

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 444

Re: PI.-AMUNIX OPERATING INC. Y BIOGEN MA INC.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "COMPOSICIONES DEL FACTOR VIII Y MÉTODOS PARA HACERLAS Y USARLAS".-Clase C07K 14/755.-Expediente número 14-185.382.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 31 de mayo de 2016.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al **Oficio No. 6207** en relación con la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio y el nivel inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los que se superan completamente dichas objeciones.

3. **REIVINDICACIONES.**

3.1. **Modificaciones al capítulo reivindicatorio.**

Primeramente, me permito señalar que es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado**, el cual reemplaza al actualmente presentado, con el propósito de superar las objeciones presentadas por ese Despacho en el Oficio arriba mencionado.

En relación con el mencionado **capítulo reivindicatorio modificado**, me permito resaltar que este no constituye de ninguna manera una ampliación al alcance de la solicitud tal como fue originalmente presentada, toda vez que define de forma más precisa las composiciones del factor VIII (FVIII) objeto de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas de la descripción. Dichas modificaciones se exponen a continuación:

- **Nueva reivindicación 1:** corresponde a la reivindicación 1 del capítulo reivindicatorio actualmente presentado, la cual fue modificada para limitar su alcance a una generalización razonable de lo divulgado en la descripción, teniendo en cuenta la sugerencia realizada por el Señor Examinador el Oficio arriba mencionado.

- **Nueva reivindicación 2:** corresponde a una nueva reivindicación, la cual encuentra sustento en, por ejemplo, las páginas 8 y 174 del capítulo descriptivo.
- **Nuevas reivindicaciones 3 a 32, 34 y 35:** corresponden a las reivindicaciones 2 a 31, 33 y 34 del capítulo reivindicatorio actualmente presentado respectivamente, las cuales fueron modificadas para eliminar de su enunciado la expresión “*al menos*”. Además, las reivindicaciones 33 y 34 actualmente presentadas fueron modificadas para eliminar de su enunciado la referencia al porcentaje de identidad.
- **Nuevas reivindicaciones 33, 36, 37, 40, 41 a 50:** corresponden a las reivindicaciones 32, 36, 37, 41, 43 a 52 del capítulo reivindicatorio actualmente presentado respectivamente.
- **Nueva reivindicación 38 y 39:** corresponden a las reivindicaciones 38 y 40 del capítulo reivindicatorio actualmente presentado, las cuales fueron modificadas para precisar su alcance en respuesta a las objeciones realizadas por el Señor Examinador el Oficio arriba mencionado.

De acuerdo a lo anterior, me permito señalar que las reivindicaciones **35, 39, 42, 53** del capítulo reivindicatorio originalmente presentado fueron **eliminadas** del documento modificado. Asimismo, me permito aclarar que el orden de enumeración y dependencia de las nuevas reivindicaciones se ha reajustado de conformidad con las modificaciones previamente descritas.

De esta forma, **el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por 50 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera más clara y concisa a las composiciones del FVIII que son objeto de la presente solicitud, y que cuentan con pleno sustento en las enseñanzas del capítulo descriptivo.

3.2. Claridad y concisión del capítulo reivindicatorio.

Ahora bien, frente a las objeciones de claridad y concisión planteadas por ese Despacho en el Oficio arriba mencionado, atentamente me permito señalar lo siguiente:

- ✓ *«Las reivindicaciones 1 a 40 no son concisas porque:*
 - *No define la secuencia del polipéptido del factor VIII*
 - *No definen la secuencia del fragmento XTEN introducido en el polipéptido del factor VIII*
 - *No define los posibles puntos de inserción de la secuencia XTEN dentro de los dominios mencionados*
 - *No define cuantos fragmentos de XTEN son introducidos en el polipéptido del factor VIII, ni los sitios de inserción de los mismos».*

A este respecto, me permito expresar que, tal y como se expuso en el numeral 3.1 del presente memorial, la reivindicación 1 actualmente presentada fue modificada para referirse a una proteína de fusión de FVIII recombinante que comprende un polipéptido de FVIII fusionado a un XTEN: donde el polipéptido de FVIII comprende dominio A1, dominio A2, dominio A3, dominio a3, dominio C1, dominio C2 y opcionalmente todo o una parte de un dominio B; donde el polipéptido de FVIII comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la SEQ ID NO: 6; donde el XTEN es insertado dentro de al menos un dominio seleccionado del grupo conformado por el dominio A1, el dominio A2, el dominio A3, el dominio a3, el dominio B o la porción del mismo, el dominio C1, y el dominio C2 en un sitio en o dentro de uno a seis aminoácidos de un sitio seleccionado del grupo que consiste de los aminoácidos 3, 8, 17, 18, 22, 24, 26, 27, 28, 32, 38, 40, 41, 43, 47, 50, 57, 60, 61, 65, 81, 111, 116, 119, 120, 128, 129, 130, 182, 185, 188, 205, 210, 211, 216, 220, 222, 223, 224, 230, 243, 244, 250, 318, 333, 334, 336, 339, 345, 357, 367, 370, 375, 376, 378, 399, 403, 405, 409, 416, 434, 438, 441, 442, 463, 487, 490, 492, 493, 494, 500, 506, 518, 556, 565, 566, 598, 599, 603, 616, 686, 713, 719, 730, 733, 740, 741, 743, 745, 747, 751, 1640, 1652, 1656, 1685, 1711, 1713, 1720, 1724, 1725, 1726, 1741, 1744, 1749, 1773, 1792, 1793, 1796, 1798, 1799, 1802, 1803, 1807, 1808, 1827, 1844, 1861, 1863, 1896, 1900, 1904, 1905, 1910, 1920, 1937, 1981, 2019, 2020, 2044, 2068, 2073, 2090, 2092, 2093, 2111, 2115, 2120, 2125, 2171, 2173, 2188, 2223, 2224, 2227, 2268, 2277, 2278, 2290 de la SEQ ID NO: 2, y cualquier combinación de los mismos; y donde el XTEN comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de las SEQ ID NOs: 19-173, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 227, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 327, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403, 405, 407, 409, 411, 413, 415, 417, 419, 421, 423, 425, 427, 429, 431, 433, 435, 427, 439, 441, 443, 445, 447, 449, 451, 453, 457, 459, 461, 463, 465, 467, 469, 471, 473, 475, 477, 479, 481, 483, 485, 487, 489, 491, 493, 495, 497, 499, 501, 503, 505, 507, 509, 511, 513, 515, 517, 519, 521, 523, 525, 527, 529, 531, 533, 535, 527, 539, 541, 543, 545, 547, 549, 551, 553, 557, 559, 561, 563, 565, 567, 569, 571, 573, 575, 577, 579, 581, 583, 585, 587, 589, 591, 593, 1699, y cualquier combinación de las mismas.

Así pues, la nueva reivindicación 1 menciona de manera precisa una secuencia de FVIII; las secuencias de XTEN específicas enumeradas en, por ejemplo, los ejemplos 1 a 13 de la descripción; las ubicaciones de inserción específicas enumeradas en, por ejemplo, las Tablas 5 a 9 del capítulo descriptivo; y el número de XTEN. Por consiguiente, atentamente me permito solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada, toda vez que una persona normalmente versada en la materia estaría en capacidad de identificar claramente el alcance de la nueva reivindicación 1.

- ✓ *«La reivindicación 2 y 35 no tienen sustento en la descripción, toda vez que los polipéptidos del factor VIII allí divulgados carecen del dominio B, modificación que es llamada a lo largo de la descripción como BDD (...)».*

En relación con lo anterior, en primer lugar me permito mencionar que, tal y como se expuso en el numeral 3.1 del presente memorial, la reivindicación 35 actualmente presentada fue eliminada del capítulo reivindicatorio modificado.

Ahora bien, en cuanto a la falta de sustento en la descripción de la reivindicación 2 actualmente presentada (correspondiente a la nueva reivindicación 3), me permito resaltar que la memoria descriptiva de la presente solicitud proporciona amplio soporte para la inserción de un XTEN dentro del dominio B de un FVIII, incluyendo, por ejemplo, una variante de FVIII con dominio B eliminado.

Es así como la nueva reivindicación 1 menciona que el polipéptido de FVIII comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la SEQ ID NO: 6. La SEQ ID NO: 6 es la secuencia de aminoácidos de una variante de FVIII con dominio B eliminado donde los aminoácidos 746 a 1639 se eliminan, con relación al FVIII humano maduro (por ejemplo, SEQ ID NO: 2). Como se describe en la descripción, el dominio B de FVIII incluye los aminoácidos 741 a 1648, en relación con el FVIII humano maduro. Por tanto, la variante con dominio B eliminado de SEQ ID NO: 6 tiene una eliminación parcial del dominio B, toda vez que la variante incluye los aminoácidos 741 a 745 y 1640 a 1648 del dominio B. En consecuencia, una persona normalmente versada en la materia entendería que la nueva reivindicación 3, la cual menciona que el XTEN se inserta en el dominio B o la porción del mismo se encuentra soportada por el capítulo descriptivo. Por tanto, amablemente me permito solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada.

- ✓ *«Las reivindicaciones 33 y 34 no son claras y no tienen entero sustento en la descripción de la solicitud, toda vez que se refiere a un porcentaje de identidad superior al 90%, sin embargo, la descripción no proporciona pruebas que la modificación de las secuencias XTEN en un 10% de su secuencia de como resultado una proteína de fusión con la actividad que la solicitante pretende»; y «La reivindicación 42 no es concisa y no tiene entero sustento en la descripción de la solicitud, toda vez que se refiere a un porcentaje de identidad superior al 90%, sin embargo, la descripción no proporciona pruebas que la modificación de las secuencias en hasta un 10% de los nucleótidos, dé como resultado la obtener péptidos con la actividad deseada por la solicitante».*

Frente a lo anterior, en primer lugar me permito indicar que, tal y como se expuso en el numeral 3.1 del presente memorial, la reivindicación 42 actualmente presentada fue eliminada del capítulo reivindicatorio modificado. Por otro lado, en cuanto a las reivindicaciones 33 y 34 actualmente presentadas (correspondientes a las nuevas

reivindicaciones 34 y 35 respectivamente), me permito destacar que fueron modificadas para eliminar la referencia a la identidad de secuencia de al menos 90%; por tanto, me permito solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada.

- ✓ *«La reivindicación 38 es redundante, puesto que contiene las mismas características esenciales que la reivindicación 1"».*

Con relación a lo anterior, me permito señalar que, tal y como se expuso en el numeral 3.1 del presente memorial, la reivindicación 38 actualmente presentada fue modificada para referirse a que al menos un polipéptido heterólogo es un fragmento Fc de inmunoglobulina o un dominio de unión a FcRn (nueva reivindicación 38). Por su parte, la nueva reivindicación 1 no menciona un resto heterólogo seleccionado de un fragmento Fc de inmunoglobulina y un dominio de unión a FcRn, es decir, la nueva reivindicación 38 no es redundante con respecto a la nueva reivindicación. Así pues, me permito solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada.

- ✓ *«Las reivindicaciones 39 y 40 no tienen sustento, toda vez que la descripción de la solicitud no divulga la obtención de un péptido de fusión que comprenda un dominio heterólogo Fc de inmunoglobulina o un FcRn unido a un dominio, fragmento de albumina, subunidad beta de péptido C-terminal de la gonadotropina coriónica humana, HAP, transferina, enlazador de poliglicina o poliserina».*

Respecto al anterior señalamiento, en primer lugar me permito indicar que, tal y como se expuso en el numeral 3.1 del presente memorial, la reivindicación 39 actualmente presentada fue eliminada del capítulo reivindicatorio modificado, incorporando su materia a la nueva reivindicación 38.

Ahora bien, en cuanto a la falta de sustento en la descripción de las reivindicación 39 y 40 actualmente presentadas (correspondientes a las nuevas reivindicaciones 38 y 39), me permito destacar que la memoria descriptiva de la presente solicitud menciona en la página 186 que «(...) el descubrimiento de los sitios de inserción donde el FVIII retiene al menos una parte de su actividad procoagulante también permitirá la inserción de otros péptidos y polipéptidos con características no estructuradas o estructuradas que se asocian con la prolongación de la semivida cuando se fusionan a una proteína de FVIII en uno o más de estos mismos sitios» (enumerando varios polipéptidos como ejemplos no limitativos).

Los diversos polipéptidos heterólogos a los que se hace referencia en las nuevas reivindicaciones 38 y 39 habrían sido conocidos por una persona normalmente versada en la materia en el momento de la invención. Además, dicha persona habría entendido que la descripción de la presente solicitud identifica sitios de inserción permisivos dentro de la secuencia polipeptídica de FVIII, la cual puede ser usada para la inserción del XTEN u otro polipéptido para la extensión de la semivida conocido en el estado del arte. Por tanto, me

permite solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada, toda vez que una persona normalmente versada en la materia habría sido capaz de realizar la invención reclamada en vista de lo divulgado en la descripción y el conocimiento común en el estado del arte.

- ✓ *«La reivindicación 41 no es concisa porque no proporciona la secuencia del ácido nucleico reclamado».*

Con respecto a lo anterior, respetuosamente me permito comentar que una persona normalmente versada en la materia habría sido capaz de determinar fácilmente una secuencia nucleotídica codificante de la proteína de fusión reclamada en el momento de la invención, toda vez que el código genético era bien conocido en el estado del arte. Asimismo, dicha persona habría entendido que debido a la redundancia del código genético, con más de un codón codificando un solo aminoácido, muchas secuencias nucleotídicas diferentes pueden codificar la proteína de fusión reclamada. Por tanto, me permito solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada, toda vez que la persona normalmente versada en la materia no habría requerido una secuencia nucleotídica específica para entender y poner en práctica la invención de la reivindicación 41 actualmente presentada (correspondiente a la nueva reivindicación 40).

- ✓ *«El método de las reivindicaciones 51 y 52 no es claro puesto que no proporciona las etapas del mismo, sino que pretende caracterizarlo por referencia al producto obtenido, es decir, corresponde a un resultado a alcanzar».*

Acerca de lo anterior, amablemente me permito expresar que las reivindicaciones 51 y 52 actualmente presentadas (correspondientes a las nuevas reivindicaciones 49 y 50 respectivamente) habrían sido claras para una persona normalmente versada en la materia en el momento de la invención. Dichas reivindicaciones están dirigidas a métodos para fabricar una proteína de fusión de FVIII recombinante que comprende cultivar la célula huésped reclamada en medio bajo condiciones adecuadas. Dicha persona no habría requerido información adicional alguna para entender el alcance de dichas reivindicaciones y para poner en práctica los métodos reclamados. Las técnicas de cultivo celular eran bien conocidas en el estado del arte al momento de la invención, y una persona normalmente versada en la materia habría sabido como cultivar la célula huésped reclamada de forma tal que se produjera la proteína de fusión reivindicada.

- ✓ *«La reivindicación 53 no es clara puesto que pretende definir la proteína de fusión reclamada por un resultado a alcanzar correspondiente a la vida media de la proteína reclamada.».*

Respecto a lo anterior, me permito indicar que, tal y como se expuso en el numeral 3.1 del presente memorial, la reivindicación 53 actualmente presentada fue eliminada del capítulo reivindicatorio modificado.

En este sentido, y teniendo en cuenta todo lo anterior, me permito hacer énfasis en que el capítulo reivindicatorio modificado adjunto al presente memorial es completamente claro y conciso al reclamar las composiciones de FVIII objeto de la solicitud en estudio, y se encuentra debidamente soportado por la memoria descriptiva de la misma, cumpliendo por lo tanto con lo establecido en el Artículo 30 de la Decisión Andina 486/2000.

4. **NIVEL INVENTIVO.**

Finalmente, el Señor Examinador establece que la materia reclamada en la reivindicación 1 actualmente presentada carece de altura inventiva con respecto a las enseñanzas de los documentos **WO2011069164 (D1)** y **US20100239554 (D2)**, siendo el documento D1 considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en dicha reivindicación, puesto que da a conocer *«(...) proteínas quiméricas del Factor VIII (...) que comprenden un polipéptido del Factor VIII que tiene el dominio B eliminado (...) fusionado con polipéptidos XTEN, con regiones Fc o con albumina (...),. Dicho documento incorpora como referencia un artículo científico de Lollar, P., et al. (...), el cual divulga la estructura del Factor VIII humano, que comprende los dominios A1, A2, A3, B, C1 y C2. Adicionalmente, el documento divulga que dicho péptido quimérico puede ser formulado para ser administrado en una composición farmacéutica que comprende al menos un excipiente (...)»*.

En conexión con lo anterior, el Señor Examinador asegura que: *«La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y los péptidos de fusión del documento D1 radica en que la solicitud indica que los péptidos XTEN son insertados dentro de al menos un dominio del Factor VIII»*, lo cual permite mejorar la actividad del péptido.

Sin embargo, el Señor Examinador explica que: *«(...) la inserción de XTEN para aumentar la actividad y estabilidad de péptidos de fusión, ya está divulgada en el documento D2 que se refiere a el diseño de proteínas de fusión (...) donde dichas proteínas de fusión pueden contener un péptido biológicamente activo que puede ser un factor de coagulación como por ejemplo el Factor IX o el VII (...), fusionado con polipéptidos XTEN como AD36, AE36, entre otros, que corresponden a los mismos divulgados por la presente solicitud (...). Adicionalmente, dicho documento señala que la inserción de péptidos XTEN en péptidos biológicamente activos no se restringe a los extremos C o N terminal de dichos péptidos, sino que puede darse dentro de dominios o loops que controlan la actividad del péptido biológicamente activo (...)»*.

En consecuencia, el Señor Examinador concluye que: *«(...) la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría péptidos XTEN dentro de al menos un dominio del Factor VIII como lo sugiere del documento D2 en el péptido de fusión divulgado en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia».*

Asimismo, el Señor Examinador afirma que: *«Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 – 23, 36, 39 y 40 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas».*

Ahora bien, frente al análisis anterior realizado por el Señor Examinador, me permito destacar que la reivindicación 1 actualmente presentada, tal y como se expuso en el numeral 3.1 del presente memorial, fue modificada para referirse, entre otras cosas, a una proteína de fusión del FVIII que comprende un polipéptido del FVIII y un XTEN, en donde el XTEN se inserta en o dentro de uno o más sitios seleccionados del grupo que consiste de los aminoácidos 3, 8, 17, 18, 22, 24, 26, 27, 28, 32, 38, 40, 41, 43, 47, 50, 57, 60, 61, 65, 81, 111, 116, 119, 120, 128, 129, 130, 182, 185, 188, 205, 210, 211, 216, 220, 222, 223, 224, 230, 243, 244, 250, 318, 333, 334, 336, 339, 345, 357, 367, 370, 375, 376, 378, 399, 403, 405, 409, 416, 434, 438, 441, 442, 463, 487, 490, 492, 493, 494, 500, 506, 518, 556, 565, 566, 598, 599, 603, 616, 686, 713, 719, 730, 733, 740, 741, 743, 745, 747, 751, 1640, 1652, 1656, 1685, 1711, 1713, 1720, 1724, 1725, 1726, 1741, 1744, 1749, 1773, 1792, 1793, 1796, 1798, 1799, 1802, 1803, 1807, 1808, 1827, 1844, 1861, 1863, 1896, 1900, 1904, 1905, 1910, 1920, 1937, 1981, 2019, 2020, 2044, 2068, 2073, 2090, 2092, 2093, 2111, 2115, 2120, 2125, 2171, 2173, 2188, 2223, 2224, 2227, 2268, 2277, 2278, 2290 de la SEQ ID NO: 2, y cualquier combinación de los mismos.

De esta manera, una persona normalmente versada en la materia consciente de los documentos D1 y D2 no habría estado motivada a insertar un XTEN en un polipéptido de FVIII en uno o más de los sitios de inserción reclamados. Ni D1 ni D2 enseña o sugiere explícitamente una proteína de fusión del FVIII que comprende un polipéptido del FVIII y un XTEN, en donde el XTEN es insertado dentro del polipéptido de FVIII, ni mucho menos en donde el XTEN es insertado en o dentro de uno o más de los sitios de inserción mencionados. De hecho, el Señor Examinador admite que el documento D1 no divulga la inserción de un XTEN dentro de un polipéptido de FVIII. Además, el Señor Examinador no hace referencia a ninguna parte del documento D2 que revele la inserción de un XTEN dentro de un FVIII. Por consiguiente, basándome en la falta de divulgación, me permito resaltar que una persona normalmente versada en la materia no habría llegado a la invención reclamada con una expectativa razonable de éxito.

Así pues, dado que la persona normalmente versada en la materia no se habría visto motivada con una expectativa razonable de éxito a llegar a las proteínas de fusión FVIII-XTEN reclamadas en vista del arte previo citado por el Señor Examinador, la reivindicación 1 no habría sido obvia a la luz de los documentos D1 y D2, así como sus reivindicaciones dependientes.

En consecuencia, atentamente me permito señalar que la materia objeto del capítulo reivindicatorio modificado adjunto al presente memorial es notoriamente inventiva sobre las enseñanzas de los documentos del arte previo citados por el Señor Examinador, y de ninguna manera resultaría obvio para la persona normalmente versada en la materia el diseño de composiciones como las definidas en la solicitud en estudio, a partir de lo divulgado por dichos documentos. Por lo tanto, me permito resaltar que la presente solicitud cumple con los requerimientos establecidos en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486/2000.

5. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso al definir las composiciones del factor VIII objeto de la presente invención, las cuales se encuentran plenamente soportadas por el capítulo descriptivo de la solicitud en estudio, cumpliendo así con los requerimientos de la Decisión Andina 486/2000.

Por otro lado, en virtud de los argumentos con respecto a los documentos citados, se estableció de manera incontrovertible que la materia de la presente invención, que es objeto de la presente solicitud, no puede ser anticipada y de ninguna manera resultaría evidente a partir de las enseñanzas de los documentos D1 y/o D2, demostrando irrefutablemente la patentabilidad de la presente solicitud.

6. Anexo al presente memorial, me permito presentar copia de las páginas **537 a 547** correspondientes al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **50 reivindicaciones**.

7. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

Direcciones para Notificación: **notificacionesip@lloredacamacho.com**

notificacionespatentes@lloredacamacho.com

REIVINDICACIONES

1. Una proteína de fusión de factor VIII recombinante que comprende un polipéptido de factor VIII fusionado a un polipéptido recombinante extendido (XTEN):

donde el polipéptido de factor VIII comprende dominio A1, dominio A2, dominio A3, dominio a3, dominio C1, dominio C2 y opcionalmente todo o una parte de un dominio B;

donde el polipéptido de factor VIII comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la SEQ ID NO: 6;

donde el XTEN es insertado dentro de al menos un dominio seleccionado del grupo conformado por el dominio A1, el dominio A2, el dominio A3, el dominio a3, el dominio B o la porción del mismo, el dominio C1, y el dominio C2 en uno o más sitios seleccionados del grupo que consiste de los aminoácidos 3, 8, 17, 18, 22, 24, 26, 27, 28, 32, 38, 40, 41, 43, 47, 50, 57, 60, 61, 65, 81, 111, 116, 119, 120, 128, 129, 130, 182, 185, 188, 205, 210, 211, 216, 220, 222, 223, 224, 230, 243, 244, 250, 318, 333, 334, 336, 339, 345, 357, 367, 370, 375, 376, 378, 399, 403, 405, 409, 416, 434, 438, 441, 442, 463, 487, 490, 492, 493, 494, 500, 506, 518, 556, 565, 566, 598, 599, 603, 616, 686, 713, 719, 730, 733, 740, 741, 743, 745, 747, 751, 1640, 1652, 1656, 1685, 1711, 1713, 1720, 1724, 1725, 1726, 1741, 1744, 1749, 1773, 1792, 1793, 1796, 1798, 1799, 1802, 1803, 1807, 1808, 1827, 1844, 1861, 1863, 1896, 1900, 1904, 1905, 1910, 1920, 1937, 1981, 2019, 2020, 2044, 2068, 2073, 2090, 2092, 2093, 2111, 2115, 2120, 2125, 2171, 2173, 2188, 2223, 2224, 2227, 2268, 2277, 2278, 2290 de la SEQ ID NO: 2, y cualquier combinación de los mismos; y

donde el XTEN comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de las SEQ ID NOs: 19-173, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 227, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 327, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403, 405, 407, 409,

411, 413, 415, 417, 419, 421, 423, 425, 427, 429, 431, 433, 435, 427, 439, 441, 443, 445, 447, 449, 451, 453, 457, 459, 461, 463, 465, 467, 469, 471, 473, 475, 477, 479, 481, 483, 485, 487, 489, 491, 493, 495, 497, 499, 501, 503, 505, 507, 509, 511, 513, 515, 517, 519, 521, 523, 525, 527, 529, 531, 533, 535, 527, 539, 541, 543, 545, 547, 549, 551, 553, 557, 559, 561, 563, 565, 567, 569, 571, 573, 575, 577, 579, 581, 583, 585, 587, 589, 591, 593, 1699, y cualquier combinación de las mismas.

2. La proteína de fusión de factor VIII recombinante de la reivindicación 1, donde el polipéptido de factor VIII comprende una variante con dominio B eliminado de factor VIII humano, donde la eliminación del dominio B comienza desde una primera posición en aproximadamente el residuo de aminoácido número 741 a 750 de la SEQ ID NO: 2 y termina en una segunda posición en el residuo de aminoácido número 1635 a 1648 de la SEQ ID NO: 2.
3. La proteína de fusión de factor VIII recombinante de la reivindicación 1 o 2, donde el XTEN es insertado en el dominio B o la porción del mismo.
4. La proteína de fusión de factor VIII recombinante de la reivindicación 1 o 2, donde el XTEN es insertado en el dominio A1, el dominio A2, el dominio A3, el dominio a3, o cualquier combinación de los mismos.
5. La proteína de fusión de factor VIII recombinante de las reivindicaciones 1, 2 y 4, donde el dominio A1 comprende una región de bucle-1 (A1-1) permisivo y una región de bucle-2 (A1-2) permisivo, donde el XTEN es insertado en A1-1, A1-2, o ambos.
6. La proteína de fusión de factor VIII recombinante de las reivindicaciones 1, 2 y 4, donde el dominio A2 comprende una región de bucle-1 (A2-1) permisivo y una región de bucle-2 (A2-2) permisivo donde el XTEN es insertado en A2-1, A2-2, o ambos.
7. La proteína de fusión de factor VIII recombinante de la reivindicación 1, 2 y 4, donde el dominio A3 comprende una región de bucle-1 (A3-1) permisivo y una región de bucle-2 (A3-2) permisivo, donde el XTEN es insertado en A3-1, A3-2, o ambos.

8. La proteína de fusión de factor VIII recombinante de la reivindicación 5, donde la región de bucle-1 (A1-1) permisivo corresponde a una región en el factor VIII humano maduro y natural de alrededor del aminoácido 15 a alrededor del aminoácido 45 o de alrededor del aminoácido 18 a alrededor del aminoácido 32 de la SEQ ID NO: 2, y donde el XTEN es insertado en A1-1.
9. La proteína de fusión de factor VIII recombinante de la reivindicación 5, donde la región de bucle-2 (A1-2) permisivo corresponde a una región en el factor VIII humano maduro y natural de alrededor del aminoácido 201 a alrededor del aminoácido 232 o de alrededor del aminoácido 211 a alrededor del aminoácido 224 de la SEQ ID NO: 2, y donde el XTEN es insertado en A1-2.
10. La proteína de fusión de factor VIII recombinante de la reivindicación 6, donde la región de bucle-1 (A2-1) permisivo corresponde a una región en el factor VIII humano maduro y natural de alrededor del aminoácido 395 a alrededor del aminoácido 421 o de alrededor del aminoácido 397 a alrededor del aminoácido 418 de la SEQ ID NO: 2, y donde el XTEN es insertado en A2-1.
11. La proteína de fusión de factor VIII recombinante de la reivindicación 6, donde la región de bucle-2 (A2-2) permisivo corresponde a una región en el factor VIII humano maduro y natural de alrededor del aminoácido 577 a alrededor del aminoácido 635 o de alrededor del aminoácido 595 a alrededor del aminoácido 607 de la SEQ ID NO: 2, y donde el XTEN es insertado en A2-2.
12. La proteína de fusión de factor VIII recombinante de la reivindicación 7, donde la región de bucle 1 (A3-1) permisivo corresponde a una región en el factor VIII humano maduro y natural de alrededor del aminoácido 1705 a alrededor del aminoácido 1732, o de alrededor del aminoácido 1711 a alrededor del aminoácido 1725 de la SEQ ID NO: 2, y donde el XTEN es insertado en A3-1.
13. La proteína de fusión de factor VIII recombinante de la reivindicación 7, donde la región de bucle-2 (A3-2) permisivo corresponde a una región en el factor VIII humano maduro y natural de alrededor del aminoácido 1884 a alrededor del aminoácido 1917 o de alrededor del aminoácido 1900 a alrededor del aminoácido 1912 de la SEQ ID NO: 2, y donde el XTEN es insertado en A3-2.

- 14.** La proteína de fusión factor VIII recombinante de la reivindicación 5 o 8, donde el XTEN se inserta dentro A1-1 inmediatamente corriente abajo el aminoácido correspondiente a un aminoácido del factor VIII humano maduro y natural seleccionado del aminoácido 17 de la SEQ ID NO: 2, aminoácido 18 de la SEQ ID NO: 2, aminoácido 22 de la SEQ ID NO: 2, aminoácido 24 de la SEQ ID NO: 2, aminoácido 26 de la SEQ ID NO: 2, aminoácido 28 de la SEQ ID NO: 2, aminoácido 32 de la SEQ ID NO: 2, aminoácido 38 de la SEQ ID NO: 2, aminoácido 40 de la SEQ ID NO: 2, y aminoácido 41 de la SEQ ID NO: 2.
- 15.** La proteína de fusión factor VIII recombinante de la reivindicación 5 o 9, donde el XTEN se inserta dentro A1-2 inmediatamente corriente abajo el aminoácido correspondiente a un aminoácido del factor VIII humano maduro y natural seleccionado del aminoácido 205 de la SEQ ID NO: 2, aminoácido 210 de la SEQ ID NO: 2, aminoácido 211 de la SEQ ID NO: 2, aminoácido 216 de la SEQ ID NO: 2, aminoácido 220 de la SEQ ID NO: 2, aminoácido 222 de la SEQ ID NO: 2, aminoácido 223 de la SEQ ID NO: 2, aminoácido 224 de la SEQ ID NO: 2, y aminoácido 230 de la SEQ ID NO: 2.
- 16.** La proteína de fusión factor VIII recombinante de la reivindicación 6 o 10, donde el XTEN se inserta dentro A2-1 inmediatamente corriente abajo el aminoácido correspondiente a un aminoácido del factor VIII humano maduro y natural seleccionado del aminoácido 399 de la SEQ ID NO: 2, aminoácido 403 de la SEQ ID NO: 2, aminoácido 405 de la SEQ ID NO: 2, aminoácido 409 de la SEQ ID NO: 2, y aminoácido 416 de la SEQ ID NO: 2.
- 17.** La proteína de fusión factor VIII recombinante de la reivindicación 6 o 11, donde el XTEN se inserta dentro A2-2 inmediatamente corriente abajo el aminoácido correspondiente a un aminoácido del factor VIII humano maduro y natural seleccionado del aminoácido 598 de la SEQ ID NO: 2, aminoácido 599 de la SEQ ID NO: 2, aminoácido 603 de la SEQ ID NO: 2, y aminoácido 616 de la SEQ ID NO: 2.
- 18.** La proteína de fusión factor VIII recombinante de la reivindicación 7 o 12, donde el XTEN se inserta dentro A3-1 inmediatamente corriente abajo el aminoácido correspondiente a un aminoácido del factor VIII humano maduro y natural seleccionado del aminoácido 1711 de la SEQ ID NO: 2, aminoácido 1713 de la SEQ ID NO: 2, aminoácido 1720 de la SEQ ID NO: 2, aminoácido

1724 de la SEQ ID NO: 2, aminoácido 1725 de la SEQ ID NO: 2, y aminoácido 1726 de la SEQ ID NO: 2.

19. La proteína de fusión factor VIII recombinante de la reivindicación 7 o 13, donde el XTEN se inserta dentro A3-2 inmediatamente corriente abajo el aminoácido correspondiente a un aminoácido del factor VIII humano maduro y natural seleccionado del aminoácido 1896 de la SEQ ID NO: 2, aminoácido 1900 de la SEQ ID NO: 2, aminoácido 1904 de la SEQ ID NO: 2, aminoácido 1905 de la SEQ ID NO: 2, y aminoácido 1910 de la SEQ ID NO: 2.
20. La proteína de fusión factor VIII recombinante de la reivindicación 1, donde el XTEN se inserta dentro a3 inmediatamente corriente abajo el aminoácido correspondiente a un aminoácido del factor VIII humano maduro y natural del aminoácido 1656 de la SEQ ID NO: 2.
21. La proteína de fusión factor VIII recombinante de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el XTEN se inserta inmediatamente corriente abajo el aminoácido 740 o 745 correspondiente a un aminoácido del factor VIII humano maduro y natural.
22. La proteína de fusión factor VIII recombinante de la reivindicación 1, donde el XTEN se inserta dentro del dominio C1 o C2.
23. La proteína de fusión factor VIII recombinante de la reivindicación 22, donde el XTEN se inserta inmediatamente corriente abajo el aminoácido correspondiente a un aminoácido del factor VIII humano maduro y natural seleccionado del aminoácido 2020 de SEQ ID NO: 2, aminoácido 2044 de SEQ ID NO: 2, aminoácido 2068 de SEQ ID NO: 2, aminoácido 2073 de SEQ ID NO: 2, aminoácido 2090 de SEQ ID NO: 2, aminoácido 2092 de SEQ ID NO: 2, aminoácido 2093 de SEQ ID NO: 2, aminoácido 2111 de SEQ ID NO: 2, aminoácido 2115 de SEQ ID NO: 2, aminoácido 2120 de SEQ ID NO: 2, aminoácido 2125 de SEQ ID NO: 2, aminoácido 2171 de SEQ ID NO: 2, aminoácido 2173 de SEQ ID NO: 2, aminoácido 2188 de SEQ ID NO: 2, aminoácido 2223 de SEQ ID NO: 2, aminoácido 2224 de SEQ ID NO: 2, aminoácido 2227 de SEQ ID NO: 2, aminoácido 2268 de SEQ ID NO: 2, aminoácido 2277 de SEQ ID NO: 2, aminoácido 2278 de SEQ ID NO: 2, y aminoácido 2290 de SEQ ID NO: 2.

- 24.** La proteína de fusión factor VIII recombinante de la reivindicación 1, donde el XTEN se inserta inmediatamente corriente abajo el aminoácido correspondiente a un aminoácido del factor VIII humano maduro y natural seleccionado del aminoácido 18 de SEQ ID NO: 2, aminoácido 22 de SEQ ID NO: 2, aminoácido 26 de SEQ ID NO: 2 aminoácido 28 de SEQ ID NO: 2, aminoácido 32 de SEQ ID NO: 2, aminoácido 40 de SEQ ID NO: 2, aminoácido 211 de SEQ ID NO: 2, aminoácido 216 de SEQ ID NO: 2, aminoácido 220 o de SEQ ID NO: 2, aminoácido 224 de SEQ ID NO: 2 aminoácido 333 de SEQ ID NO: 2, aminoácido 336 de SEQ ID NO: 2, aminoácido 339 de SEQ ID NO: 2, aminoácido 399 de SEQ ID NO: 2, aminoácido 403 de SEQ ID NO: 2, aminoácido 409 de SEQ ID NO: 2, y aminoácido 416 de SEQ ID NO: 2, aminoácido 599 de SEQ ID NO: 2, aminoácido 603 de SEQ ID NO: 2, aminoácido 1711 de SEQ ID NO: 2, aminoácido 1720 de SEQ ID NO: 2, aminoácido 1796 de SEQ ID NO: 2, aminoácido 1802 de SEQ ID NO: 2, aminoácido 1900 de SEQ ID NO: 2, aminoácido 1904 de SEQ ID NO: 2, aminoácido 1905 de SEQ ID NO: 2, y aminoácido 1910 de SEQ ID NO: 2, aminoácido 1656 de SEQ ID NO: 2 aminoácido 2068 de SEQ ID NO: 2, aminoácido 2171 de SEQ ID NO: 2, aminoácido 2227 de SEQ ID NO: 2, y aminoácido 2277 de SEQ ID NO: 2.
- 25.** La proteína de fusión de factor VIII recombinante de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, que comprende dos XTENs.
- 26.** La proteína de fusión de factor VIII recombinante de la reivindicación 25, donde los dos XTENs son insertados inmediatamente corriente abajo de uno o dos aminoácidos que corresponden a un aminoácido en el factor VIII humano natural y maduro que se selecciona del aminoácido 18 de la SEQ ID NO: 2, aminoácido 26 de la SEQ ID NO: 2, aminoácido 40 de la SEQ ID NO: 2, aminoácido 399 de la SEQ ID NO: 2, aminoácido 403 de la SEQ ID NO: 2, aminoácido 599 de la SEQ ID NO: 2, aminoácido 745 de la SEQ ID NO: 2, aminoácido 1656 de la SEQ ID NO: 2, aminoácido 1711 de la SEQ ID NO: 2, aminoácido 1720 de la SEQ ID NO: 2, aminoácido 1725 de la SEQ ID NO: 2, aminoácido 1900 de la SEQ ID NO: 2, y aminoácido 1905 de la SEQ ID NO: 2.

- 27.** La proteína de fusión de factor VIII recombinante de la reivindicación 26, donde los dos XTENS son insertados inmediatamente corriente abajo de los aminoácidos que corresponden a un aminoácido en el factor VIII humano natural y maduro que se selecciona de:
- i. aminoácidos 745 y 2332 de SEQ ID NO: 2;
 - ii. aminoácidos 1656 y 2332 de SEQ ID NO: 2;
 - iii. aminoácidos 26 y 403 de SEQ ID NO: 2;
 - iv. aminoácidos 40 y 403 de SEQ ID NO: 2;
 - v. aminoácidos 18 y 403 de SEQ ID NO: 2;
 - vi. aminoácidos 26 y 599 de SEQ ID NO: 2;
 - vii. aminoácidos 40 y 599 de SEQ ID NO: 2;
 - viii. aminoácidos 18 y 599 de SEQ ID NO: 2;
 - ix. aminoácidos 18 y 1656 de SEQ ID NO: 2;
 - x. aminoácidos 26 y 1656 de SEQ ID NO: 2;
 - xi. aminoácidos 40 y 1656 de SEQ ID NO: 2;
 - xii. aminoácidos 403 y 1656 de SEQ ID NO: 2;
 - xiii. aminoácidos 1656 y 1720 de SEQ ID NO: 2;
 - xiv. aminoácidos 40 y 399 de SEQ ID NO: 2;
 - xv. aminoácidos 26 y 1900 de SEQ ID NO: 2;
 - xvi. aminoácidos 18 y 399 de SEQ ID NO: 2;
 - xvii. aminoácidos 40 y 399 de SEQ ID NO: 2; y
 - xviii. aminoácidos 1656 y 1900 de SEQ ID NO: 2.
- 28.** La proteína de fusión de factor VIII recombinante de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, que comprende tres XTENS, cuatro XTENS, cinco XTENS o seis XTENS.
- 29.** La proteína de fusión de factor VIII recombinante de la reivindicación 28, donde:
- i. los tres XTENS se insertan o se fusionan inmediatamente corriente abajo de uno o más aminoácidos que corresponden a un aminoácido del factor VIII humano maduro y nativo seleccionado de aminoácido 18 de la SEQ ID NO: 2, aminoácido 26 de la SEQ ID NO: 2, aminoácido 40 de la SEQ ID NO: 2, aminoácido 399 de la SEQ ID NO: 2, aminoácido 403 de la SEQ ID NO: 2, aminoácido 599 de la SEQ ID NO: 2, aminoácido 745 de la SEQ ID NO: 2, aminoácido 1656 de la SEQ ID NO: 2, aminoácido 1711 de la SEQ ID NO: 2,

aminoácido 1720 de la SEQ ID NO: 2, aminoácido 1725 de la SEQ ID NO: 2, aminoácido 1900 de la SEQ ID NO: 2, aminoácido 1905 de la SEQ ID NO: 2, aminoácido 1910 de la SEQ ID NO: 2, y el aminoácido 2332 de la SEQ ID NO: 2;

ii. los cuatro XTENS se insertan o se fusionan inmediatamente corriente abajo de uno o más aminoácidos que corresponden a un aminoácido del factor VIII humano maduro y nativo seleccionado de aminoácido 18 de SEQ ID NO: 2, aminoácido 26 de SEQ ID NO: 2, aminoácido 40 de SEQ ID NO: 2, aminoácido 403 de SEQ ID NO: 2, aminoácido 409 de SEQ ID NO: 2, aminoácido 745 de SEQ ID NO: 2, aminoácido 1656 de SEQ ID NO: 2, aminoácido 1720 de SEQ ID NO: 2, aminoácido 1900 de SEQ ID NO: 2, aminoácido 1905 de SEQ ID NO: 2, aminoácido 1910 de SEQ ID NO: 2, y aminoácido 2332 de SEQ ID NO: 2; o

iii. los cinco XTENS se insertan o se fusionan inmediatamente corriente abajo de uno o más aminoácidos que corresponden a un aminoácido del factor VIII humano maduro y nativo seleccionado de aminoácido 18 de SEQ ID NO: 2, aminoácido 403 de SEQ ID NO: 2, aminoácido 745 de SEQ ID NO: 2, aminoácido 1656 de SEQ ID NO: 2, aminoácido 1720 de SEQ ID NO: 2, aminoácido 1900 de SEQ ID NO: 2, y aminoácido 2332 de SEQ ID NO: 2.

- 30.** La proteína de fusión de factor VIII recombinante de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, donde el XTEN comprende al menos 36 aminoácidos, al menos 42 aminoácidos, al menos 72 aminoácidos, al menos 96 aminoácidos, al menos 144 aminoácidos, o al menos 288 aminoácidos.
- 31.** La proteína de fusión de factor VIII recombinante de la reivindicación 30, donde el XTEN comprende al menos 72 aminoácidos, al menos 144 aminoácidos o al menos 288 aminoácidos.
- 32.** La proteína de fusión de factor VIII recombinante de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, donde el XTEN comprende uno o más motivos de secuencia XTEN, donde el uno o más motivos de secuencia XTEN es seleccionado del grupo conformado por las SEQ ID NOs: 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47 y 48.

- 33.** La proteína de fusión de factor VIII recombinante de la reivindicación 32, donde el uno o más motivos de secuencia XTEN se selecciona del grupo conformado por las SEQ ID NOs: 23, 24, 25 y 26.
- 34.** La proteína de fusión de factor VIII recombinante de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, donde el XTEN comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo conformado por SEQ ID NOs: 49, 50, 51, 52, 57, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 78, y 79.
- 35.** La proteína de fusión de factor VIII recombinante de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, donde el XTEN comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo conformado por SEQ ID NOs: 279, 281, 283, 385, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, y 351.
- 36.** La proteína de fusión de factor VIII recombinante de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35, donde el polipéptido de factor VIII comprende un dominio B eliminado parcialmente o un dominio B eliminado totalmente.
- 37.** La proteína de fusión de factor VIII recombinante de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, donde el polipéptido de factor VIII comprende un polipéptido de factor VIII de cadena única, donde el aminoácido 1648 que corresponde a la SEQ ID NO: 2 es una glicina o alanina.
- 38.** La proteína de fusión de factor VIII recombinante de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, donde al menos un polipéptido heterólogo se inserta dentro del dominio A1, el dominio A2, el dominio A3, el dominio B, el dominio a3, el dominio C1, el dominio C2, o se fusionan con el extremo C-terminal del polipéptido de factor VIII, donde el al menos un polipéptido heterólogo es un fragmento Fc de inmunoglobulina o un dominio de unión a FcRn.
- 39.** La proteína de fusión de factor VIII recombinante de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, donde al menos un polipéptido heterólogo se inserta dentro del dominio A1, el dominio A2, el dominio A3, el dominio B, el dominio a3, el dominio C1, el dominio C2, o se fusionan con el extremo C-terminal del polipéptido de factor VIII, donde el al menos un polipéptido heterólogo se

selecciona de albumina o de un fragmento del mismo, una subunidad β de péptido C-terminal de la gonadotropina coriónica humana, una secuencia de HAP, un transferrina, un polipéptido de PAS, un enlazador de poliglicina, o enlazadores de poliserina.

40. Un ácido nucleico aislado que codifica la proteína de fusión de factor VIII recombinante de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39.
41. Un vector que comprende el ácido nucleico aislado de la reivindicación 40.
42. El vector de la reivindicación 41, donde el vector es un plásmido, un cósmido, una partícula viral, o fago.
43. El vector de la reivindicación 41 o 42, en el que el vector es un vector de adenovirus o un vector de baculovirus o un vector de replicación autónoma.
44. El vector de una cualquiera de las reivindicaciones 41 a 43, en el que el ácido nucleico aislado está unido operativamente a un promotor, una secuencia líder, un terminador, o un potenciador.
45. Una célula huésped que comprende el vector de una cualquiera de las reivindicaciones 41 a 44.
46. La célula huésped de la reivindicación 45, en el que la proteína de fusión puede ser expresada *in vivo* y tiene una actividad pro-coagulante.
47. Una composición farmacéutica que comprende la proteína de fusión de factor VIII recombinante de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
48. Una composición farmacéutica que comprende el ácido nucleico aislado de la reivindicación 40, el vector de cualquiera de las reivindicaciones 41 a 44, o la célula huésped de la reivindicación 45 o 46, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 49.** Un método para fabricar una proteína de fusión de factor VIII recombinante que comprende cultivar la célula huésped de la reivindicación 45 o 46 en medio bajo condiciones adecuadas.
- 50.** El método de la reivindicación 49, que comprende además el aislamiento de la proteína de fusión de factor VIII recombinante del medio.