



No. 09-111636- -00010-0000

Fecha: 2013-08-30 14:34:14
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 523 RESPUESTADep. 2020 DIR.NUEVASOR
Eve: 379 FASENACIONALII
Folios: 13**Clarke, Modet & C^o**

COLOMBIA

1

P-2326

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.Re: Expediente No. **09-111636**
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 **CATALYST BIOSCIENCES, INC.**, domiciliado en California, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 6804 notificado por fijación en lista el 23 de abril de 2013, cuyo término fue prorrogado mediante escrito radicado el 02 de julio de 2013, me permito manifestar:

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 memorial un nuevo capítulo reivindicatorio el cual comprende 1 a 33 reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo anterior.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de patentabilidad, claridad, unidad, novedad y nivel inventivo planteadas por el examinador en su concepto técnico.

No se incluye un recibo de tasas porque el nuevo capítulo tiene menos reivindicaciones que el presentado originalmente.

2. Excepciones a la patentabilidad

El solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio, con el cual se consideran subsanadas las objeciones presentadas por el examinador a la patentabilidad del mismo.

3. Reivindicaciones de uso

El solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio, con el cual se consideran subsanadas las objeciones presentadas por el examinador a la patentabilidad del mismo.

P-2326

1

4. Claridad de la solicitud

El examinador objeta el título de la solicitud, argumentando que el mismo no describe de manera adecuada el objeto de la solicitud. Con el fin de subsanar esta objeción, el solicitante propone el siguiente título: "POLIPÉPTIDOS DEL FACTOR VII MODIFICADOS".

El solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio, con el cual se consideran subsanadas las objeciones presentadas por el examinador a la claridad del mismo. El solicitante quisiera anotar además que las reivindicaciones 12 y 30 a 49, nuevas reivindicaciones 1 y 11 a 24, han sido restringidas a modificaciones muy específicas, por lo que describir las propiedades otorgadas al polipéptido modificado por dichas sustituciones no extiende el alcance de la invención más allá de la materia reclamada ya que dichas propiedades son inherentes a las modificaciones descritas. La descripción suministra amplia información relacionada con estas modificaciones y las propiedades que se obtienen de las mismas, por lo que el experto con habilidad en la materia entenderá que las propiedades obtenidas con cada modificación se mantienen aún después de realizar múltiples modificaciones.

Los ejemplos funcionales de la solicitud demuestran que la modificación de aminoácidos seleccionadas de entre D196L, D196I, K197E, K197D, K197L, K197M, K197I, K197V, K197Y, K197F, K197W, K199D y K199E incrementan la resistencia del FVII al TFPI o incrementan la actividad dependiente del factor de tejido del FVII y que estas, a su vez, incrementan la actividad coagulante dependiente del TF. Más aún, la solicitud suministra información que demuestra que el polipéptido FVII modificado que incluye modificaciones seleccionadas de D196L, D196I, K197E, K197D, K197L, K197M, K197I, K197V, K197Y, K197F, K197W, K199D y K199E, **en combinación con otras modificaciones**, tal como las modificaciones reclamadas en las reivindicaciones 17 – 20, nuevas reivindicaciones 4 – 7, exhiben actividad incrementada y/o resistencia incrementada al TFPI. La descripción también demuestra que estas modificaciones hacen que el polipéptido FVII modificado exhiba actividad dependiente del tejido mejorada.

En vista de lo anterior, el solicitante también quisiera pedir que se reconsiderara la objeción a las reivindicaciones 12-14, 17-20, 28 y 33-35, nuevas reivindicaciones 1-9 y 14-16, ya que estas dependen de la reivindicación 1 y la descripción proporciona amplia información sustentando la actividad de las modificaciones reclamadas en dicha reivindicación. Lo anterior también demuestra que la descripción sustenta adecuadamente el capítulo reivindicatorio.

La objeción presentada por el examinador a la reivindicación 38, nueva

reivindicación 17, carece de sentido y que no está teniendo en cuenta lo que se reclama en la reivindicación de la cal depende la reivindicación en cuestión. De hecho, la nueva reivindicación 17 depende de la reivindicación 1 en donde se menciona un polipéptido FVII sin modificar, a manera comparativa. La reivindicación 7 lo que hace es establecer la naturaleza del polipéptido sin modificar, para que el experto con habilidad en la materia pueda apreciar cual fue el parámetro de comparación.

En cuanto a la reivindicación 57, nueva reivindicación 25, la misma ha sido corregida para incluir las secuencias de nucleótidos, SEQ ID NOS: 108 y 109, las cuales codifican los precursores de FVII, las SEQ ID NOS: 1 Y 2. La SEQ ID NO: 3 es la secuencia de aminoácidos del polipéptido activado. La persona con habilidad en la materia podrá reemplazar fácilmente un codón en las SEQ ID NOS: 108 o 109 para insertar el aminoácido de reemplazo de las reivindicaciones 1 – 24.

5. Falta de Unidad de invención

El solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio, con el cual se consideran subsanadas las objeciones presentadas por el examinador a la unidad del mismo. El solicitante considera que los polipéptidos reclamados en el capítulo reivindicatorio adjunto poseen unidad de invención ya que los polipéptidos reclamados comparten características funcionales y estructurales comunes. Por otro lado, como se demostrará a continuación, el estado del arte no afecta ni la novedad ni la altura inventiva de la presente solicitud.

Adicionalmente los polipéptidos reclamados son todos mutantes FVII que solo deben diferenciarse por uno o dos aminoácidos. Adicionalmente, como se establece en el ejemplo 1 de la descripción, los mutantes reclamados comparten características funcionales comunes por virtud de cambios en su estructura. Las mutaciones fueron diseñadas para tener ya sea a) contactos electrostáticos complementarios reemplazados entre FVII y TFPI-1 con contactos carga-carga repulsivos y/o b) niegan los contactos electrostáticos positivos reemplazando los residuos cargados sobre el FVII con un residuo neutral y/o c) causar impedimento estérico reemplazando un residuo que contiene una pequeña cadena lateral con residuos que contienen cadenas laterales más largas. Por lo tanto, los polipéptidos comparten homología de secuencia de aminoácidos significativa y también han sido modificados para tener cambios estructurales similares para lograr la resistencia incrementada al TFPI.

6. Falta de Novedad

El examinador objeta la novedad de las reivindicaciones 1 – 8 a la luz de la anterioridad D1. Puesto que estas reivindicaciones han sido eliminadas del nuevo capítulo adjunto, Se considera subsanada esta objeción.

7. Falta de Nivel Inventivo

El examinador objeta el nivel inventivo de la solicitud a la luz de las enseñanzas de las anterioridades D1 y D2, argumentando que las diferencias existente entre la solicitud y el estado del arte no parecen proporcionar efectos sorprendentes o inesperados. Al respecto, el solicitante quisiera hacer los siguientes comentarios:

En primer lugar, la anterioridad D1 describe polipéptidos FVII modificados que incluyen modificaciones a los aminoácidos que reducen la activación del FVII, como se enseña en la columna 2, líneas 52-64. Para reducir la activación, D1 enseña modificar los aminoácidos a cuatro aminoácidos del sitio de rompimiento (los aminoácidos P4 a P4'), los cuales **corresponden a los aminoácidos 149-153**. Por lo tanto, la anterioridad D1 enseña polipéptidos FVII modificados **que exhiben actividad reducida**. D1 no enseña ni sugiere modificaciones en las posiciones 196, 197 o 199, las cuales están a más de 40 aminoácidos de distancia del sitio de rompimiento, incluyendo modificaciones que resultarían en un polipéptido del factor VII **con actividad incrementada y/o con resistencia mejorada a los inhibidores**, particularmente el TFPI. Puesto que las nuevas reivindicaciones adjuntas enseñan reemplazos de aminoácidos en las posiciones 196, 191 o 199 que no se enseñan o sugieren en D1, y que tienen propiedades particulares que tampoco son enseñadas o sugeridas por D1.

Por su parte, la anterioridad D2 enseña modificar el FVII introduciendo y/o removiendo aminoácidos que incluyen un grupo de unión por una unidad no polipetida. D2 enseña que se pueden introducir y/o remover grupos de unión para optimizar la conjugación de las unidades que no son polipéptidos. D2 enseña que aminoácidos que incluyen un grupo de unión incluyen lisina, cisteína, ácido aspártico y ácido glutámico. D2 también enseña introducir un sitio de glicosilación que no ocurre naturalmente en vivo en el FVII, o remover un sitio de glicosilación, al sustituir uno o mas aminoácidos, como se describe en D2, pagina 10, párrafo [0081].

D2 enseña cientos de modificaciones de aminoácidos de FVII introduciendo y/o removiendo aminoácidos seleccionados de lisina, cisteína, ácido aspártico o ácido glutámico en las posiciones D33, D46, D48, E77, E82, D86, D87, E94, E99, D104, E116, D123, E132, E142, E163, D196, E210, D212, E215, D217, D219, E220, D256, E265, E270, D289, E296, D309, D319, E325, D334, D338, D343,

E385 y E394 en donde uno o más residuos de ácido aspártico y/o ácido glutámico es sustituido con otros aminoácidos, según se describe en D2, página 11, párrafo [0111].

D2 también enseña, por ejemplo, el reemplazo del residuo de lisina seleccionando de entre las posiciones K18, K32, K38, K62, K85, K109, K137, K143, K148, K157, K161, K197, K199, K316, K337, K341 y K389 con aminoácidos seleccionados de entre Arg, Gln, Asn y His para reducir el número de residuos disponibles para conjugación. No existe sugerencia o enseñanzas de que estas mutaciones tengan un efecto sobre la actividad. D2 enseña modificar estas posiciones con el fin de reducir la conjugación de las unidades que no son polipéptidos, como se menciona en D2, página 8, párrafo [0085].

Las únicas mutaciones específicas en las posiciones 196, 197 y 199 son las siguientes modificaciones que introducen un sitio de glicosilación 1) D196N (en combinación con I198S/T); 2) K197N (en combinación con F195N); 3) K199N (en combinación con W201S/T); 4) K197N/K199S; y 5) K197N/K199T, como se puede apreciar en la página 12, párrafo [0129] y en la página 13, párrafo [0135] y en la reivindicación 47. D2 enseña que cada una de estas mutaciones crea un sitio de N-glicosilación para unirse a una azúcar. D2 enseña en la página 8, párrafo [0085] modificar estas posiciones para reducir la conjugación de unidades que no son polipéptidos. D2 no enseña ni sugiere que alguna de estas modificaciones incremente la actividad o la resistencia a los inhibidores; los residuos seleccionados son solo para agregar sitios de glicosilación. Por lo tanto, la selección de los residuos de la presente solicitud no es sugerida ya que los mismos **no resultan** en la creación de un sitio de glicosilación.

Así, aunque la anterioridad D2 incluye modificaciones de los aminoácidos en las posiciones 196, 197 y 199, entre las modificaciones descritas en D2 no se enseña ni sugiere el reemplazo de aminoácidos seleccionados de D196L, D196I, K197E, K197D, K197L, K197M, K197I, K197V, K197Y, K197F, K197W, K199D y K199E porque ninguna de estas sustituciones genera un sitio de glicosilación. Además, la anterioridad D2 no enseña ni sugiere que los reemplazos de aminoácidos en las posiciones seleccionadas dentro de las posiciones 196, 197 y 199 (o en cualquier posición) incremente la actividad dependiente de TF.

D2 describe modificaciones de aminoácidos que alteran el lugar al cual se unen unidades que no son polipéptidos. D2 no enseña ni sugiere una modificación de aminoácidos que incremente la actividad y/o incremente la resistencia a los inhibidores. D2 tampoco enseña o sugiere que la modificación de los aminoácidos incremente la actividad y/o la resistencia a los inhibidores.

En vista de lo anterior, se puede concluir que ni D1 ni D2, por separado o

combinados, enseñan o sugieren un polipéptido FVII modificado que exhibe actividad coagulante mejorada e incluye modificaciones seleccionadas de D196L, D196I, K197E, K197D, K197L, K197M, K197I, K197V, K197Y, K197F, K197W, K199D y K199E ni mucho menos la combinación de los mutantes de las reivindicaciones dependientes. D1 se dirige a mutaciones que **disminuyen** la actividad coagulante en los polipéptidos, por lo que las enseñanzas son completamente contrarias al objeto de la presente solicitud. Además, D1 enseña modificar los aminoácidos en las posiciones 149-153 y no enseña ni sugiere modificar los aminoácidos en las posiciones 196, 197 o 199.

D2 no corrige esta deficiencia. D2 enseña modificar el FVII para reducir la conjugación de unidades que no son polipéptidos y/o introducir un sitio de glicosilación para unirse a unidades de azúcar. Las únicas mutaciones enseñadas en los sitios 196, 197 y 199 se hacen para **introducir los sitios de glicosilación**. D2 no enseña modificaciones que incrementen la actividad dependiente de TF o una modificación seleccionada de D196L, D196I, K197E, K197D, K197L, K197M, K197I, K197V, K197Y, K197F, K197W, K199D y K199E. D2 no enseña que la conjugación alterada de una unidad que no es un péptido o el enlace a un azúcar incremente la actividad.

En vista de lo anterior, la combinación de D1 y D2 no enseña ninguna modificación particular en estos o en otros lugares que incremente la actividad catalítica o la resistencia a los inhibidores, particularmente el TFPI. Por lo tanto, las presentes reivindicaciones recitan una selección de mutaciones que confieren propiedades particulares y logran resultados que no se enseñan ni sugieren en D1 y/o D2.

Más aún, la combinación de las referencias citadas no enseña ni sugiere los resultados, descritos en la descripción, de que un polipéptido FVII que incluye una modificación seleccionada de D196L, D196I, K197E, K197D, K197L, K197M, K197I, K197V, K197Y, K197F, K197W, K199D y K199E exhibe actividad coagulante mejorada y/o resistencia mejorada a los inhibidores. Estos resultados se muestran en la descripción.

El examinador objeta además la altura inventiva de las reivindicaciones 12, 21 y 27 a la luz de las enseñanzas de D2 y D3. La reivindicación 21 ha sido cancelada, por lo que la objeción al respecto ha sido subsanada. En cuanto a la reivindicación 12, nueva reivindicación 1, y la reivindicación 27, nueva reivindicación, esta depende de la reivindicación 1 y enseña modificaciones adicionales.

La anterioridad D3 enseña variantes de FVII que tienen una modificación en uno o más de los aminoácidos en las posiciones 196, 237 y 341. En particular, D3

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

7

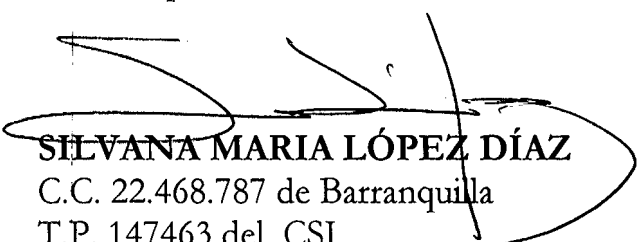
enseña que las modificaciones son seleccionadas de D196N, D196K, G237L, G237GXX, G237GXXX, G237GXXXX, K341Q y K341N en donde X es un aminoácido. D3 no describe modificaciones en las posiciones 197 o 199.

D3 tampoco enseña ninguna de las variantes FVII de la nueva reivindicación 1, ni las variantes descritas en las reivindicaciones que dependen de esta. D3 no enseña ni sugiere un polipéptido FVII con una modificación seleccionada de D196L, D196I, K197E, K197D, K197L, K197M, K197I, K197V, K197Y, K197F, K197W, K199D y K199E, ni que dichos reemplazos de aminoácidos resulten en un polipéptido FVII que, cuando se activa, exhibe resistencia aumentada al TFPI y/o actividad coagulante mejorada comparado con el polipéptido FVII sin modificar.

Es la presente solicitud la que describe la identificación de mutaciones que exhiben resistencia incrementada al TFPI y/o exhiben actividad coagulante aumentada por virtud de cambios en aminoácidos seleccionados por tener resistencia alterada a inhibidores particulares de FVII. En vista de lo anterior, es claro que las anterioridades D2 y D3 no contienen las enseñanzas suficientes y necesarias para que el experto con habilidad en la materia pueda modificar un polipéptido FVII con el fin de mejorar su actividad coagulante y/o mejorar su resistencia a los inhibidores, esencialmente porque ninguna de dichas anterioridades se relaciona, aunque sea de manera remota, con el problema resuelto en la presente solicitud.

En resumen, me permito decir que gracias a las modificaciones expuestas en el punto 1 de este memorial y los argumentos anteriormente mencionados, la presente solicitud cumple cabalmente con los requisitos de patentabilidad, claridad, unidad, novedad y nivel inventivo respecto los polipéptidos de FVII modificados expuestos en el capítulo reivindicatorio adjunto. Por lo tanto, solicito comedidamente a ese despacho se sirva reconocer estos requisitos y conceder el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio.

Señor Superintendente,



SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ

C.C. 22.468.787 de Barranquilla

T.P. 147463 del CSJ

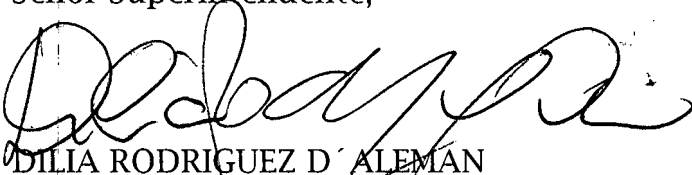
notificaciones@clarkemodet.com.co

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

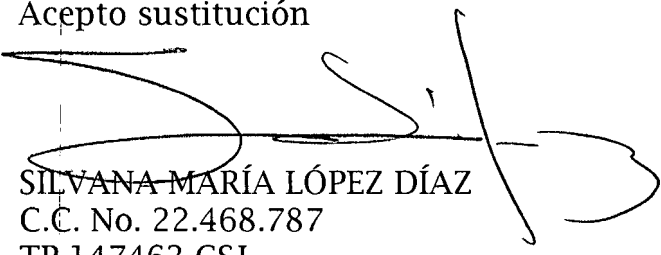
Yo, **DILIA RODRÍGUEZ D' ALEMAN**, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en Bogotá, Colombia, atentamente informo a usted que sustituyo el poder con que obro a la doctora **SILVANA MARÍA LÓPEZ DÍAZ**, domiciliada en Bogotá, identificada con la Cédula de Ciudadanía No. 22.468.787 y portadora de la tarjeta profesional No. 147.463 del CSJ, con las mismas facultades con que me fueron conferidas para este caso.

Señor Superintendente,



DILIA RODRIGUEZ D' ALEMAN
C.C. 41.654.882 de Bogotá
TP 20824 CSJ

Acepto sustitución



SILVANA MARÍA LÓPEZ DÍAZ
C.C. No. 22.468.787
TP 147463 CSJ

PRESENTACION PERSONAL

El anterior escrito fue presentado ante el
NOTARIO ONCE DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.

personalmente por **Olivia Rodríguez**

D. Platon

quien exhibió la c.c. **41.654.182** de **Bogotá**

y Tarjeta Profesional No. **20824** C.S.J. **06 AGO 2013**

Fecha

[Signature]

Guillermo Chávez Cristancho
NOTARIO



[Large handwritten signature]
REPUBLICA DE COLOMBIA
CIRCULO DE BOGOTÁ

REIVINDICACIONES

1. Un polipéptido de factor VII (FVII) modificado, que comprende una modificación en un polipéptido de FVII, variante alélica y de especie del mismo o fragmentos activos del mismo, en donde

una modificación es un reemplazo de aminoácido en una posición que corresponde a una o más de las posiciones D196, K197 y K199 en un polipéptido FVII que tiene una secuencia de aminoácidos dispuesta en la SEQ ID NO:3 o en los residuos correspondientes en un polipéptido FVII;

el polipéptido FVII sin modificar comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en cualquiera de SEQ ID NOS:1-3 y 18-74;

la posiciones correspondientes están determinadas por alineaciones con el polipéptido de SEQ ID NO: 3; y

la modificación corresponde a un reemplazo seleccionado de entre D196L, D196I, K197E, K197D, K197L, K197M, K197I, K197V, K197F, K197W, K197D y K197E, por lo que el polipéptido FVII modificado, cuando se activa, exhibe actividad coagulante dependiente de TF comparado con el polipéptido FVII sin modificar.

2. El polipéptido FVII modificado de la reivindicación 1, en donde la modificación en un polipéptido FVII corresponde a un reemplazo que se selecciona entre K197E, K197D, K197L, K197M, K197I, K197V, K197F, K197W, K199D, y K199E.

3. El polipéptido FVII modificado de la reivindicación 1, en donde la modificación en un polipéptido FVII corresponde al reemplazo del aminoácido en 197 con Y.

4. El polipéptido FVII modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, en donde el polipéptido FVII comprende una modificación adicional que es un reemplazo o una inserción del aminoácido en una posición que corresponde a una posición seleccionada entre D196, de K197, de K199, de G237, de T239, de R290 y de K341, en donde la primera modificación y la segunda modificación están en diferentes aminoácidos.

5. El polipéptido FVII modificado de la reivindicación 4, en donde la modificación posterior del aminoácido se selecciona entre un reemplazo que corresponde a 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, R290K, K341E, K341R, K341N, K341M, K341D y K341Q.

6. El polipéptido FVII modificado de la reivindicación 4, en donde la modificación posterior es una inserción del aminoácido seleccionada entre

G237T238insA, G237T238insS, G237T238insV, G237T238insAS,
 G237T238insSA, D196K197insK, D196K197insR, D196K197insY,
 D196K197insW, D196K197insA, D196K197insM, K197I198insE,
 K197I198insY, K197I198insA y K197I198insS.

7. El polipéptido FVII modificado de cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, que comprende las modificaciones seleccionadas entre los reemplazos correspondientes a D196R/K197E/K199E, D196K/K197E/K199E, D196R/K197E/K199E/R290E, D196R/K197M/K199E, D196R/K197M/K199E/R290E, D196K/K197L, D196F/K197L, D196L/K197L, D196M/K197L, D196W/K197L, D196F/K197E, D196W/K197E, K196V/K197E, K197E/K341Q, K197L/K341Q, K197E/G237V/K341Q, K197E/K199E, K197E/G237V, K199E/K341Q y K197E/K199E/K341Q.

8. El polipéptido modificado del factor VII (FVII) de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 7, que comprende dos o más modificaciones en un polipéptido de FVII, o fragmentos activos del mismo, en donde:

dos o más modificaciones de aminoácido se seleccionan entre las modificaciones de aminoácido que corresponden a D196K, D196R, D196A, D196Y, D196F, D196M, 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, R290K, K341E, K341R, K341N, K341M, K341D, K341Q, G237T238insA, G237T238insS, G237T238insV, G237T238insAS, G237T238insSA, D196K197insK, D196K197insR, D196K197insY, D196K197insW, D196K197insA, D196K197insM, K197I198insE, K197I198insY, K197I198insA o K197I198insS en un polipéptido de FVII que tiene una secuencia de aminoácidos dispuesta en la SEQ ID NO:3 o en residuos correspondientes en un polipéptido de FVII; y

al menos una modificación se selecciona de entre D196L, D196I, K197E, K197D, K197L, K197M, K197I, K197V, K197Y, K197F, K197W, K199D y K199E, y la segunda modificación es diferente de la primera modificación.

9. El polipéptido FVII modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8, en donde el polipéptido de FVII contiene hasta 2, 3, 4, 5, 6 o 7 modificaciones.

10. El polipéptido FVII modificado de la reivindicación 8 o de la reivindicación 9, que comprende las modificaciones seleccionadas entre D196R/K197E/K199E, D196K/K197E/K199E, D196R/K197E/K199E/R290E, D196R/K197M/K199E, D196R/K197M/K199E/R290E, D196K/K197L, D196F/K197L, D196L/K197L, D196M/K197L, D196W/K197L, D196F/K197E, D196W/K197E, D196V/K197E, K197E/K341Q, K197L/K341Q, G237V/K341Q, K197E/G237V/K341Q, K197E/K199E, K197E/G237V, K199E/K341Q, K197E/K199E/K341Q y K197E/G237V/M298Q.

11. El polipéptido FVII modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 10 que exhibe resistencia aumentada al inhibidor de vía del factor de tejido (TFPI) en comparación con el polipéptido FVII no modificado.

12. El polipéptido FVII modificado de cualquiera de reivindicaciones 1 - 11, que además comprende un dominio Gla heterólogo, o una porción suficiente del mismo para efectuar la unión de fosfolípidos.

13. El polipéptido FVII modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende una o más modificaciones adicionales de aminoácido en la posición Q176, M298 o E296 en un polipéptido de FVII que tiene una secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO:3 o en residuos correspondientes en un polipéptido de FVII.

14. El polipéptido FVII modificado de la reivindicación 13, en donde la una o más modificaciones del aminoácido en la posición Q176, M298 o E296 se seleccionan entre Q176A, M298Q, E296V y E296A.

15. El polipéptido FVII modificado de la reivindicación 14, que comprende las modificaciones del aminoácido seleccionadas entre K197E/G237V/M298Q, K197E/G237V/M298Q/K341Q, K197E/K199E/G237V/M298Q/K341Q, y K197E/M298Q y M298Q/K341D.

16. El polipéptido FVII modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 15, en donde el polipéptido FVII sin modificar comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en cualquiera de las SEQ ID NOS: 1 - 3.

17. El polipéptido FVII modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde el polipéptido FVII no modificado tiene una secuencia de aminoácidos dispuesta en la SEQ ID NO:3.

18. El polipéptido FVII modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 17, que comprende una secuencia de aminoácidos dispuesta en cualquiera de las SEQ ID NO: 21, 23-26, 28, 29, 39-43, 128-133, 139-146, 229, 230, 232-235, 242-244, 248 y 250.

19. El polipéptido FVII modificado de la reivindicación 18, que consiste de una secuencia de aminoácidos como se establece en cualquiera de SED ID NOS: 21, 23-26, 28, 29, 39-43, 128-133, 139-146, 229, 230, 232-235, 242-244, 248 y 250.

20. El polipéptido FVII modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 19, que es un polipéptido del Factor VII activado por dos cadenas (FVIIa) que esta partido entre los residuos que corresponden a la

arginina en la posición 152 y la isoleucina en la posición 153 de la SEQ ID NO. 3.

21. El polipéptido FVII modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 20, en donde el polipéptido de FVII es glicosilado, carboxilado, hidroxilado, sulfatado, fosforilado, albuminado, o conjugado a una porción del polietilenglicol (PEG).

22. El polipéptido FVII modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 que es un polipéptido de cadena simple.

23. El polipéptido FVII modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 que es un polipéptido de cadena doble.

24. El polipéptido FVII modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 que es activo o activado.

25. Una molécula del ácido nucleico, que comprende una secuencia de nucleótidos que codifican un polipéptido FVII modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, en donde:

la secuencia de la molécula de ácido nucleico sin modificar comprende la secuencia de nucleótidos establecida en SEQ ID NO: 108 o SEQ ID NO: 109 o degenerados de las mismas o una porción de las mismas que codifiquen el polipéptido FVII de la SEQ ID NO. 3.

26. Un vector, que comprende la molécula del ácido nucleico de la reivindicación 25, en donde el vector se selecciona de entre pCMV, pQE 32, pQE 30, pQE 31, pET 11a, pET 12a-c, pET 15b y pET 19b.

27. Una célula, que comprende el vector de la reivindicación 26, en donde la célula se selecciona de entre células de riñón de hámster bebe (BHK-21), células 293, células CHO, células de *Pichia sp.* y células de *Pichia pastoris*.

28. Una célula que comprende el vector de la reivindicación 26, en donde la célula es seleccionada de células de *E. coli*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Drosophila*, *lepidopteran*, *Schizosaccharomyces pombe*, *Yarrowia lipolytica*, *Kluyveromyces lactis*, *Pichia sp.*, *Pichia pastoris*, Sf9, *Pseudaletia unipuncta* (A7S), *Danaus plexippus* (DpN1), Schnieder 2 (S2), Kc, C7, Balb/3T3, HeLa, MT2, célula NS0 (que no secretan) de ratón, Sp2/0, COS, NIH3T3, 2B8, HKB y células EBNA-1 libres de suero.

29. Una composición farmacéutica, que comprende una concentración o una cantidad terapéuticamente efectiva de un polipéptido FVII modificado de cualquiera de reivindicaciones 1 a 24, o una molécula del ácido nucleico de la reivindicación 25 o un vector de la reivindicación 26 o una célula de la reivindicación 27 o la reivindicación 28, en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30. La composición farmacéutica de la reivindicación 29 que se formula para administración local, sistémica, o tópica.

31. La composición farmacéutica de la reivindicación 29 o de la reivindicación 30 que se formula para administración oral, nasal, bucal pulmonar, transdérmica, subcutánea, intraduodenal, enteral, parenteral, intravenosa, o intramuscular.

32. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 29 - 31 que se formula para liberación controlada.

33. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 29 - 31 que se formula para administración de dosis sencilla.