



No. 14-001075- -00004-0000

Fecha: 2015-01-29 15:15:08

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 379 FASENACIONALII

Act. 412 REPOSPRESRECU

Folios: 16

**Clarke, Mod**

COLOMBIA

P-4087

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Re: Expediente No. **14-001.075**  
Solicitud de patente a nombre de **CATALYST BIOSCIENCES, INC.**

Yo, SILVANA MARIA LOPEZ DÍAZ, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 86-53, piso 6, y actuando como apoderada de la sociedad CATALYST BIOSCIENCES, INC., domiciliada en California, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, interpongo recurso de reposición contra la resolución No. **78605** emitida el 19 de diciembre de 2014 por el Superintendente de Industria y Comercio, por medio de la cual se rechaza una división de una solicitud.

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 memorial un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de 6 reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente.

Cabe aclarar que el nuevo capítulo reivindicatorio que consta de 6 reivindicaciones y la materia contenida en dichas reivindicaciones corresponde a la misma materia de las reivindicaciones allegadas el 3 de enero de 2014 junto con la solicitud divisional, con la diferencia que el presente capítulo reivindicatorio, y principalmente la reivindicación independiente 1, está enfocado en la limitación de un polipéptido del factor VII (FVII) modificado que contiene específicamente las mutaciones T128N/P129A/Q286R/M298Q. Las reivindicaciones 2, 4, 5, 8, 10 a 13, 15 y 16 han sido eliminadas de la presente solicitud. Es deseo del solicitante aclarar al examinador que el presente capítulo reivindicatorio corresponde a una limitación específica de la materia contenida en la solicitud parental No. 10-127.271, de la tal forma que la solicitud divisional describe un polipéptido del factor VII (FVII) que exhibe una actividad coagulante mejorada en comparación con un polipéptido FVII no modificado que no contiene las modificaciones en las posiciones 128, 129, 286 y 298. Cabe anotar que la solicitud parental No. 10-127.271 que tiene un alcance más amplio que la presente solicitud divisional, fue negada mediante resolución No. 66662 del 18 de noviembre de 2013 y dicha negación fue confirmada mediante resolución No. 78606 emitida el 19 de diciembre de 2014.

Atentamente nos permitimos decir que se adjunta recibo por tasa de modificación y no por reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio que contiene 6 reivindicaciones tiene menor número de cláusulas que el originalmente presentado y es en esencia el mismo objeto pero más limitado.

11/10

## 1. FUNDAMENTOS DEL RECURSO

### 1.1 Indebida interpretación del artículo 36 de la Decisión 486/00

Mi mandante se permite manifestar a ese despacho que la presente solicitud divisional debe ser considerada para estudio ya que como se indicó anteriormente contiene materia específica de la solicitud parental, y además presenta un efecto técnico inesperado que se presentarán más adelante.

En la resolución No. 78605 emitida el 19 de diciembre de 2014, la Superintendencia de Industria y Comercio establece en el numeral tercero que “... *la división de la solicitud propuesta 14-001075 no procede comoquiera que la solicitud fraccionaria contiene la misma materia del capítulo reivindicatorio originalmente presentado para la solicitud parental radicado bajo el N° 10-127271-00010-0000 del 3 de enero de 2014...*”.

A este respecto, es deseo del solicitante anotar que el Artículo 36 de la Decisión 486 establece lo siguiente:

*“Artículo 36.- El solicitante podrá, en cualquier momento del trámite, dividir su solicitud en dos o más fraccionarias, pero ninguna de éstas podrá implicar una ampliación de la protección que corresponda a la divulgación contenida en la solicitud inicial.*

*La oficina nacional competente podrá, en cualquier momento del trámite, requerir al solicitante que divida la solicitud si ella no cumpliera con el requisito de unidad de invención.*

*Cada solicitud fraccionaria se beneficiará de la fecha de presentación y, en su caso, de la fecha de prioridad de la solicitud inicial (...).”* (Subraya y negrilla fuera del texto).

Teniendo en cuenta lo anterior, la única restricción que, de acuerdo a la norma aplicada en Colombia, tienen las solicitudes divisionales, es que no pueden implicar una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

Por lo tanto, el solicitante considera que la decisión de ese Despacho de rechazar la solicitud divisional por tratarse de la “*misma materia*” contenida en la solicitud inicial, argumentando que no tiene objeto realizar un nuevo estudio de patentabilidad, es arbitraria y carece de fundamento desde cualquier punto de vista legal, más aún haciendo referencia al artículo 36 de la Decisión 486/00, que es la norma aplicada en Colombia en este aspecto, y es aquella que dicta el proceder en estos casos.

Además, en el presente caso, el nuevo capítulo reivindicatorio hace referencia a una limitación específica de la materia contenida en la solicitud original No. 10-127.271, de la tal forma que se describe un polipéptido del factor VII (FVII) que exhibe una actividad coagulante mejorada en comparación con un polipéptido FVII que contiene únicamente las mutaciones T128N/P129A/Q286R/M298Q y comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 280. Además, para el

polipéptido reclamado se presenta a continuación evidencia que demuestra el efecto superior de este en comparación con los polipéptidos descritos en el estado de la técnica.

## **1.2 Argumentos que demuestran la patentabilidad de la materia reclamada**

Como se describe en la solicitud, un polipéptido de FVII que contiene las mutaciones Q286R y M298Q exhibe una actividad catalítica para FX en presencia del factor tisular (TF) que es aproximadamente de 3 a 4 veces mayor que la actividad catalítica exhibida por el polipéptido FVII de tipo nativo, y exhibe una actividad catalítica para FX en ausencia de TF que es aproximadamente 7 a 26 veces mayor que la actividad catalítica exhibida por el polipéptido FVII de tipo nativo (ver tablas 14-15 en el capítulo descriptivo). El polipéptido de FVII que incluye las mutaciones T128N/P129A/Q286R/M298Q exhibe un aumento impredecible de hasta 30 veces en la actividad coagulante en el ensayo dependiente en comparación con la enzima de tipo nativo y con in-vivo (ver tabla 24). Ningún documento del estado de la técnica menciona o sugiere un polipéptido de FVII con una actividad tan alta, y ningún documento sugiere un polipéptido que tiene las cuatro mutaciones T128N/P129A/Q286R/M298Q.

La nueva reivindicación 1 de la presente solicitud divisional indica como restricción que el polipéptido incluye las mutaciones T128N/P129A/Q286R/M298Q, y comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 280. Además, cuando está activado, presenta actividad coagulante aumentada en comparación con un polipéptido FVII no modificado que no tiene las modificaciones en las posiciones 128, 129, 286 y 298.

Teniendo en cuenta las modificaciones al capítulo reivindicatorio de la presente solicitud divisional, es deseo del solicitante solicitar al examinador que considere los siguientes argumentos que demuestran que el polipéptido ahora reclamado es patentable a la luz de los documentos del estado de la técnica.

En la solicitud parental el examinador ha indicado la falta de nivel inventivo del polipéptido (con mayor alcance) a la luz de las enseñanzas técnicas descritas por Bjelke y colaboradores (D1) y WO2007/031559 (D2). Es deseo del solicitante indicar que ninguno de los documentos citados por el examinador describe todas las características técnicas del polipéptido reclamado en la nueva reivindicación 1 de la presente solicitud divisional. Además, el polipéptido modificado de FVII con modificaciones del aminoácido 128N/129A/286R/298Q presentan una actividad excepcional que no pudo ser derivada en forma obvia a partir de las enseñanzas técnicas descritas en los documentos citados.

Específicamente, la nueva reivindicación de la presente solicitud divisional describe un polipéptido del factor VII (FVII) modificado que comprende modificaciones en un polipéptido FVII donde *“el polipéptido no modificado consiste de la secuencia de aminoácidos establecida en cualquiera de las SEQ ID NOS:1-3; el polipéptido modificado tiene 4 reemplazos de aminoácidos comparado con el polipéptido no modificado; las modificaciones son reemplazos del*

*aminoácido y consisten de los reemplazos en las posiciones correspondientes a T128, T129, Q286 y M298 en la SEQ ID NOS:3; las posiciones correspondientes se determinan por alineamiento con el polipéptido de la SEQ ID NO:3, que establecen la secuencia de la forma madura de FVII; la modificación en la posición 128 es un reemplazo del aminoácido con una asparagina (N), la modificación en la posición 129 es un reemplazo del aminoácido con una alanina (A), la modificación en la posición 286 es un reemplazo del aminoácido con una arginina (Arg, R); la modificación en la posición 298 es un reemplazo del aminoácido con una glutamina (Gln, Q); el polipéptido FVII modificado, cuando está activado, presenta actividad coagulante aumentada en comparación con un polipéptido FVII no modificado que no tiene las modificaciones en las posiciones 128, 129, 286 y 298; y el polipéptido modificado comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 280"*

Al revisar detalladamente el documento D1 se encuentra que este está dirigido a estudios que investigan el papel de un bucle FVII Gly283-Met298 en especificidad del sustrato macromolecular. Dicho documento describe específicamente la mutación Q286R del bucle FX como **deletéreo**. El documento D1 indica que debido a las "desfavorables interacciones con...  $Gln^{286\{143\}Arg}$ " la mutación K341Q (que es K192Q por numeración de la quimotripsina) fue introducida para compensar la introducción de Q286R. De esta forma, Q286R se introduce, pero como parte de 16 reemplazos del aminoácido para producir un polipéptido quimérico FX-FVII y se describe que no requiere mutaciones de reparación. El documento D1 no contempla un polipéptido de FVII con Q286R ni Q286R/M298Q ni que Q286R no es deletéreo sino ventajosa. Además, el documento D1 no contempla combinar Q286R con M298Q, ya que este describe específicamente que el bucle se introduce para reemplazar M298 con K(Lys). Así, no puede haber una sugerencia para introducir Q286R con M298Q: el documento D1 describe que Q286R es deletéreo, y que M298 es reemplazado con K.

Además, el documento D1 no menciona o sugiere alguna modificación en la posición 128 o 129 de FVII. Dicho documento no menciona o sugiere combinar una modificación 128N con una modificación 129A y modificaciones 286R/298Q. Dicha anterioridad no sugiere el polipéptido en el que Q286R se combina con la mutación M298Q, o el polipéptido T128N/P129A/Q286R/M298Q, o que un polipéptido exhibe actividad aumentada. De hecho, el documento D1 describe que este introduce el bucle FX con el fin de introducir la mutación M298**K**. De esta forma, no puede ser sugerida la mutación M298Q.

El documento D1 enseña específicamente que la modificación en 286 (Q286R) disminuye la actividad. Dicha anterioridad no menciona o sugiere combinar 286R con 298Q o con 128N y 129A. Dicho documento no menciona o sugiere que el polipéptido FVII que contiene las mutaciones 128N/129A/286R/298Q tiene una actividad sustancialmente aumentada.

En relación con el documento D2, se encuentra que este describe que el residuo en la posición 286 puede ser reemplazado por cualquier aminoácido. Dicho documento no selecciona R entre todos los posibles aminoácidos como un residuo de reemplazo en la posición 286. De hecho, como se describe anteriormente, el documento D1 que incluye un autor (Ole H. Olsen) en común con uno de los inventores del documento D2,

específicamente describe la mutación Q286R como **deletéreo**. El documento D2 no menciona o sugiere combinar 286R con 298Q, ni combinar 286R y 298Q con 128N/129A. El documento D2 no menciona o sugiere alguna modificación en la posición 128 o 129 de FVII.

## 1.2.1 Diferencias entre la invención descrita y el estado de la técnica

Ninguno de los documentos D1 o D2 menciona o sugiere alguna modificación de FVII en la posición 128 o 129. De esta forma, la combinación de las enseñanzas técnicas descritas en los documentos D1 y D2 no pueden mencionar o sugerir los polipeptidos ahora reclamados que incluyen modificaciones del aminoácido T128N/P129A/Q286R/M298Q, ácidos nucleicos, células o métodos. No existe afirmación en ninguno de los documentos citados, en forma individual o combinada, que le indiquen a una persona versada del oficio combinar los reemplazos 286Q/298R con 128N/129A, que son modificaciones en posiciones que no se citan en ninguna de las referencias. Ninguno de D1 o D2 menciona o sugiere reemplazos o cambios en posiciones 128 o 129.

Como se mencionó anteriormente, el documento D1 está dirigido a estudios que investigan el papel de un bucle FVII **Gly283-Met298** en especificidad del sustrato macromolecular. Así, el polipéptido quimérico comprende Q286R, pero en conjunción con otros 15 reemplazos y no en conjunción con un polipéptido que incluye modificaciones del aminoácido en posiciones 128 y 129, ni en un polipéptido que incluye modificaciones del aminoácido 128N/129A/298Q, ni en un polipéptido que contiene 4 reemplazos del aminoácido.

El documento D1 describe estudios que investigan el papel del bucle FVII Gly283-Met298 en especificidad del sustrato macromolecular. En un mutante, el mutante designado FVIIa<sub>FXLoop</sub> descrito en el documento D1 es 286 reemplazado porque es parte del bucle de FVII que es reemplazado por el bucle FX para producir el polipéptido quimérico. Como se describe en D1, este mutante se prepara con el fin de introducir un **Lys (K)** en **298**, no un **Q** mediante construcción de un polipéptido quimérico FX-FVII. Como se indicó anteriormente, el polipéptido quimérico FX-FVII contiene unos 16 reemplazos injertos del aminoácido del correspondiente bucle FX y tres mutaciones de “reparación”. Las posiciones de aminoácido 128 y 129 no están en el bucle Gly283-Met298 que fue estudiado en el documento d1, ni en las posiciones 128 y 129 para mutaciones de “reparación”.

Claramente, el documento D1 no contempla combinar 286R/298Q con 128N/129A, ya que no menciona o sugiere alguna modificación en las posiciones 128 y 129, y está dirigido a modificaciones en el bucle Gly283-Met298 e introducción M298K. De esta forma, dicho documento no puede sugerir: 1) introducir Q286R con M298Q, ya que D1 indica que Q286R es deletéreo y que M298 se reemplaza con K; 2) introducir 128N y 129A con 286R/298Q, ya que D1 no indica alguna modificación en 128 o 129 y describe modificaciones en el bucle 283-298 que resultan en un polipéptido de 15 mutaciones. El documento D1 no hace referencia alguna a que 286R en combinación con 128N/128A/298Q aumenta significativamente la actividad catalítica del

polipéptido FVII y que esto es así sin la necesidad de mutaciones “compensatorias” o de “reparación”.

Como se muestra en la presente solicitud, combinar las mutaciones correspondientes a 286R con mutaciones correspondientes a 128N/129A/298Q proporciona una actividad alta extraordinaria en los polipéptidos FVII. Algunos datos que evidencian esta afirmación son presentados en el capítulo descriptivo. Estos resultados no son mencionados o sugeridos por algún documento del estado de la técnica.

El documento D2 no supera las deficiencias del documento D1. El documento D2 no describe algún polipéptido con mutaciones 128N/129A/286R/298Q. El documento D2 no describe un polipéptido FVII con mutación Q286R, ni combina dicha mutación con alguno de 128N, 129A o 298Q, o su combinación. Para seleccionar Q286R o Q286R/M298Q se requiere escoger de entre diferentes opciones descritas en el documento D2. Adicionalmente, el documento D2 no menciona o sugiere alguna mutación en los residuos 128 o 129.

El documento D2 describe que Q286 puede ser reemplazado pero no selecciona Arg(R) entre todos los aminoácidos. Dicho documento selecciona Ala de entre dichos aminoácidos. De esta forma, la anterioridad solo menciona que Q286 puede ser reemplazado y únicamente describe un polipéptido FVII que comprende Q286A. El documento D2 no menciona un polipéptido que comprende Q286R. Dicho documento describe que de acuerdo con las enseñanzas del estado de la técnica, Q286A no es una buena mutación. Así, documento d2 no enseña un polipéptido que comprende mutaciones correspondientes a 128N/129A/286R/298Q; de hecho, ninguna afirmación en el documento D2 menciona que estas mutaciones puedan ser combinadas.

Ninguna de esta mutación o alguna mutación en 286 se combina con alguna mutación M298. El documento D2 no menciona los polipéptidos FVII mutantes con mutaciones específicas en 286 u 298, y claramente no menciona mutantes con reemplazos 286R/298Q, ni con mutaciones adicionales T128N/P129Q. En los párrafos [0185] y [0186], el documento D2 proporciona una lista de polipéptidos FVII mutantes en los cuales se encuentra M298Q, pero ninguna de las combinaciones combinan M298Q con 128, 129 and 286. D2 no menciona u sugiere una modificación en la posición 128 y/o 129. Esto significa que dicho documento no menciona o sugiere combinar mutación en 128, 129, 286 y 298.

Por consiguiente, el documento D2 no describe polipéptidos FVII que contienen mutaciones específicas (o alguna mutación) en 128, 129, 286 y 298 como se reclaman, y claramente no indican mutaciones 128N, 129A, 286R y 298Q. Dicha combinación no está ni siquiera en el gran número de permutaciones de posibles posiciones enumeradas en las reivindicaciones, que no mencionan o sugieren alguna modificación 128 y 129. En ninguna parte se combina en el documento d2 128N, 129A, 286R y M298Q. Claramente, la persona del oficio normalmente versada en la técnica no esperaría llegar a los resultados logrados con tal combinación.

Los documentos D1 y D2 no solo no mencionan o sugieren un polipéptido FVII modificado con modificaciones 128N/129A/286R/298Q, sino que ninguno menciona o sugiere los resultados que se logran mediante tales modificaciones. El documento D1 menciona que 286R es deletéreo, y el documento D2 únicamente indica que la posición 286 puede ser reemplazada con cualquier aminoácido, y muestra que el reemplazo con A disminuye la actividad. Ninguno de los documentos D1 o D2 menciona o sugiere algún resultado logrado mediante las modificaciones 128 o 129. Por el contrario, la presente solicitud demuestra que la mutación 286R no disminuye la actividad, como lo indica D1, sino que de hecho aumenta la actividad, y las mutaciones 128N/129A/286R/298Q aumentan sustancialmente dicha actividad.

1.2.2 Efecto técnico ventajoso logrado por la presente invención

La siguiente tabla muestra información presentada en el capítulo descriptivo, particularmente para los polipéptidos modificados FVII que incluyen modificaciones del aminoácido 128N/129A/286R/298Q. Todos los polipéptidos que se reclaman en la nueva reivindicación 1 de la presente solicitud exhiben un aumento significativo del TF-dependiente en la actividad coagulante en comparación con la forma nativa VII. Como se muestra en el capítulo descriptivo, otras actividades o propiedades también pueden ser mejoradas.

Como se describe más adelante, la mutación Q286R aumenta significativamente la actividad coagulante y, la combinación con 128N/129A/298Q aumenta adicionalmente dicha actividad. La solicitud proporciona varios ejemplos de esto. Mutaciones adicionales, particularmente las que se describen en las reivindicaciones dependientes, no afectan este aumento, y en algunos casos lo estimulan. Ambos documentos D1 y D2, así como cualquier otro documento del estado de la técnica, mencionan que la mutación Q286 es deletéreo; ninguno menciona que Q286R aumente la actividad ni un polipéptido modificado con la mutación T128N/P129/Q286R/M298Q ni que tal polipéptido tenga una actividad significativamente aumentada (3079%) y también un tiempo de vida media y una actividad *in-vivo* aumentada.

Adicionalmente, los datos de la solicitud muestran que el sitio de glicosilación introducido por 128N/129A no altera significativamente la actividad, y aumenta la vida media. Los polipéptidos reivindicados incluyen aquellos que en los resultados *in vivo* (tabla 20 del capítulo descriptivo) mostraron una actividad aumentada que se refleja en menor sangrado y/u otros parámetros.

| SEQ ID NO: | Mutations con respect a SEQ ID NO:3                 | Kcat/Km % WT (en un ensayo TF-dependiente) |
|------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| 280        | T128N/P129A/Q286R/M298Q                             | 3079                                       |
| 287        | T128N/P129A/S222A/H257A/Q286R/M298Q                 | 414                                        |
| 288        | T128N/P129A/Q286R/M298Q/H3737F                      | 354                                        |
| 356        | T128N/P129A/Q286R/M298Q/Q366N                       | 377                                        |
| 358        | {Gla swap<br>FIX/K43I}/T128N/P129A/Q286R/M298Q/Q366 | 669                                        |

COLOMBIA

| SEQ ID NO: | Mutations con respect a SEQ ID NO:3 | Kcat/Km % WT (en un ensayo TF-dependiente) |
|------------|-------------------------------------|--------------------------------------------|
|            | N                                   |                                            |
| 364        | T128N/P129A/Q286R/M98Q/Q366N/H373F  | 2331                                       |
| 369        | T128N/P129A/T239V/Q286R/M298Q/H373F | 627                                        |
| 370        | T128N/P129A/T239I/Q286R/M298Q       | 1128                                       |
| 371        | T128N/P129A/T239I/Q286R/M298Q/H373F | 1647                                       |

Los datos tomados de la solicitud (y presentados en la tabla anterior con respecto a los mutantes muestran secuencias establecidas en la reivindicación 1) muestran claramente que las mutaciones 128N/129A/286R/298Q aumentan de manera consistente y reproducible la actividad catalítica. La solicitud presenta 30 ejemplos trabajados de los polipéptidos FVII que incluyen las modificaciones 128N/129A/286R/298Q que se describen en el presente capítulo reivindicatorio.

A continuación se muestran datos tomados de la tabla 15 que muestran actividad de los polipéptidos FVII que incluyen modificaciones 128N/129A/286R/298Q:

| Ensayo TF-dependiente                                       |                                                         |                                                                     |          |     |                                              |    |
|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|----------|-----|----------------------------------------------|----|
| Mutación (numeración FVII maduro)                           | Mutación (numeración quimotripsina)                     | k <sub>cat</sub> /K <sub>M</sub> (M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> ) | SD       | %CV | k <sub>cat</sub> /K <sub>M</sub> (% en peso) | n  |
| <u>T128N/P129A/Q286R/M298Q</u>                              | T[128]N/P[129]A/Q143R/ M156Q                            | 1.86E+08                                                            | 2.64E+07 | 14% | 497%                                         | 6  |
| <u>T128N/P129A/Q286R/M298Q</u> †                            | T[128]N/P[129]A/Q143R/ M156Q †                          | 1.50E+08                                                            | 4.16E+07 | 28% | 398%                                         | 4  |
| Gla swap FIX / <u>T128N/P129A/Q286R/M298Q</u>               | Gla swap FIX /T[128]N/P[129]A/Q143R/ M156Q              | 2.11E+08                                                            | 4.41E+07 | 21% | 562%                                         | 3  |
| Gla swap FIX / <u>T128N/P129A/Q286R/M298Q</u> †             | Gla swap FIX /T[128]N/P[129]A/Q143R/ M156Q †            | 1.99E+08                                                            | 6.79E+07 | 34% | 529%                                         | 5  |
| {Gla swap FIX/K43I}/ <u>T128N/P129A/Q286R/M298Q</u> †       | {Gla swap FIX/K[43]I}/T128N/P129A/Q143R/ M156Q †        | 2.71E+08                                                            | 6.41E+07 | 24% | 720%                                         | 5  |
| <u>T128N/P129A/S222A/H1257A/Q286R/M298Q</u>                 | T[128]N/P[129]A/S82A/H117A/Q143R/M156Q                  | 1.55E+08                                                            | 5.77E+07 | 37% | 414%                                         | 9  |
| <u>T128N/P129A/S222A/H1257A/Q286R/M298Q</u> †               | T[128]N/P[129]A/S82A/H117A/Q143R/M156Q †                | 1.73E+08                                                            | 1.41E+07 | 8%  | 461%                                         | 2  |
| <u>T128N/P129A/Q286R/M298Q/Q366N</u> †                      | T[129]N/P[129]A/Q143R/M156Q/Q217N †                     | 1.42E+08                                                            | 4.17E+07 | 29% | 377%                                         | 3  |
| {Gla swap FIX/K43I}/ <u>T128N/P129A/Q286R/M298Q/Q366N</u> † | {Gla swap FIX/K43I}/T[128]N/P[129]A/Q143R/M156Q/Q217N † | 2.52E+08                                                            | 1.36E+07 | 5%  | 669%                                         | 2  |
| <u>T128N/P129A/Q286R/M298Q/H373F</u>                        | T[128]N/P[129]A/Q143R/M156Q/H224F                       | 1.33E+08                                                            | 4.77E+07 | 36% | 354%                                         | 17 |
| <u>T128N/P129A/T239V/Q286R/M298Q</u> †                      | T[128]N/P[129]A/T99V/Q143R/M156Q †                      | 1.04E+08                                                            | 2.43E+07 | 23% | 276%                                         | 4  |

COLOMBIA

| Ensayo TF-dependiente                                                             |                                                                          |                                                     |          |     |                                 |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------|-----|---------------------------------|----|
| Mutación<br>(numeración FVII<br>maduro)                                           | Mutación<br>(numeración<br>quimotripsina)                                | $k_{cat}/K_M$<br>(M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> ) | SD       | %CV | $k_{cat}/K_M$<br>(% cn<br>peso) | n  |
| <u>T128N/P129A/S222A/</u><br><u>T239V/H257A/</u><br><u>Q286R/M298Q</u> †          | T[128]N/P[129]A/<br>S82A/T99V/H117<br>A/Q143R/M156Q<br>†                 | 1.21E+08                                            | 5.58E+06 | 5%  | 323%                            | 3  |
| <u>T128N/P129A/T239V/</u><br><u>Q286R/M298Q/H373F</u><br>†                        | T[128]N/P[129]A/<br>T99V/Q143R/M1<br>56Q/H224F †                         | 2.36E+08                                            | 2.77E+07 | 12% | 627%                            | 3  |
| <u>T128N/P129A/T239I/</u><br><u>Q286R/M298Q</u> †                                 | T[128]N/P[129]A/<br>T99I/Q143R/M15<br>6Q †                               | 8.17E+07                                            | 8.17E+06 | 10% | 217%                            | 3  |
| <u>T128N/P129A/T239I/</u><br><u>Q286R/M298Q/</u><br><u>H237I</u> †                | T[128]N/P[129]A/<br>T99I/Q143R/M15<br>6Q/H224F †                         | 1.30E+08                                            | 2.51E+07 | 19% | 345%                            | 5  |
| <u>T128N/P129A/A175S/</u><br><u>Q286R/M298Q</u>                                   | T[128]N/P[129]A/<br>A39S/Q143R/M15<br>6Q                                 | 7.21E+07                                            | 1.14E+07 | 16% | 192%                            | 3  |
| <u>A122N/G124S/A175S/</u><br><u>Q286R/M298Q</u>                                   | A[122]N/G[124]S/<br>A39S/Q143R/M15<br>6Q                                 | 7.43E+07                                            | 1.10E+07 | 15% | 198%                            | 3  |
| <u>T128N/P129A/A175S/</u><br><u>S222A/H257A/Q286R</u><br><u>/</u><br><u>M298Q</u> | T[128]N/P[129]A/<br>A39S/S82A/H117<br>A/Q143R/M156Q                      | 6.89E+07                                            | 3.36E+06 | 5%  | 184%                            | 3  |
| <u>T128N/P129A/A175S/</u><br><u>Q286R/M298Q/H373F</u>                             | T[128]N/P[129]A/<br>A39S/Q143R/M15<br>6Q/H224F                           | 5.72E+07                                            | 3.36E+06 | 6%  | 153%                            | 3  |
| <u>T128N/P129A/Q286R</u><br><u>/M298Q/Q366N/H373</u><br><u>I</u> †                | T[128]N/P[129]A/<br>Q143R/M156Q/Q<br>217N/H224F †                        | 1.33E+08                                            | 1.81E+07 | 14% | 355%                            | 2  |
| TF-independent assay                                                              |                                                                          |                                                     |          |     |                                 |    |
| Mutation<br>(mature FVII<br>numbering)                                            | Mutation<br>(Chymotrypsin<br>numbering)                                  | $k_{cat}/K_M$<br>(M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> ) | SD       | %CV | $k_{cat}/K_M$<br>(% WT)         | n  |
| <u>T128N/P129A/Q286R</u><br><u>/ M298Q</u>                                        | T[128]N/P[129]A/<br>Q143R/ M156Q                                         | 81.6                                                | 13.4     | 16% | 736%                            | 4  |
| <u>T128N/P129A/Q286R</u><br><u>/ M298Q</u> †                                      | T[128]N/P[129]A/<br>Q143R/ M156Q †                                       | 212.5                                               | 135.4    | 64% | 3079%                           | 10 |
| Gla swap FIX<br><u>/T128N/P129A/Q286</u><br><u>R/ M298Q</u>                       | Gla swap FIX<br>/T[128]N/P[129]A<br>/Q143R/ M156Q                        | 83.8                                                | 35.3     | 42% | 756%                            | 6  |
| Gla swap FIX<br><u>/T128N/P129A/Q286</u><br><u>R/ M298Q</u> †                     | Gla swap FIX<br>/T[128]N/P[129]A<br>/Q143R/ M156Q †                      | 751.9                                               | 305.3    | 41% | 10895%                          | 6  |
| {Gla swap FIX/K43I}<br><u>/T128N/P129A/Q286</u><br><u>R/M298Q</u> †               | {Gla swap<br>FIX/K[43]I} /<br>T[128]N/P[129]A/<br>Q143R/M156Q †          | 389.4                                               | 34.3     | 9%  | 5642%                           | 2  |
| <u>T128N/P129A/S222A/</u><br><u>H257A/Q286R/M298</u><br><u>Q</u>                  | T[128]N/P[129]A/<br>S82A/H117A/Q14<br>3R/M156Q                           | 24.8                                                | 17.2     | 69% | 224%                            | 4  |
| <u>T128N/P129A/S222A/</u><br><u>H257A/Q286R/M298</u><br><u>Q</u> †                | T[128]N/P[129]A/<br>S82A/H117A/Q14<br>3R/M156Q †                         | 82.6                                                | 40.2     | 49% | 1196%                           | 3  |
| <u>T129N/P129A/Q286R/</u><br><u>M298Q/Q366N</u> †                                 | T[129]N/P[129]A/<br>Q143R/M156Q/Q<br>217N †                              | 64.6                                                | 28.7     | 44% | 936%                            | 4  |
| {Gla swap FIX/K43I}<br><u>/T128N/P129A/Q286</u><br><u>R/M298Q/Q366N</u> †         | {Gla swap<br>FIX/K[43]I}<br>/T[128]N/P[129]A<br>/Q143R/M156Q/<br>Q217N † | 218.5                                               | 137.8    | 63% | 3166%                           | 3  |
| <u>T128N/P129A/Q286R</u>                                                          | T[128]N/P[129]A/                                                         | 30.7                                                | 8.9      | 29% | 277%                            | 4  |

COLOMBIA

| Ensayo TF-dependiente                       |                                             |                                                     |       |     |                                 |   |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------|-----|---------------------------------|---|
| Mutación<br>(numeración FVII<br>maduro)     | Mutación<br>(numeración<br>quimotripsina)   | $k_{cat}/K_M$<br>(M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> ) | SD    | %CV | $k_{cat}/K_M$<br>(% en<br>peso) | n |
| /M298Q/H373F †                              | Q143R/M156Q/H1224F †                        |                                                     |       |     |                                 |   |
| T128N/P129A/M298Q/H373F                     | T[128]N/P[129]A/M156Q/H224F                 | 91.6                                                | 48.0  | 52% | 1327%                           | 3 |
| T128N/P129A/T239V/Q286R/M298Q †             | T[128]N/P[129]A/T99V/Q143R/M156Q †          | 229.7                                               | 134.1 | 58% | 3329%                           | 5 |
| T128N/P129A/S222A/I1239V/I1257A/Q286R/M298Q | T[128]N/P[129]A/S82A/T99V/H117A/Q143R/M156Q | 179.0                                               | 80.5  | 45% | 2593%                           | 5 |
| T128N/P129A/T239I/Q286R/M298Q               | T[128]N/P[129]A/T99I/Q143R/M156Q            | 77.8                                                | 40.3  | 52% | 1128%                           | 5 |
| T128N/P129A/T239I/Q286R/M298Q/H373F †       | T[128]N/P[129]A/T99I/Q143R/M156Q/H224F †    | 113.3                                               | 43.7  | 39% | 1642%                           | 5 |
| T128N/P129A/A175S/S222A/I1257A/Q286R/M298Q  | T[128]N/P[129]A/A39S/S82A/H117A/Q143R/M156Q | 20.3                                                | 3.8   | 19% | 183%                            | 2 |
| T128N/P129A/Q286R/M298Q/Q366N/H373F †       | T[128]N/P[129]A/Q143R/M156Q/Q217N/H224F †   | 160.9                                               | 43.3  | 27% | 2331%                           | 4 |

† producida en células CHOx  
§ producida en clon 52-5F7 línea celular estable CHOx

Estos datos muestran que los polipéptidos que contienen mutaciones 128N/129A/286R/298Q exhiben un aumento bastante alto (en miles de veces) en la actividad.

Los datos *in-vivo* muestran que los polipéptidos con las mutaciones en 128 y 129 exhiben otras propiedades ventajosas que incluyen una mayor duración de la actividad. **Las modificaciones del aminoácido 128 y 129 aumenta también actividad de un polipéptido que contiene modificaciones 286 y 298** (ver por ejemplo la tabla 24 que proporciona resultados *in vivo*). Estos datos muestran que los polipéptidos que contienen mutaciones adicionales a 286R/298Q presentan actividad aumentada. La adición de mutaciones en 128 y 129 no tiene un impacto en la actividad. Los resultados *in vivo* muestran que los polipéptidos con las mutaciones 128 y 129 presentan otras ventajas en sus propiedades, las cuales incluyen una más larga duración de la actividad. Se presenta a continuación porciones ejemplo tomados de la tabla 24 del capítulo descriptivo:

| Mutación<br>(numeración FVII<br>maduro) | %<br>recuperación<br>(in vivo) | AUC*Actividad/Dosis (TF-<br>Dependiente) | Mejora en la<br>actividad<br>Exposición<br>sobre Novo7<br>(TF-<br>dependiente) | AUC*Actividad/Dosis (TF-<br>Dependiente) | Mejora en la<br>actividad<br>Exposición<br>sobre Novo7<br>(TF-<br>dependiente) |
|-----------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| NovoSeven® FVIIa                        | 60%                            | 2.95E+10                                 | 1.0                                                                            | 7.26E+03                                 | 1.0                                                                            |
| WT                                      | 46%                            | 4.71E+10                                 | 1.4                                                                            | 1.22E+04                                 | 1.5                                                                            |
| T[128]N/P[129]A/<br>Q286R/M298Q         | 66%                            | 1.55E+11                                 | 5.3                                                                            | 2.20E+05                                 | 30.3                                                                           |
| T[128]N/P[129]A/<br>Q286R/M298Q         | 62%                            | 4.21E+11                                 | 14.4                                                                           | 1.84E+05                                 | 25.4                                                                           |
| Q286R/M298Q                             | 51%                            | 1.08E+11                                 | 3.2                                                                            | 1.03E+05                                 | 11.2                                                                           |

La combinación de la actividad aumentada de la molécula FVII que contiene Q286R/M298Q y el aumento en la duración de la actividad (AUC) para las moléculas con mutaciones adicionales en T128N/P129A, puede resultar en aproximadamente 30 minutos más de exposición al polipéptido FVII comparado con, por ejemplo, una forma FVII nativa.

Estos datos muestran que, en contraste con las enseñanzas descritas en el documento D1 que indican 286R es deletéreo, la mutación 286R, particularmente en combinación con 298Q, y 128N/129A aumentan la actividad de FVII considerablemente. Ninguno de los documentos del estado de la técnica describe o sugiere tales resultados. Los polipéptidos FVII que comprenden 286R/298Q son mucho más activos que polipéptidos que no comprenden estas mutaciones. Los polipéptidos que comprenden estas mutaciones en combinación con 129N/128A también son mucho más activos y además presentan una mayor duración de la actividad, lo que aumenta la exposición a FVII.

**1.2.3 El efecto técnico ventajoso logrado por la presente invención no es mencionado ni sugerido por la combinación de los documentos D1 y D2**

La presente solicitud muestra que la mutación 286R, sola o en combinación con otras mutaciones, que incluye 128N/129A/298Q contiene propiedades que no son mencionadas o sugeridas por el estado de la técnica. El documento d1 únicamente describe un polipéptido FVII/FX que incluye el reemplazo como parte de un bucle FX, y, de esta forma, incluye 286R en combinación con más de una docena de mutaciones, que incluyen el bucle FX y la mutación M298K. Dicho documento no menciona o sugiere alguna modificación en 128 o 129 y específicamente menciona que la mutación 286R es una mutación deletérea; esto no sugiere M298Q, ya que el propósito en el bucle era evaluar los efectos de la mutación M298K. La otra referencia, el documento D2, no se refiere a 286R o a alguna mutación en las posiciones 128 y 129. La única mutación en 286 preparada es Q286A. Q286A no proporciona alguna propiedad ventajosa y de hecho, el documento D2 indica que puede disminuir la actividad de los polipéptidos FVII. De esta forma, la persona del oficio normalmente versada en la técnica esperaría un polipéptido con una mutación en Q286 que presenta una actividad reducida.

La presente solicitud menciona que un polipéptido modificado FVII con reemplazos de aminoácido 128N/129A/286R/298Q exhiben un aumento sustancial en la actividad coagulante. Adicionalmente, la reivindicación 1 indica una secuencia de identificación específica y mutaciones particulares. Todos los polipéptidos descritos presentan actividad mejorada y todos incluyen 128N/129A/286R/298Q. Ninguna de las referencias citadas menciona o sugieren alguna modificación en 128N y 129A, y adicionalmente, las referencias citadas describen que un polipéptido que comprende una mutación en 286 presenta actividad reducida.

Como se discutió anteriormente, un polipéptido de FVII que contiene mutaciones **128N/129A/286R/298Q** presentan una actividad catalítica TF-independiente que es

aproximadamente **3 veces mayor** que la actividad catalítica exhibida por la forma FVII nativa, y puede exhibir actividad catalítica para FX en presencia de TF (actividad catalítica TF-dependiente) que es aproximadamente **5 veces mayor** que la actividad catalítica exhibida por la forma FVII nativa (ver tablas 14 y 15 del capítulo descriptivo reproducidas parcialmente en el numeral 1.2.2 del presente memorial; polipéptidos con mutaciones 128N/129A/286R/298Q y combinaciones con otras mutaciones están en negrilla).

El polipéptido de SEQ ID NO: 280 con mutaciones T128N/P129A/Q286R/M298Q presenta un **3079%** de mayor actividad evaluado según comparación  $K_{cat}/K_m$  con la forma FVII nativa en un ensayo TF-dependiente (ver tabla 15). Ninguno de los documentos D1 o D2, solo o en combinación, sugiere esta combinación de mutaciones, ni que la mutación Q286R puede aumentar la actividad. El documento D1 establece que esta es deletérea, el documento D2 describe que 286<sup>a</sup> no es una mutación deseable, y ninguna anterioridad lo combinan con 128N/129A/298Q. Por lo tanto, es claro para una persona del oficio normalmente versada en la técnica, el paso inventivo que significó el desarrollo de los polipéptidos reclamados.

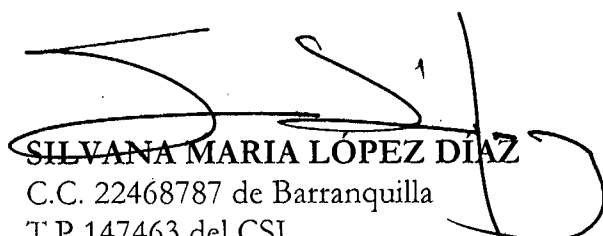
Considerando los anteriores argumentos, se demuestra que el nuevo capítulo reivindicatorio 1) debe ser aceptado para evaluación en la solicitud divisional según los lineamientos del artículo 36 de la Decisión 486/00, y ii) cumple a cabalidad con los requisitos de patentabilidad según los artículos 14, 16, 18 y 30 de la Decisión 486/00.

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. 78605 del 19 de diciembre de 2014 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. 22468787 de Barranquilla  
T.P 147463 del CSJ  
[notificaciones@clarkemodet.com.co](mailto:notificaciones@clarkemodet.com.co)

12

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 | Número telefónico |
| <a href="mailto:notificaciones@clarkemodet.com.co">notificaciones@clarkemodet.com.co</a> | 6350824 | 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. 14-001-075

Aparece \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Debe ser \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Modificación:

☐

Presentación Solicitud Divisional.

☒

Modificación al capítulo descriptivo.

Presento junto con este memorial, nuevo capítulo reivindicatorio que consta de 6 reivindicaciones y reemplaza completamente al anteriormente presentado originalmente

☐

Modificación al capítulo Reivindicatorio

☐

Modificación al resumen.

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 LOPEZ DÍAZ  
C.C. 22.468.787 de Barranquilla  
T.P 147463 del CSJ  
[notificaciones@clarkemodet.com.co](mailto:notificaciones@clarkemodet.com.co)

## SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio  
SUPERINTENDENCIA

## RECIBO DE CAJA

No. 15 - 008898

Bogotá D.C., Enero 22 de 2015 - 16:30:29

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

## \*\*\* Soporte del Pago \*\*\*

| TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PAGO | VR PAGO       |
|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|---------------|
| CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 210405215 | 22/01/2015 | 37.103.000.00 |

## \*\*\* 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. 14-001075- -00004-0000

Fecha: 2015-01-29 15:15:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII  
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 16

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

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

Enero 22 de 2015 - 16:30:48

14

P-4057

## **REIVINDICACIONES**

1. Un polipéptido del factor VII (FVII) modificado, que comprende modificaciones en un polipéptido FVII, donde:  
el polipéptido no modificado consiste de la secuencia de aminoácidos establecida en cualquiera de las SEQ ID NOS:1-3;  
el polipéptido modificado tiene 4 reemplazos de aminoácidos comparado con el polipéptido no modificado;  
las modificaciones son reemplazos del aminoácido y consisten de los reemplazos en las posiciones correspondientes a T128, T129, Q286 y M298 en la SEQ ID NOS:3;  
las posiciones correspondientes se determinan por alineamiento con el polipéptido de la SEQ ID NO:3, que establecen la secuencia de la forma madura de FVII;  
la modificación en la posición 128 es un reemplazo del aminoácido con una asparagina (N), la modificación en la posición 129 es un reemplazo del aminoácido con una alanina (A), la modificación en la posición 286 es un reemplazo del aminoácido con una arginina (Arg, R); la modificación en la posición 298 es un reemplazo del aminoácido con una glutamina (Gln, Q);  
el polipéptido FVII modificado, cuando está activado, presenta actividad coagulante aumentada en comparación con un polipéptido FVII no modificado que no tiene las modificaciones en las posiciones 128, 129, 286 y 298; y  
el polipéptido modificado comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 280.
2. El polipéptido FVII modificado de la reivindicación 1, donde la secuencia de aminoácido del polipéptido no modificado consiste de la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO:3, y la secuencia de aminoácido del polipéptido modificado consiste de la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO:280.
3. El polipéptido FVII modificado de la reivindicación 2 que es un polipéptido del Factor VII (FVIIa) activado con dos cadenas
4. El polipéptido del factor VII (FVII) modificado de la reivindicación 1, que

comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO:280.

5. El polipéptido FVII modificado de la reivindicación 2 que es un polipéptido del Factor VII (FVIIa) activado de dos cadenas, en donde la secuencia de aminoácidos consiste de la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:280 escindido entre la arginina de la posición 152 y la isoleucina de la posición 153.
6. Una composición farmacéutica, que comprende una concentración o una cantidad efectiva terapéuticamente de un polipéptido FVII modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en un vehículo aceptable farmacéuticamente.