la posición 286, la cual es el residuo de amino ácido nativo en FX en esta posición del bucle. Este polipéptido quimérico comprende Q286R, pero junto con otros 19 reemplazos, resultando en 12 diferencias en los amino ácidos como se puede ver en la Figura 1A de la anterioridad D1:

	283	298
FVIIa wild type:	G W G Q L L D R G A T A L E L M	
FVIIa _{FXLoop} :	G F G R T H E K G R Q S T R L K	

4

El documento D1 describe que el polipéptido quimérico FVIIa_{FXLoop} contiene mutaciones “de reparación” E, G y Q en las posiciones 158(21), 176(40) y 341(192), respectivamente, donde los números en paréntesis son la numeración de la quimotripsina de la posición (ver página 73, col. 1). Este documento enseña un polipéptido modificado de FVII que incluye Q286R en combinación con los siguientes 14 reemplazos de amino ácidos: V158E, Q176G, W284F, L287T, L288H, D289E, R290K, A292R, T293Q, A294S, L295T, E296R, M298K y K341Q. Ninguno de estos reemplazos de amino ácidos se recita en la actual reivindicación 1.

Sin embargo, el documento D1 específicamente describe que la mutación Q286R es perjudicial. D1 afirma que para compensar la supuesta interacción desfavorable con Gln²⁸⁶⁽¹⁴³⁾Arg, una mutación adicional (K341Q) fue introducida. Dicho documento no enseña ni sugiere que Q286R incremente la actividad coagulante; enseña que es perjudicial.

Por consiguiente, la anterioridad D1 no llevaría a la persona versada en la materia a obtener los polipéptidos de FVII que se divulgan en la presente solicitud. Tampoco esta anterioridad sugiere expectativa alguna de que polipéptidos que contienen la mutación 286R puedan tener una actividad coagulante significativamente aumentada. El documento D1 no contempla: 1) un polipéptido de FVII que contiene Q286R pero no contiene la mutación de reparación K341Q; 2) un polipéptido de FVII que contiene Q286R con sólo hasta 7 reemplazos de amino ácidos; o 3) un polipéptido de FVII que contiene Q286R pero que no contiene V158E, Q176G, W284F, L287T, L288H, D289E, R290K, A292R, T293Q, A294S, L295T, E296R, M298K and K341Q. Finalmente, la anterioridad D1 no enseña ni sugiere que la mutación 286R, sin la mutación “de reparación” requerida, resulte en un polipéptido modificado de FVII con una actividad coagulante aumentada.

Ahora, con respecto al documento D2 (WO2007/031559), el mismo no enseña un polipéptido de FVII con la mutación Q286R. Para seleccionar Q286R, se requiere **elegir y escoger entre diferentes miles de opciones** enseñadas en la anterioridad, la cual describe 40 posiciones diferentes que pueden ser reemplazadas en FVII. La posición 286 es sólo una entre las 40 posiciones. En el

5

documento D2 se afirma que cada una de las 40 posiciones puede ser reemplazada esencialmente por cualquier amino ácido. Como se discute a continuación, esta anterioridad afirma cualquier amino ácido es "seleccionado entre Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Phe, Met, Trp, Tyr, Asp, Asn, Glu, His, Lys, Arg, Cys, Thr, Ser". Este listado incluye todos los amino ácidos, excepto por prolina. Esto no es más que una divulgación de la declaración de que el residuo Q286 se encuentra entre 40 residuos que pueden ser reemplazados. El documento D2 enseña que, de acuerdo con los hallazgos del arte previo, Q286A no es una buena mutación.

El solicitante ha revisado la anterioridad D2 con detalle y presenta a continuación *todas* las partes del capítulo descriptivo, incluyendo las reivindicaciones como se presentaron originalmente, que se encuentran dirigidas a la posición Q286. Las referencias a 286 se identifican como se muestra a continuación.

En los párrafos [0013]-[0018], [0022], [0035], [0039], [0168], [0198] y [0199], el documento D2 recita los polipéptidos de FVII, las células hospederas, animales y plantas transgénicos que contienen el polipéptido FVII y las moléculas de ácido nucléico que lo codifican, en donde el polipéptido de FVII comprende uno o más sustituciones que son:

"reemplazo con cualquier otro amino ácido de uno o más amino ácidos en la posición seleccionada entre el grupo que consiste en las posiciones 172, 173, 175, 176, 177, 196, 197, 198, 199, 200, 203, 235, 237, 238, 239, 240, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 297, 299, 319, 320, 321, 327, 341, 363, 364, 365, 366, 367, 370, 373 correspondientes a amino ácidos de SEQ ID No:1 y donde el polipéptido de Factor VII tiene una vida media funcional in vivo aumentada en comparación con un Factor VIIa humano de tipo silvestre."

En párrafos subsiguientes, el documento D2 menciona que los residuos en cada una de estas posiciones pueden ser reemplazados por cualquier amino ácido:

"[0057] En otra modalidad de la invención, el polipéptido de Factor VII es un polipéptido en donde Q286 es reemplazado por cualquier otro amino ácido." (Ver también el párrafo [0218])

En párrafos subsiguientes, el documento D2 recita cada una de las posiciones 172, 173, 175, 176, 177, 196, 197, 198, 199, 200, 203, 235, 237, 238, 239, 240, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 297, 299, 319, 320, 321, 327, 341, 363, 364, 365, 366, 367, 370, 373 y menciona que otros 18 amino ácidos pueden reemplazar el amino ácido nativo en cada una de estas 40 posiciones. La anterioridad D2 hace esto para **cada una** de las 40 posiciones. Q286 se recita en el párrafo [0090]. En este documento también se afirma que el polipéptido de FVII puede incluir sustituciones adicionales, tales como residuos de 157 a 170 y 390 a 405 (otras 30 posiciones adicionales a las 40 ya mencionadas pueden ser reemplazadas):

"[0137] En otra modalidad de la invención, el polipéptido de Factor VII es un polipéptido en donde al menos un amino ácido correspondiente a un amino ácido en la posición seleccionada entre 157-170 de SEQ ID NO: 1 tiene una sustitución con cualquier otro amino ácido."

"[0138] En otra modalidad de la invención, el polipéptido de Factor VII es un polipéptido en donde al menos un amino ácido correspondiente a un amino ácido en la posición seleccionada entre 290-305 de SEQ ID NO: 1 ha sido reemplazado con cualquier otro amino ácido."

Por consiguiente, la sustitución del residuo de amino ácido 286 se encuentra dentro de una lista muy amplia de posibles reemplazos. En el párrafo [0166], el documento D2 enseña el único reemplazo específico en 286:

"[0166] En otra modalidad de la invención, el polipéptido de Factor VII se selecciona entre Q176A-FVII, Q176L-FVII, L177S-FVII, D196A-FVII, K197A-FVII, K199A-FVII, T238A-FVII, T239I-FVII, T239Y-FVII, Q286A-FVII, D289E-FVII, D289R-FVII, R290Q-FVII, M327Q-FVII, M327N-FVII, K341A-FVII, K341E-FVII, K341Q-FVII, S363M-FVII, S363A-FVII, W364H-FVII, Q366E-FVII." (Ver también el párrafo [0268])

En este orden de ideas, la única mutación específica (además de la sugerencia

7

general de que Q286 puede reemplazarse por cualquier otro amino ácido) en 286 que se divulga en el documento D2 es Q286A. Así entonces, este documento no divulga, ni enseña, ni sugiere un polipéptido de FVII con la mutación 286R, al no incluir esta mutación entre su lista de posibles mutaciones en FVII. Para seleccionar Q286R se requiere **elegir y escoger entre diferentes miles de opciones** enseñadas en la anterioridad mencionada. Como se describió anteriormente, el documento D2 menciona que "Q286 es reemplazado por cualquier otro amino ácido" y que cualquier otro amino ácido es "seleccionado entre Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Phe, Met, Trp, Tyr, Asp, Asn, Glu, His, Lys, Arg, Cys, Thr, Ser", los cuales son la totalidad de los amino ácidos, excepto prolina. El documento D2 no selecciona Arg (R) entre todos los otros amino ácidos. El documento D2 selecciona Ala entre los amino ácidos. Así entonces, el documento D2 sólo enseña que Q286 puede ser reemplazado y sólo enseña un polipéptido de FVII que contiene Q286A.

El documento D2 enseña que en concordancia con los hallazgos del arte previo, Q286A no es una buena mutación. La anterioridad D2 no enseña ni sugiere un polipéptido que comprende Q286R. El ejemplo 7 en este documento describe el mutante Q286A y muestra que tiene acerca de un 7% de pérdida de actividad en comparación con el FVII silvestre. La Figura 2 del documento D2 resume los datos con respecto a sus mutantes e identifica mutantes prometedores (círculos de colores). Q286A es representado, **pero no** es identificado como un mutante prometedor, ya que exhibe actividad relativamente baja y no una disminuye significativamente la inhibición de ATIII.

Adicional a lo anterior, el solicitante considera que la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 no llevaría a la persona con conocimientos medios en la materia a producir el polipéptido de FVII de la presente solicitud. El documento D1 provee polipéptidos quiméricos de FX-FVII que contienen Q286R y otras 14 modificaciones de amino ácidos. La anterioridad D1 enseña que Q286R es perjudicial y que K341Q es requerida para disminuir la interacción desfavorable de Q286R. Este documento no provee sugerencia alguna con respecto a:

- Un polipéptido de FVII que contiene la mutación Q286R podría tener actividad coagulante aumentada.

- Un polipéptido de FVII que contiene Q286R y no contiene K341Q; y
- Un polipéptido de FVII que contiene Q286R y no más de otras 6 modificaciones de amino ácidos.

El documento D2 no subsana las deficiencias en las enseñanzas de D1, sino que sólo enseña que Q286 es una de 40 las posiciones en FVII que pueden ser reemplazadas y que puede ser reemplazada por cualquier amino ácido. El documento D2 no selecciona Q286 para el reemplazo, ni selecciona R entre todos los amino ácidos posibles para la sustitución en Q286. Al menos un inventor de la anterioridad D2 considera que Q286R es perjudicial como lo menciona el documento D1. Por consiguiente, la anterioridad D2 incita a realizar esta mutación.

Se requeriría conocimiento sobre la presente solicitud no sólo para haber seleccionado R como un amino ácido de reemplazo en la posición 286, sino también para haber reemplazado el amino ácido en dicha posición con R, sin incluir una modificación de amino ácido K341Q. La presente solicitud muestra que contrario a lo que específicamente enseña el documento D1, no se necesita una mutación compensatoria para contrarrestar el supuesto efecto perjudicial de la mutación Q286R. Los polipéptidos con sólo la mutación Q286R de la presente solicitud exhiben actividad aumentada, tal como lo hacen los polipéptidos que contienen Q286R en combinación con una variedad de otras mutaciones, incluyendo aquellas establecidas en la reivindicación 1. Los datos reproducidos desde la aplicación muestran que la mutación Q286R incrementa la actividad catalítica consistente y reproduciblemente.

Adicionalmente, se debe tener en cuenta que los polipéptidos reclamados en la presente solicitud alcanzan resultados que nos son enseñados o sugeridos por las referencias citadas, por separado o en combinación. La presente invención muestra que contrario a las enseñanzas específicas de D1, no se necesita una mutación compensatoria para contrarrestar los supuestos efectos perjudiciales de la mutación Q286R, y que de hecho, la mutación Q286R incrementa la actividad catalítica consistente y reproduciblemente. Los polipéptidos con sólo la mutación Q286R exhiben actividad incrementada, como lo hace el polipéptido que contiene Q286R en combinación con una variedad de otras mutaciones,

incluyendo aquellas que se establecen en las reivindicaciones (Tablas 14 y 15, partes ejemplificativas se reproducen a continuación). Los mutantes resaltados en las tablas incluyen aquellos recitados en la reivindicación 1. Los datos reproducidos a partir de la solicitud, como también datos adicionales y la descripción, muestran que la mutación Q286R consistente y reproduciblemente aumenta la actividad catalítica de FVIIa.

Tabla 14. Actividad catalítica de variantes FVIIa

Ensayo Indirecto Dependiente de TF con polipéptidos FVIIa de células 293-F				
Mutación (numeración de FVII maduro)	Mutación (numeración de quimotripsina)	Formato de Ensayo	k_{cat}/K_M ($M^{-1}s^{-1}$)	k_{cat}/K_M (% en TN)
Q286R	Q143R	lineal	1.11×10^8	323
Q286R/ Gla Intercambio de FIX	Q143R/Gla intercambio de FIX	lineal	1.11×10^8	323
Q286R/H257A	Q143R/H117A	lineal	1.27×10^8	371
Q286R/S222A	Q143R/S82A	lineal	1.42×10^8	415
Q286R/S222A/H257A	Q143R/S82A/H117A	lineal	9.51×10^7	278
Q286R/S222A/ Gla Intercambio de FIX	Q143R/S82A/Gla intercambio de FIX	lineal	1.61×10^8	470
Q286R/H257A/ Gla Intercambio de FIX	Q143R/H117A/Gla intercambio de FIX	lineal	8.09×10^7	234
Q286R/S222A/H257A/Gla Intercambio de FIX	Q143R/S82A/H117A/G la intercambio de FIX	lineal	7.75×10^7	226
Q286R/M298Q/K199E	Q143R/M156Q/K60cE	lineal	7.74×10^7	226
S222A/H257A/Q286R/M298Q	S82A/H117A/Q143R/ M156Q	lineal	2.00×10^8	583
S222A/H257A	S82A/H117A	lineal	5.02×10^7	147
A175S/Q286R/Q366V	A39S/Q143R/Q217V	lineal	8.08×10^7	236
S222A/Q286R/Q366V	S82A/Q143R/Q217V	lineal	1.27×10^8	369
H257S/Q286R	H117S/Q143R	lineal	3.93×10^7	115
H257S/Q286R/Q366V	H117S/Q143R/Q217V	lineal	1.58×10^8	457
S222A/H257A/Q286R/Q366V	S82A/H117A/Q143R/Q 217V	lineal	1.86×10^8	538
Q286R/H373A	Q143R/H224A	lineal	5.89×10^7	172
Q286R/M298Q/K341D	Q143R/M156Q/K192D	lineal	1.18×10^7	34
Q286R/K341D	Q143R/K192D	lineal	1.11×10^7	32
Q286R/Q366D	Q143R/Q217D	lineal	1.53×10^7	45
Q286R/Q366N	Q143R/Q217N	lineal	5.42×10^7	158
Q286R/M298Q/Q366D	Q143R/M156Q/Q217D	lineal	1.91×10^7	56
Q286R/M298Q/Q366N	Q143R/M156Q/Q217N	lineal	1.04×10^8	305
Q286R/H373F	Q143R/H224F	lineal	9.08×10^7	265
Q286R/M298Q/H373F	Q143R/M156Q/H224F	lineal	1.51×10^8	440
Q286R	Q143R	lineal	1.01×10^8	187
Q286R/S222A	Q143R/S82A	lineal	1.24×10^8	229
Q286R/S222A/H257A	Q143R/S82A/H117A	lineal	1.06×10^8	196
Q286R/S222A/ Gla Intercambio de FIX	Q143R/S82A/Gla intercambio de FIX	lineal	8.52×10^7	157
Q286R/M298Q	Q143R/M156Q	lineal	1.85×10^8	341
Q286R/M298Q/K199E	Q143R/M156Q/K60cE	lineal	9.18×10^7	169
S222A/H257A/Q286R/M298Q	S82A/H117A/Q143R/ M156Q	lineal	1.94×10^8	358
Q286R/M298Q/Gla Intercambio de FIX	Q143R/M156Q/Gla intercambio de FIX	lineal	2.64×10^8	487
Q286R/Q366V	Q143R/Q217V	lineal	7.92×10^7	146
A175S/Q286R/Q366V	A39S/Q143R/Q217V	lineal	7.63×10^7	141
S222A/Q286R/Q366V	S82A/Q143R/Q217V	lineal	1.44×10^8	265
Q286R/M298Q/K341D	Q143R/M156Q/K192D	lineal	1.35×10^7	25
Q286R/H373F	Q143R/H224F	lineal	1.18×10^8	218

Ensayo Indirecto Dependiente de TF con polipéptidos FVIIa de células 293-F					
Mutación (numeración de FVII maduro)	Mutación (numeración de quimotripsina)	Formato de Ensayo	k_{cat}/K_M ($M^{-1}s^{-1}$)	k_{cat}/K_M (% en TN)	
Q286R/M298Q/H373F	Q143R/M156Q/H224F	lineal	2.01×10^8	371	
Mutación (numeración de FVII maduro)	Mutación (numeración de quimotripsina)	Células 293-F		Células BHK-21	
		k_{cat}/K_M ($M^{-1}s^{-1}$)	k_{cat}/K_M (% en TN)	k_{cat}/K_M ($M^{-1}s^{-1}$)	k_{cat}/K_M (% en TN)
Q286R	Q143R	4.87×10^1	215	4.08×10^1	259
Q286R/ Gla Intercambio de FIX	Q143R/Gla intercambio de FIX	4.37×10^1	193		
Q286R/H257A	Q143R/H117A	1.07×10^1	47		
Q286R/S222A	Q143R/S82A	1.00×10^2	444	3.18×10^1	202
Q286R/S222A/H257A	Q143R/S82A/H117A			9.60×10	61
Q286R/S222A/ Gla Intercambio de FIX	Q143R/S82A/Gla intercambio de FIX	1.82×10^2	804	3.63×10^1	230
Q286R/S222A/H257A/ Gla Intercambio de FIX	Q143R/S82A/H117A/Gla intercambio de FIX	2.79×10^1	123		
Q286R/M298Q	Q143R/M156Q			3.02×10^2	1916
Q286R/M298Q/K199E	Q143R/M156Q/K60cE	8.69×10^1	385	2.29×10^2	1451
S222A/H257A/Q286R/ M298Q	S82A/H117A/Q143R/M156Q	6.09×10^2	2695	1.90×10^2	1208
Q286R/M298Q/Gla Intercambio de FIX	Q143R/M156Q/Gla intercambio de FIX			7.52×10^2	4775
Q286R/Q366V	Q143R/Q217V			2.38×10^1	151
A175S/Q286R/Q366V	A39S/Q143R/Q217V	3.87×10^1	171	1.23×10^1	78
S222A/Q286R/Q366V	S82A/Q143R/Q217V			3.21×10^1	204
Q286R/K341D	Q143R/K192D	1.80	8		
Q286R/Q366D	Q143R/Q217D	1.00	4		
Q286R/Q366N	Q143R/Q217N	2.75	12		
Q286R/M298Q/Q366D	Q143R/M156Q/Q217D	6.80	30		
Q286R/M298Q/Q366N	Q143R/M156Q/Q217N	2.12×10^1	94		
Q286R/H373F	Q143R/H224F			2.20×10^1	139
Q286R/M298Q/H373F	Q143R/M156Q/H224F	2.16×10^2	957	3.17×10^2	2009

Tabla 15. Actividad Catalítica de variantes FVIIa

Ensayo Indirecto Dependiente de TF						
Mutación (numeración de FVII maduro)	Mutación (numeración de quimotripsina)	k_{cat}/K_M ($M^{-1}s^{-1}$)	SD	%CV	k_{cat}/K_M (% en TNP)	n
Q286R	Q143R	$8.06E+07$	$1.43E+07$	18%	215%	5
T128N/P129A/Q286R	T[128]N/P[129]A/ Q143R	$8.45E+07$	$1.90E+07$	22%	226%	6
T128N/P129A/Q286R †	T[128]N/P[129]A/ Q143R †	$6.20E+07$			165%	1
S52A/S60A/Q286R	S[52]A/S[60]A/Q143R	$4.10E+07$	$6.71E+06$	16%	109%	4
Q286R/H257A	Q143R/H117A	$9.91E+07$	$1.74E+07$	18%	264%	2
Q286R/H257A †	Q143R/H117A †	$3.08E+07$	$1.52E+07$	49%	82%	4
Q286R/S222A	Q143R/S82A	$1.11E+08$	$3.21E+07$	29%	296%	4

Ensayo Indirecto Dependiente de TF						
Mutación (numeración de FVII maduro)	Mutación (numeración de quimotripsina)	k_{cat}/K_M (M ⁻¹ s ⁻¹)	SD	%CV	k_{cat}/K_M (% en TNP)	n
Gla intercambio de FIX/ T128N/P129A/ S222A/Q286R	Gla intercambio de FIX/ T[128]N/P[129]A/ S82A/Q143R	1.47E+08	2.53E+07	17%	393%	3
Gla intercambio de FIX/ T128N/P129A/ S222A/Q286R †	Gla intercambio de FIX/ T[128]N/P[129]A/ S82A/Q143R †	1.43E+08	1.63E+07	11%	379%	2
Gla intercambio de FIX/ S52A/S60A/S222A/ Q286R	Gla intercambio de FIX/ S[52]A/S[60]A/S82A/Q143R	7.24E+07	2.36E+06	3%	193%	2
Q286R/S222A/H1257A	Q143R/S82A/H117A	6.98E+07	1.64E+07	23%	186%	3
Q286R/M298Q	Q143R/M156Q	1.66E+08	3.86E+07	23%	442%	14
Q286R/M298Q †	Q143R/M156Q †	1.34E+08	2.37E+07	18%	356%	15
Q286R/M298Q §	Q143R/M156Q §	1.54E+08	3.86E+07	25%	408%	6
Gla intercambio de FIX/ Q286R/M298Q	Gla intercambio de FIX/ Q143R/M156Q	2.55E+08	6.16E+07	24%	680%	6
Gla intercambio de FIX/ Q286R/M298Q †	Gla intercambio de FIX/ Q143R/M156Q †	2.30E+08	5.10E+07	22%	613%	4
T128N/P129A/Q286R/ M298Q	T[128]N/P[129]A/ Q143R/ M156Q	1.86E+08	2.64E+07	14%	497%	6
T128N/P129A/Q286R/ M298Q †	T[128]N/P[129]A/ Q143R/ M156Q †	1.50E+08	4.16E+07	28%	398%	4
Gla intercambio de FIX/ T128N/P129A/Q286R/ M298Q	Gla intercambio de FIX/ T[128]N/P[129]A/ Q143R/ M156Q	2.11E+08	4.41E+07	21%	562%	3
Gla intercambio de FIX/ T128N/P129A/Q286R/ M298Q †	Gla intercambio de FIX/ T[128]N/P[129]A/ Q143R/ M156Q †	1.99E+08	6.79E+07	34%	529%	5
{Gla intercambio de FIX/E40L}/ Q286R/M298Q	{Gla intercambio de FIX/E[40]L}/ Q143R/M156Q	2.08E+08	4.39E+07	21%	556%	4
{Gla intercambio de FIX/K43I}/ Q286R/M298Q	{Gla intercambio de FIX/K[43]I}/ Q143R/M156Q	2.73E+08	5.21E+07	19%	727%	5
{Gla intercambio de FIX/K43I}/ Q286R/M298Q †	{Gla intercambio de FIX/K[43]I}/ Q143R/M156Q †	2.91E+08	4.30E+07	15%	774%	5
{Gla intercambio de FIX/Q44S}/ Q286R/M298Q	{Gla intercambio de FIX/Q[44]S}/ Q143R/M156Q	1.98E+08	2.75E+07	14%	529%	3
Gla intercambio de FIX/M19K}/ Q286R/M298Q	{Gla intercambio de FIX/M[19]K}/ Q143R/M156Q	1.41E+08	5.22E+06	4%	375%	2
S52A/S60A/ Q286R/M298Q	S[52]A/S[60]A/Q143R/M156Q	1.25E+08	1.14E+07	9%	333%	4
Gla intercambio de FIX/ S52A/S60A/ Q286R/M298Q †	Gla intercambio de FIX/ S[52]A/S[60]A/Q143R/M156Q †	1.80E+08	1.81E+07	10%	480%	3
{Gla intercambio de FIX/M19K/E40L/K43I/ Q44S}/ Q286R/M298Q	{Gla intercambio de FIX/M[19]K/E[40]L/K[43]I/Q[44]S}/ Q286R/M298Q	1.21E+08	7.07E+06	6%	322%	2
{Gla intercambio de FIX/K43I}/T128N/P12	{Gla intercambio de	2.71E+08	6.41E+07	24%	720%	5

COLOMBIA

Ensayo Indirecto Dependiente de TF						
Mutación (numeración de FVII maduro)	Mutación (numeración de quimotripsina)	k_{cat}/K_M (M ⁻¹ s ⁻¹)	SD	%CV	k_{cat}/K_M (% en TNP)	n
9A/Q286R/M298Q †	FIX/K[43]I/T128 N/P129A/Q143R/ M156Q †					
S222A/H257A/Q286R/ M298Q	S82A/H117A/Q14 3R/M156Q	1.65E+08	1.76E+07	11%	440%	4
T128N/P129A/S222A/ H257A/Q286R/M298Q	T[128]N/P[129]A/ S82A/H117A/Q14 3R/M156Q	1.55E+08	5.77E+07	37%	414%	9
T128N/P129A/S222A/ H257A/Q286R/M298Q †	T[128]N/P[129]A/ S82A/H117A/Q14 3R/M156Q †	1.73E+08	1.41E+07	8%	461%	2
S52A/S60A/S222A/H2 57A/Q286R/M298Q	S[52]A/S[60]A/S8 2A/H117A/Q143R /M156Q	2.49E+08	8.78E+06	4%	665%	3
H257S/Q286R/Q366V	H117S/Q143R/Q2 17V	7.10E+07	3.16E+07	44%	189%	11
S222A/H257A/Q286R/ Q366V	S82A/H117A/Q14 3R/Q217V	1.00E+08	1.03E+07	10%	268%	4
Q286R/M298Q/Q366N	Q143R/M156Q/Q2 17N	1.17E+08	3.05E+07	26%	312%	7
T128N/P129A/Q286R/ M298Q/Q366N †	T[129]N/P[129]A/ Q143R/M156Q/Q2 17N †	1.42E+08	4.17E+07	29%	377%	3
{Gla intercambio de FIX/K43I}/Q286R/M2 98Q/Q366N †	{Gla intercambio de FIX/K43I}/Q143R /M156Q/Q217N †	1.69E+08	3.89E+07	23%	450%	5
{Gla intercambio de FIX/K43I}/T128N/P12 9A/Q286R/M298Q/Q3 66N †	{Gla intercambio de FIX/K43I}/T[128] N/P[129]A/Q143R /M156Q/Q217N †	2.52E+08	1.36E+07	5%	669%	2
Q286R/H373F	Q143R/H224F	9.01E+07	7.73E+06	9%	240%	2
T128N/P129A/ Q286R/H373F	T[128]N/P[129]A/ Q143R/H224F	6.91E+07	2.15E+07	31%	184%	12
S52A/S60A/ Q286R/H373F	S[52]A/S[60]A/Q1 43R/H224F	9.44E+07	1.43E+07	15%	252%	3
Q286R/M298Q/H373F	Q143R/M156Q/H2 24F	1.36E+08	1.92E+07	14%	364%	5
T128N/P129A/Q286R/ M298Q/H373F	T[128]N/P[129]A/ Q143R/M156Q/H2 24F	1.33E+08	4.77E+07	36%	354%	17
S52A/S60A/Q286R/M 298Q/H373F	S[52]A/S[60]A/Q1 43R/M156Q/H224 F	1.77E+08	3.63E+07	21%	472%	3
V158D/Q286R/E296V/ M298Q	V21D/Q143R/E15 4V/M156Q	1.49E+08	3.59E+07	24%	397%	11
Gla intercambio de FIX /S222A/T239V/Q286R	Gla intercambio de FIX /S82A/T99V/Q143 R	2.03E+08	3.16E+07	16%	541%	3
Gla intercambio de FIX /S222A/T239V/Q286R †	Gla intercambio de FIX /S82A/T99V/Q143 R †	9.94E+07	1.83E+07	18%	264%	3
T239V/Q286R/M298Q	T99V/Q143R/M15 6Q	1.72E+08	4.92E+07	29%	459%	5
Gla intercambio de FIX/ T239V/Q286R/M298Q	Gla intercambio de FIX/ T99V/Q143R/M15 6Q	2.53E+08	4.78E+07	19%	675%	3
Gla intercambio de FIX/	Gla intercambio de FIX/	1.79E+08	3.81E+07	21%	477%	4

Ensayo Indirecto Dependiente de TF						
Mutación (numeración de FVII maduro)	Mutación (numeración de quimotripsina)	k_{cat}/K_M ($M^{-1}s^{-1}$)	SD	%CV	k_{cat}/K_M (% en TNP)	n
T239V/Q286R/M298Q †	T99V/Q143R/M156Q †					
T128N/P129A/T239V/Q286R/M298Q †	T[128]N/P[129]A/T99V/Q143R/M156Q †	1.04E+08	2.43E+07	23%	276%	4
S222A/T239V/H257A/Q286R/M298Q	S82A/T99V/H117A/Q143R/M156Q	2.14E+08	4.48E+07	21%	571%	5
T128N/P129A/S222A/T239V/H257A/Q286R/M298Q †	T[128]N/P[129]A/S82A/T99V/H117A/Q143R/M156Q †	1.21E+08	5.58E+06	5%	323%	3
T239V/Q286R/H373F	T99V/Q143R/H224F	1.06E+08	1.34E+07	13%	283%	2
T239V/Q286R/M298Q/H373F	T99V/Q143R/M156Q/H224F	1.70E+08	1.13E+07	7%	454%	2
T128N/P129A/T239V/Q286R/M298Q/H373F †	T[128]N/P[129]A/T99V/Q143R/M156Q/H224F †	2.36E+08	2.77E+07	12%	627%	3
T239I/Q286R	T99I/Q143R	5.79E+07	1.39E+07	24%	155%	3
GlaIntercambio deFIX/S222A/T239I/Q286R	Gla intercambio deFIX/S82A/T99I/Q143R	6.77E+07	4.44E+06	7%	181%	2
T239I/Q286R/M298Q	T99I/Q143R/M156Q	1.13E+08	3.68E+06	3%	301%	2
Gla intercambio de FIX / T239I/Q286R/M298Q	Gla intercambio de FIX / T99I/Q143R/M156Q	1.25E+08	2.13E+07	17%	334%	2
T128N/P129A/T239I/Q286R/M298Q †	T[128]N/P[129]A/T99I/Q143R/M156Q †	8.17E+07	8.17E+06	10%	217%	3
S222A/T239I/H257A/Q286R/M298Q	S82A/T99I/H117A/Q143R/M156Q	1.14E+08	2.22E+07	19%	304%	3
T239I/Q286R/H373F	T99I/Q143R/H224F	6.18E+07	9.27E+06	15%	165%	3
T239V/Q286R	T99V/Q143R	8.84E+07	7.16E+05	1%	236%	2
T239I/Q286R/M298Q/H237F	T99I/Q143R/M156Q/H224F	1.08E+08	2.32E+07	21%	289%	7
T128N/P129A/T239I/Q286R/M298Q/H237F †	T[128]N/P[129]A/T99I/Q143R/M156Q/H224F †	1.30E+08	2.51E+07	19%	345%	5
H257S/Q286R/M298Q	H117S/Q143R/M156Q	1.40E+08	8.97E+06	6%	372%	4
Gla intercambio de FIX /Q286R/S222A/H257S	Gla intercambio de FIX /Q143R/S82A/H117S	8.53E+07	1.66E+07	20%	227%	3
S222A/H257S/Q286R/M298Q	S82A/H117S/Q143R/M156Q	1.58E+08	1.76E+07	11%	420%	2
H257S/Q286R/M298Q/H373F	H117S/Q143R/M156Q/H224F	1.52E+08	3.35E+07	22%	407%	7
S222A/Q286R/M298Q/H373F	S82A/Q143R/M156Q/H224F	1.48E+08	2.23E+06	2%	395%	2
Gla intercambio de FIX/S222A/Q286R/M298Q/H373F	Gla intercambio de FIX /S82A/Q143R/M156Q/H224F	2.84E+08	4.85E+07	17%	758%	3
S222A/Q286R/M298Q	S82A/Q143R/M156Q	1.29E+08	1.86E+07	14%	343%	3
Gla intercambio de FIX/S222A/Q286R/M298Q	Gla intercambio de FIX /S82A/Q143R/M156Q	2.10E+08	4.28E+07	20%	559%	5

Ensayo Indirecto Dependiente de TF						
Mutación (numeración de FVII maduro)	Mutación (numeración de quimotripsina)	k_{cat}/K_M ($M^{-1}s^{-1}$)	SD	%CV	k_{cat}/K_M (% en TNP)	n
	6Q					
T128N/P129A/A175S/Q286R	T[128]N/P[129]A/A39S/Q143R	3.33E+07	1.46E+06	4%	89%	3
A122N/G124S/A175S/Q286R	A[122]N/G[124]S/A39S/Q143R	4.11E+07	5.27E+06	13%	110%	5
Gla intercambio de FIX/S222A/Q286R/H373F	Gla intercambio de FIX/S82A/Q143R/H224F	1.22E+08	3.17E+07	26%	327%	8
H257A/Q286R/M298Q	H117A/Q143R/M156Q	1.13E+08	1.55E+07	14%	301%	3
Gla intercambio de FIX/T128N/P129A/A175S/S222A/Q286R	Gla intercambio de FIX/T[128]N/P[129]A/A39S/S82A/Q143R	3.88E+07	2.74E+06	7%	104%	3
Gla intercambio de FIX/A122N/G124S/A175S/S222A/Q286R	Gla intercambio de FIX/A[122]N/G[124]S/A39S/S82A/Q143R	4.13E+07	8.99E+06	22%	110%	6
T128N/P129A/A175S/Q286R/M298Q	T[128]N/P[129]A/A39S/Q143R/M156Q	7.21E+07	1.14E+07	16%	192%	3
A122N/G124S/A175S/Q286R/M298Q	A[122]N/G[124]S/A39S/Q143R/M156Q	7.43E+07	1.10E+07	15%	198%	3
T128N/P129A/A175S/S222A/H257A/Q286R/M298Q	T[128]N/P[129]A/A39S/S82A/H117A/Q143R/M156Q	6.89E+07	3.36E+06	5%	184%	3
A122N/G124S/A175S/S222A/H257A/Q286R/M298Q	A[122]N/G[124]S/A39S/S82A/H117A/Q143R/M156Q	8.40E+07	5.72E+06	7%	224%	3
T128N/P129A/A175S/Q286R/M298Q/H373F	T[128]N/P[129]A/A39S/Q143R/M156Q/H224F	5.72E+07	3.36E+06	6%	153%	3
A122N/G124S/A175S/Q286R/M298Q/H373F	A[122]N/G[124]S/A39S/Q143R/M156Q/H224F	8.39E+07	9.99E+06	12%	224%	3
V158D/Q286R/E296V/M298Q/H373F	V21D/Q143R/E154V/M156Q/H224F	2.39E+08	3.82E+07	16%	638%	5
T128N/P129A/Q286R/M298Q/Q366N/H373F †	T[128]N/P[129]A/Q143R/M156Q/Q217N/H224F †	1.33E+08	1.81E+07	14%	355%	2
T239V/Q286R/M298Q/Q366N †	T99V/Q143R/M156Q/Q217N †	1.85E+08	5.96E+07	32%	491%	4
T239I/Q286R/M298Q/Q366N †	T99I/Q143R/M156Q/Q217N †	7.40E+07	1.40E+07	19%	197%	4
TF-independent assay						
Mutation (mature FVII numbering)	Mutation (Chymotrypsin numbering)	k_{cat}/K_M ($M^{-1}s^{-1}$)	SD	%CV	k_{cat}/K_M (% WT)	n
Q286R	Q143R	10.3	0.7	7%	93%	3
T128N/P129A/Q286R	T[128]N/P[129]A/Q143R	8.7	4.3	50%	78%	5
T128N/P129A/Q286R †	T[128]N/P[129]A/Q143R †	10.5	5.6	53%	152%	6
Q286R/H257A	Q143R/H117A	4.3	2.1	49%	39%	3
Q286R/H257A †	Q143R/H117A †	2.5	0.0	0%	36%	2
Gla intercambio de FIX/T128N/P129A/S222A/Q286R	Gla intercambio de FIX/T[128]N/P[129]A/S82A/Q143R	15.5	2.9	18%	140%	4

COLOMBIA

Ensayo Indirecto Dependiente de TF						
Mutación (numeración de FVII maduro)	Mutación (numeración de quimotripsina)	k_{cat}/K_M ($M^{-1}s^{-1}$)	SD	%CV	k_{cat}/K_M (% en TNP)	n
Gla intercambio de FIX/ T128N/P129A/ S222A/Q286R †	Gla intercambio de FIX/ T[128]N/P[129]A/ S82A/Q143R †	21.3	6.5	31%	309%	5
Gla intercambio de FIX/ S52A/S60A/S222A/ Q286R	Gla intercambio de FIX/ S[52]A/S[60]A/S8 2A/Q143R	2.9			26%	1
Q286R/S222A/H257A	Q143R/S82A/H11 7A	21.3	6.5	31%	193%	5
Q286R/M298Q	Q143R/M156Q	79.9	18.9	24%	721%	5
Q286R/M298Q †	Q143R/M156Q †	162.4	79.9	49%	2353%	12
Q286R/M298Q §	Q143R/M156Q §	135.1	7.3	5%	1957%	2
Gla intercambio de FIX/ Q286R/M298Q	Gla intercambio de FIX/ Q143R/M156Q	672.7	79.1	12%	6070%	4
Gla intercambio de FIX/ Q286R/M298Q †	Gla intercambio de FIX/ Q143R/M156Q †	678.2	249.0	37%	9826%	11
T128N/P129A/Q286R/ M298Q	T[128]N/P[129]A/ Q143R/ M156Q	81.6	13.4	16%	736%	4
T128N/P129A/Q286R/ M298Q †	T[128]N/P[129]A/ Q143R/ M156Q †	212.5	135.4	64%	3079%	10
Gla intercambio de FIX /T128N/P129A/Q286R/ M298Q	Gla intercambio de FIX /T[128]N/P[129]A/ Q143R/ M156Q	83.8	35.3	42%	756%	6
Gla intercambio de FIX /T128N/P129A/Q286R/ M298Q †	Gla intercambio de FIX /T[128]N/P[129]A/ Q143R/ M156Q †	751.9	305.3	41%	10895%	6
{Gla intercambio de FIX/E40L}/ Q286R/M298Q	{Gla intercambio de FIX/E[40]L}/ Q143R/M156Q	814.1	89.0	11%	7346%	2
{Gla intercambio de FIX/K43I}/ Q286R/M298Q	{Gla intercambio de FIX/K[43]I}/ Q143R/M156Q	902.4	360.6	40%	8144%	11
{Gla intercambio de FIX/K43I}/ Q286R/M298Q †	{Gla intercambio de FIX/K[43]I}/ Q143R/M156Q †	794.2	178.7	23%	11508%	6
{Gla intercambio de FIX/Q44S}/ Q286R/M298Q	{Gla intercambio de FIX/Q[44]S}/ Q143R/M156Q	729.0	4.5	1%	6578%	2
{Gla intercambio de FIX/M19K}/ Q286R/M298Q	{Gla intercambio de FIX/M[19]K}/ Q143R/M156Q	512.0	51.4	10%	4620%	2
S52A/S60A/ Q286R/M298Q	S[52]A/S[60]A/Q1 43R/M156Q	216.8	1.6	1%	1956%	2
Gla intercambio de FIX /S52A/S60A/ Q286R/M298Q	Gla intercambio de FIX/S[52]A/ S[60]A/Q143R/M1 56Q	988.7	207.5	21%	14327%	2
{Gla intercambio de FIX/K43I} /T128N/P129A/Q286R/ M298Q †	{Gla intercambio de FIX/K[43]I}/ T[128]N/P[129]A/ Q143R/M156Q †	389.4	34.3	9%	5642%	2
S222A/H257A/Q286R/ M298Q	S82A/H117A/Q14 3R/M156Q	345.3	99.9	29%	3116%	3
T128N/P129A/S222A/ H257A/Q286R/M298Q	T[128]N/P[129]A/ S82A/H117A/Q14 3R/M156Q	24.8	17.2	69%	224%	4
T128N/P129A/S222A/ H257A/Q286R/M298Q	T[128]N/P[129]A/ S82A/H117A/Q14	82.6	40.2	49%	1196%	3

COLOMBIA

Ensayo Indirecto Dependiente de TF						
Mutación (numeración de FVII maduro)	Mutación (numeración de quimotripsina)	k_{cat}/K_M ($M^{-1}s^{-1}$)	SD	%CV	k_{cat}/K_M (% en TNP)	n
†	3R/M156Q †					
S52A/S60A/S222A/H2 57A/Q286R/M298Q	S[52]A/S[60]A/S8 2A/H117A/Q143R /M156Q	115.6	62.9	54%	1043%	2
H257S/Q286R/Q366V	H117S/Q143R/Q2 17V	7.7	1.8	23%	69%	2
S222A/H257A/Q286R/ Q366V	S82A/H117A/Q14 3R/Q217V	12.5	2.8	23%	113%	2
Q286R/M298Q/Q366N	Q143R/M156Q/Q2 17N	65.9	33.4	51%	595%	5
T129N/P129A/Q286R/ M298Q/Q366N †	T[129]N/P[129]A/ Q143R/M156Q/Q2 17N †	64.6	28.7	44%	936%	4
{Gla intercambio de FIX/K43I} /Q286R/M298Q/Q217N †	{Gla intercambio de FIX/K[43]I} /Q143R/M156Q/Q 217N †	84.9	76.5	90%	1230%	4
{Gla intercambio de FIX/K43I} /T128N/P129A/Q286R/ M298Q/Q366N †	{Gla intercambio de FIX/K[43]I} /T[128]N/P[129]A/ Q143R/M156Q/Q2 17N †	218.5	137.8	63%	3166%	3
Q286R/H373F	Q143R/H224F	81.6	123.7	152%	736%	9
T128N/P129A/ Q286R/H373F	T[128]N/P[129]A/ Q143R/H224F	6.6	0.9	13%	59%	2
S52A/S60A/Q286R/H3 73F	S[52]A/S[60]A/Q1 43R/H224F	30.1			272%	1
Q286R/M298Q/H373F	Q143R/M156Q/H2 24F	114.8	24.7	22%	1036%	5
T128N/P129A/Q286R/ M298Q/H373F †	T[128]N/P[129]A/ Q143R/M156Q/H2 24F †	30.7	8.9	29%	277%	4
S52A/S60A/Q286R/M2 98Q/H373F	S[52]A/S[60]A/Q1 43R/M156Q/H224 F	63.3	10.8	17%	571%	3
V158D/Q286R/E296V/ M298Q	V21D/Q143R/E15 4V/M156Q	1023.9	339.3	33%	9240%	5
Gla intercambio de FIX /S222A/T239V/Q286R	Gla intercambio de FIX /S82A/T99V/Q143 R	17.4	2.2	13%	157%	3
Gla intercambio de FIX /S222A/T239V/Q286R †	Gla intercambio de FIX /S82A/T99V/Q143 R †	87.9	61.7	70%	1274%	4
T239V/Q286R/M298Q	T99V/Q143R/M15 6Q	29.3	6.2	21%	264%	4
Gla intercambio de FIX/ T239V/Q286R/M298Q	Gla intercambio de FIX/ T99V/Q143R/M15 6Q	277.7	64.2	23%	2506%	3
Gla intercambio de FIX/ T239V/Q286R/M298Q †	Gla intercambio de FIX/ T99V/Q143R/M15 6Q †	902.4	323.5	36%	13076%	6
T128N/P129A/ T239V/Q286R/M298Q †	T[128]N/P[129]A/ T99V/Q143R/M15 6Q †	229.7	134.1	58%	3329%	5
S222A/T239V/H257A/ Q286R/M298Q	S82A/T99V/H117 A/Q143R/M156Q	143.0	93.1	65%	1290%	10
T128N/P129A/ S222A/T239V/H257A/ Q286R/M298Q	T[128]N/P[129]A/ S82A/T99V/H117 A/Q143R/M156Q	179.0	80.5	45%	2593%	5

Ensayo Indirecto Dependiente de TF						
Mutación (numeración de FVII maduro)	Mutación (numeración de quimotripsina)	k_{cat}/K_M ($M^{-1}s^{-1}$)	SD	%CV	k_{cat}/K_M (% en TNP)	n
T239V/Q286R/H373F	T99V/Q143R/H224F	12.2			110%	1
T239V/Q286R/M298Q/H373F	T99V/Q143R/M156Q/H224F	40.7	5.2	13%	367%	2
T239I/Q286R	T99I/Q143R	4.6	1.3	28%	41%	4
Gla intercambio de FIX /S222A/T239I/Q286R	Gla intercambio de FIX /S82A/T99I/Q143R	20.3			184%	1
T239I/Q286R/M298Q	T99I/Q143R/M156Q	11.3	4.0	35%	102%	4
Gla intercambio de FIX / T239I/Q286R/M298Q	Gla intercambio de FIX /T99I/Q143R/M156Q	244.0	9.6	4%	2202%	2
T128N/P129A/T239I/Q286R/M298Q	T[128N]/P[129A]/T99I/Q143R/M156Q	77.8	40.3	52%	1128%	5
S222A/T239I/H257A/Q286R/M298Q	S82A/T99I/H117A/Q143R/M156Q	51.6	5.7	11%	466%	2
T239V/Q286R	T99V/Q143R	11.8	4.1	35%	106%	4
T239I/Q286R/M298Q/H373F	T99I/Q143R/M156Q/H224F	13.1	3.8	29%	118%	3
T128N/P129A/T239I/Q286R/M298Q/H373F †	T[128N]/P[129A]/T99I/Q143R/M156Q/H224F †	113.3	43.7	39%	1642%	5
H257S/Q286R/M298Q	H117S/Q143R/M156Q	27.4	4.1	15%	247%	4
S222A/Q286R/M298Q/H373F	S82A/Q143R/M156Q/H224F	41.7	9.1	22%	376%	4
H257S/Q286R/M298Q/H373F	H117S/Q143R/M156Q/H224F	30.4	9.1	30%	274%	3
Gla intercambio de FIX/S222A/Q286R/M298Q/H373F	Gla intercambio de FIX/S82A/Q143R/M156Q/H224F	192.1	36.8	19%	1733%	2
S222A/Q286R/M298Q	S82A/Q143R/M156Q	252.9	7.4	3%	2282%	2
Gla intercambio de FIX/S222A/Q286R/M298Q	Gla intercambio de FIX/S82A/Q143R/M156Q	414.7	81.3	20%	3742%	2
T128N/P129A/A175S/Q286R	T[128N]/P[129A]/A39S/Q143R	3.3	1.2	37%	29%	4
A122N/G124S/A175S/Q286R	A[122N]/G[124S]/A39S/Q143R	3.0	0.7	23%	27%	2
Gla intercambio de FIX/S222A/Q286R/H373F	Gla intercambio de FIX/S82A/Q143R/H224F	81.2	66.7	82%	732%	2
H257A/Q286R/M298Q	H117A/Q143R/M156Q	61.5	43.8	71%	555%	2
Gla intercambio de FIX/T128N/P129A/A175S/S222A/Q286R	Gla intercambio de FIX/T[128N]/P[129A]/A39S/S82A/Q143R	30.5			276%	1
T128N/P129A/A175S/S222A/H257A/Q286R/M298Q	T[128N]/P[129A]/A39S/S82A/H117A/Q143R/M156Q	20.3	3.8	19%	183%	2
V158D/Q286R/E296V/M298Q/H373F	V21D/Q143R/E154V/M156Q/H224F	573.6	100.4	18%	5176%	6
T128N/P129A/Q286R/	T[128N]/P[129A]/	160.9	43.3	27%	2331%	4

Ensayo Indirecto Dependiente de TF						
Mutación (numeración de FVII maduro)	Mutación (numeración de quimotripsina)	k_{cat}/K_M ($M^{-1}s^{-1}$)	SD	%CV	k_{cat}/K_M (% en TNP)	n
M298Q/Q366N/H373F ‡	Q143R/M156Q/Q217N/H224F ‡					
T239V/Q286R/M298Q/Q366N ‡	T99V/Q143R/M156Q/Q217N ‡	64.2	36.3	57%	931%	3
T239I/Q286R/M298Q/Q366N ‡	T99I/Q143R/M156Q/Q217N ‡	88.8	23.5	26%	1287%	5

‡ producido en células CHOx

§ producido en clon 52-5F7 de línea celular estable CHOx

Estos datos muestran que la mutación 286R, por su cuenta y en combinación con otras modificaciones de ácido nucleico, incluyendo aquellas que se recitan en la reivindicación 1, incrementan la actividad del FVII significativamente, sin la necesidad de una mutación compensatoria. Los datos también muestran un aumento en la actividad **dependiente de TF** (factor de tejido) y en la actividad independiente de TF. Los datos en la solicitud muestran que la mutación Q286 por su cuenta y en combinación con otras mutaciones, aumenta la actividad coagulante varios cientos de veces a miles de veces.

En contraste, el documento D1 describe que la actividad dependiente de TF del polipéptido FVIIa que contiene el bucle de FX **no** aumenta (ver página 74, columna 1, párrafo 3.3 (“Ninguno de los mutantes muestra actividad significativamente mayor cuando en un complejo con TF soluble comparado con el FVIIa silvestre”)). La anterioridad D1 no enseña ni sugiere los resultados descritos en la presente solicitud, como lo es mostrar que un polipéptido modificado de FVIIa exhibe un incremento en la actividad dependiente de TF (ver Tablas 14 y 15, por ejemplo). Este documento enseña que la mutación Q286R es perjudicial. Por este motivo, el documento D1 no provee enseñanza o sugerencia alguna de que la mutación Q286R aumente la actividad coagulante.

El documento D2 únicamente enseña de manera específica la mutación Q286A y concluye que no es una buena mutación. Dicho documento no sugiere que Q286R aumente la actividad coagulante. La anterioridad D2 por su cuenta o en combinación con el documento D1 no enseña ni sugiere que el polipéptido que contiene la mutación Q286R exhiba una actividad coagulante incrementada. Ninguna referencia sugiere seleccionar Q286R entre cientos de posibles mutaciones.

De acuerdo con lo anterior, se ha demostrado que las referencias citadas por el Señor Examinador no logran sugerir los resultados alcanzados por la mutación 286R, por su cuenta o en combinación con otras mutaciones, por lo que se debe reconocer la altura inventiva de los polipéptidos reivindicados actualmente.

En cuanto a los argumentos del Examinador según los cuales *“la mención en D1 está dirigida a que la mutación en 286 es desfavorable cuando la sustitución en la posición 298 es por Lys (K), más no por Gln (Q)...”*, el solicitante desea manifestar su desacuerdo. El documento D1 describe que hay interacciones desfavorables entre residuos del bucle de FX insertado, incluyendo 286R, y el bolsillo de activación de FVIIa de alrededor. El documento D1 describe que la mutación “de reparación” K341Q fue introducida para disminuir las interacciones desfavorables de Q286R. La anterioridad D1 no describe y mucho menos sugiere que las interacciones desfavorables estén presentes sólo cuando el polipéptido de FVII incluye una modificación 298K de amino ácido. A pesar de esto, el documento D1 no insinúa o sugiere que Q286R aumente sustancialmente la actividad coagulante.

El Señor Examinador ha afirmado también que *“D1 menciona que la adición de la mutación de los aminoácidos en las posiciones 158, 176 y 341 incrementa la actividad de los polipéptidos FVII, de tal manera que en el documento D1 no se menciona la supresión de la mutación Q286R.”* El solicitante respetuosamente se encuentra en desacuerdo. El documento D1 describe inequívocamente que la mutación Q286R resulta en una interacción desfavorable con el bolsillo de activación de FVIIa (ver página 73, col. 1, por ejemplo). La anterioridad D1 describe que K341Q fue introducida para disminuir las interacciones desfavorables (página 73). Este mismo documento se refiere a K341Q como una “mutación compensatoria” y como una “mutación de reparación” (página 73). El documento D1 describe el mecanismo por el cual la mutación de reparación K341Q estabiliza la estructura de las enzimas (página 73, col. 2) (“El lado Arg de la cadena en la posición [286] reemplaza la de [K341]...por consiguiente silencia la...mutación compensatoria)). El documento D1 describe el uso de una mutación compensatoria como una “estrategia de reparación” y describe que dicha estrategia de reparación fue exitosa (página 74, col.1, líneas 1 y 2). Por consiguiente, el documento D1 describe que la mutación Q286R desestabiliza la estructura de FVIIa y enseña que K341Q puede “recuperar” o “compensar” la estabilidad disminuida de la mutación Q286R.”

La presente solicitud enseña, contrario a las enseñanzas del documento D1 según las cuales la mutación Q286R desestabiliza el polipéptido, que la mutación en Q286R de hecho estabiliza la conformación activa del polipéptido FVII (Página 9, línea 14 a página 92, línea 8). Dicho resultado no se enseña, ni se sugiere, ni se contempla en la anterioridad D1, D2 o en ninguna referencia registrada.

En la Resolución No. 2767, el Examinador ha mencionado también que *“una persona normalmente versada en la materia y conocedora de los conceptos divulgados en los documentos D1 y D2, sin ningún esfuerzo modificaría el polipéptido FVII descrito en el documento D1, incluyendo las múltiples sustituciones en posiciones de aminoácidos D196, K197, K199, G237, R290, L287, H373 sugeridas para los péptidos FVII del documento D2, llegando al objeto de la solicitud de manera evidente”*. En contraste con las aseveraciones del Señor Examinador, la modificación al polipéptido de FVII descrito en el documento D1 **no** resulta (y no puede resultar) en los polipéptidos actualmente divulgados y en las composiciones que comprenden los mismos. Este documento citado describe un polipéptido modificado de FVII que contiene Q286R y **15** otros reemplazos de amino ácidos. La reivindicación 1 recita que el polipéptido modificado de FVII contiene **hasta 7** sustituciones de amino ácidos. Consecuentemente, así el documento D2 enseñe la introducción de modificaciones de amino ácidos adicionales en el polipéptido descrito en el documento D1 (lo que el solicitante no acepta), la combinación de D1 y D2 no enseña ni sugiere un polipéptido de FVII con hasta 7 modificaciones de amino ácidos.

No hay enseñanza o sugerencia alguna en la anterioridad D1 para introducir una modificación de amino ácido Q286R aparte de cualquier otra de las 15 modificaciones de amino ácido presentadas en el polipéptido FVII modificado. En particular, D1 describe que la modificación de amino ácido de “reparación” K341Q es **requerida** debido a la interacción desfavorable de Q286R. Ninguna de las otras modificaciones de amino ácido descritas en el documento D1, incluyendo K341Q, se recita en la reivindicación 1. Por consiguiente, la anterioridad D1 no sólo no logra enseñar o sugerir un polipéptido modificado de FVII que incluya Q286R y no más de 6 modificaciones de amino ácido adicionales, sino que D1 explícitamente enseña que K341Q es requerida cuando Q286R está presente en el polipéptido modificado de FVII. Por esta razón, el

documento D1 no enseña ni sugiere un polipéptido modificado de FVII que incluya Q286R, pero no K341Q, como es divulgado en las nuevas reivindicaciones. El documento D2, que no selecciona Q286 para un reemplazo, ni selecciona R entre los posibles amino ácidos sustituyentes en Q286, no logra subsanar esta deficiencia de la invención divulgada en el documento D1.

El Señor Examinador menciona también que: *“La solicitante relaciona en el ejemplo 4 (tablas 4 y 5), los resultados obtenidos en los ensayos de actividad catalítica de los polipéptidos FVII con una o varias mutaciones, entre los que se divulgan los polipéptidos con modificaciones en los aminoácidos 286, 298 y otras modificaciones adicionales como 128, 129, entre otras, donde es evidente que la mutación 286 por si sola o en combinación con otras mutaciones, incrementa la actividad catalítica del factor FVII. Este Despacho aclara que el documento D1 también demuestra el incremento de actividad catalítica de FVII modificado interviniendo sobre el FIX e incrementando la actividad proteolítica 4.3 veces y 5.7 veces (430% y 570%) con relación a FVII nativo, definido en términos de kcat/Km (Pág. 75, tabla 1), mientras que la solicitud menciona en las tablas 14 y 15 los porcentajes de incremento de actividad en términos de kcat/Km, donde la máxima actividad reportada es de 538% para la mutación S22A/H257A/Q286R/Q366V (Pág. 349).”*

Con respecto a lo anterior, el solicitante desea aclarar que los resultados en la presente solicitud muestran que 286R **por su cuenta** y en combinación con una o más modificaciones de amino ácido, incrementa la actividad catalítica de FVII. La anterioridad D1 describe un polipéptido que contiene 15 reemplazos de amino ácido (V158E, Q176G, W284F, Q286R, L287T, L288H, D289E, R290K, A292R, T293Q, A294S, L295T, E296R, M298K and K341Q) y enseña que K341Q es requerido en un polipéptido modificado de FVII que contiene Q286R. Este documento (D1) no enseña ni sugiere un polipéptido de FVII que contiene una sola mutación 286R, ni los resultados descritos en la presente solicitud, así que no se muestra en la anterioridad que tal polipéptido FVII podría exhibir actividad catalítica aumentada.

Finalmente, el Examinador afirma que *“La solicitud menciona que el FVII tiene actividad catalítica sobre [activa] el FIX. En el caso de lo divulgado en el documento D1, si bien la actividad catalítica del FVII modificado disminuye sobre el FX, la actividad catalítica se incrementa sobre [activa] el FIX, siendo este otro intermediario dentro de la cascada de coagulación, de tal manera que el efecto técnico mencionado por la solicitante, ha sido anticipado*

por el documento D1 mediante una ruta alterna pero llegando al mismo punto que es la producción de trombina y por consiguiente, ejercer la actividad coagulante.”

Como se describió anteriormente, el documento D1 describe que la actividad **dependiente** de TF del polipéptido FVIIa que contiene el bucle de FX **no** aumenta. Dicho documento citado no enseña ni sugiere los resultados descritos en la presente solicitud; no logra demostrar que un polipéptido modificado de FVIIa exhiba un aumento en la actividad dependiente de TF como sí lo hace la presente invención (por ejemplo, Tablas 14 y 15). Como la sangre se expone al factor de tejido (TF) en el sitio de una herida, el aumento en la actividad específica de factor de tejido permite la iniciación de la coagulación en un sitio específico de la herida mientras se minimiza el riesgo asociado con la coagulación sistémica.

Por consiguiente, no hay manera alguna de que la persona versada en la materia pudiera tener expectativa alguna de que un polipéptido FVII que comprende la mutación Q286, hubiera tenido actividad coagulante aumentada a partir de las enseñanzas de los documentos D1 y D2. Ambas anterioridades sugieren el efecto opuesto.

Por los argumentos expuestos anteriormente, respetuosamente le solicito a su Despacho reconocer la altura inventiva de los polipéptidos actualmente reivindicados. Se ha demostrado que la persona versada en la materia no hubiera encontrado motivación alguna en el arte previo citado para alcanzar la presente invención. Adicionalmente, los polipéptidos modificados de FVII, objeto de esta solicitud, presentan una actividad coagulante aumentada **sin** contar con la presencia de una mutación de reparación. Lo anterior es considerado un efecto inesperado y sorprendente que ha de otorgarle nivel inventivo a la materia reivindicada.

3. PETICIÓN

Teniendo en cuenta lo dicho anteriormente, solicito a usted lo siguiente:

- a) Que de conformidad con lo previsto por los artículos 3, 42 y 80 del

Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo se consideren y se resuelvan TODOS los argumentos y TODAS las cuestiones planteadas así como las que aparezcan con motivo de este recurso.

b) Que se revoque la Resolución No. 2767 del día 30 de enero de 2015, expedida por el Superintendente de Industria y Comercio, y se proceda a conceder el privilegio de patente de invención a la solicitud de mi mandante

Señor Superintendente,



SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ

C.C. 22.468.787 de Barranquilla

T.P. 147463 del CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

ANEXOS

- Nuevo capítulo reivindicatorio, compuesto por 14 reivindicaciones.
- Copia del recibo de pago por un valor de \$ 132.000, por concepto de modificaciones voluntarias.

**DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES**

1. Identificación del Trámite

☐ Error material

☒ Modificación a una Solicitud en trámite

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐

Persona Jurídica ☒

CATALYST BIOSCIENCES, INC.

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa

Micro ☐

Pequeña ☐

Mediana ☐

Otra ☐

Documento de identificación:

☐ C.C.

☐ C.E.

☐ NIT

☐ Otro

Número _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Estados Unidos de América	260 Littlefield Avenue South San Francisco,	California 94080,
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico

☐

Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ

C.C. 22.468.787

147463 CSJ

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

Dirección y domicilio	Ciudad
Carrera 11 No. 86-53, Piso 6, Bogotá D.C., Colombia	Bogotá D.C.
Dirección electrónica	No. Fax
notificaciones@clarkemodet.com.co	6350824
	Número telefónico
	6181088

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general _____

4. Datos del trámite

Corrección:

Expediente No. 13-109.382

Aparece _____

Debe ser _____

Modificación:

☐ Presentación Solicitud Divisional.

☒ Modificación al capítulo descriptivo.

Presento junto con este Recurso, nuevo capítulo reivindicatorio que consta de 14 reivindicaciones.

☐ Modificación al capítulo Reivindicatorio

☐ Modificación al resumen.

☐ Modificación a los dibujos.

5. Anexos

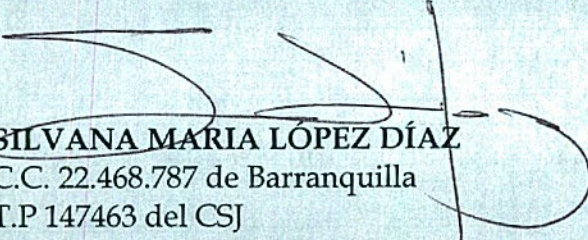
☒ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación

☐ Poder, si fuere el caso.

☒ Documento que contiene las modificaciones o correcciones.

☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

6. Firma


SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ
C.C. 22.468.787 de Barranquilla
T.P 147463 del CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 15 - 0026188

Bogotá D.C., Marzo 05 de 2015 - 09:07:01

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	8867	22/01/2015		530.000.00
RECIBO DE CA	999999999	8868	22/01/2015		530.000.00
RECIBO DE CA	999999999	8869	22/01/2015		530.000.00
RECIBO DE CA	999999999	8932	22/01/2015		340.000.00
RECIBO DE CA	999999999	8939	22/01/2015		509.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO

CONCEPTO

Vr.UNDITARIO Vr.CONCEPTO

1 50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES EN CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICA

132.000.00

132.000.00

\$132.000.00

=====

SON: **CIENTO TREINTA Y DOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-109382-00008-0000

Fecha: 2015-03-16 15:09:55 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios. 30

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.slc.gov.co e-mail: Info@slc.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Marzo 5 de 2015 - 09:07:05

27

P-3735

REIVINDICACIONES

1. Un polipéptido del factor VII (FVII) modificado, en el que el polipéptido FVII tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 remplazos de aminoácidos comparado con un polipéptido FVII no modificado que comprende las secuencias de aminoácidos establecidas en cualquiera de las SEQ ID NOS: 1-3 y 18-74;

un remplazo de aminoácidos está en la posición que corresponde a la posición 286 en un polipéptido del FVII que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID NO 3; y

la modificación en la posición 286 es un reemplazo por una arginina (Arg, R);

las posiciones correspondientes en las SEQ ID NOS: 1- 3 y 18-74 se determinan por alineación con el polipéptido de la SEQ ID NO: 3; y

El reemplazo de aminoácidos adicional es seleccionado de entre D196K, D196R, D196A, D196Y, D196F, D196W, D196L, D196I, K197Y, K197A, K197E, K197D, K197L, K197M, K197I, K197V, K197F, K197W, K199A, K199D, K199E, G237W, G237T, G237I, G237V, T239A, R290A, R290E, R290D, R290N, R290Q, R290M, R290V, K341E, K341R, K341N, K341M, K341D, T239S, T239N, T239Q, T239V, T239L, T239H, T239I, P321K, P321E, P321Y, P321S, Q366D, Q366E, Q366N, Q366T, Q366S, Q366V, Q366I, Q366L, Q366M, H373D, H373E, H373S, H373L, H373I, H373F, H373A, K161S, K161A, K161V, H216S, H216A, H216K, H216R, S222A, S222K, S222V, S222N, S222E, S222D, H257A, H257S, S52A, S60A, E394N, P395A, R396S, R202S, A292N, G318N, A175S, K109N, A122N, G124S, A51N, T130N, E132S y S52N.

2. El polipéptido FVII modificado de la reivindicación 1, que es un polipéptido FVII activado.

3. El polipéptido FVII modificado de la reivindicación 1 o 2, en donde el polipéptido FVII no modificado consiste en la secuencia de aminoácidos establecida en cualquiera de las SEQ ID NOS: 1-3.

4. El polipéptido FVII modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-3 que comprende remplazos de aminoácidos seleccionados entre Q286R, Q286R/H257A, Q286R/S222A, Q286R/S222A/H257A, Q286R/S222A/Gla Intercambio FIX, Q286R/H257A/Gla Intercambio FIX, Q286R/S222A/H257A/Gla Intercambio FIX, Q286R/Q366V, A175S/Q286R/Q366V, S222A/Q286R/Q366V, H257S/Q286R, H257S/Q286R/Q366V, S222A/H257A/Q286R/Q366V, Q286R/H373A, , Q286R/K341D, Q286R/Q366D, Q286R/Q366N, Q286R/H373F, S52A/S60A/Q286R, S52A/S60A/Q286R/H373F, T239V/Q286R, T239V/Q286R/H373F, T239I/Q286R/H373F y A122N/G124S/A175S/Q286R.

5. El polipéptido FVII modificado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 que comprende modificaciones pos-translacionales.

6. El polipéptido FVII modificado de la reivindicación 5, en donde las modificaciones pos-translacionales comprenden glicosilación.

7. El polipéptido FVII modificado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 que es un polipéptido FVIIa activado de dos cadenas.

8. El polipéptido FVII modificado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 que es un polipéptido maduro.

9. El polipéptido FVII modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-6 que es un polipéptido de cadena única o un polipéptido de dos cadenas.

10. El polipéptido FVII modificado de cualquiera de la reivindicaciones 1 a 6 que tiene solamente tres remplazos de aminoácidos además del remplazo Q286R comparado con el polipéptido FVII de una de las SEQ ID NOS: 1-3.

11. Una composición farmacéutica, que comprende una concentración o una cantidad efectiva terapéuticamente de un polipéptido FVII modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en un vehículo aceptable farmacéuticamente.

12. La composición farmacéutica de la reivindicación 11 que se formula para la administración en una sola dosis.

13. La composición farmacéutica de la reivindicación 11 o la reivindicación 12 que se formula para administración oral, nasal, pulmonar, bucal, transdérmica, subcutánea, intraduodenal, enteral, parenteral, intravenosa o intramuscular.

14. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13 que es liofilizada.