

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° **6661** de **3 de mayo de 2021**

Ref. Expediente N° NC2019/0000120

Señor
PORTOLA PHARMACEUTICALS, INC

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“PREPARACIÓN DE DERIVADOS DEL FACTOR XA”**
NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2017/038169.
FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 19 de junio de 2017.
PRIORIDAD: US 62/351,841 17 de junio de 2016.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 41 del radicado N° NC2019/0000120 del 09 de enero de 2019.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de diseñar antídotos anticoagulantes dirigidos a FXa.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un método para preparar un producto de polipéptido expresado a partir de una construcción de polinucleótidos que comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 7 o una secuencia de ácido nucleico que codifica una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos codificada por la SEQ ID NO: 7. El método puede incluir agregar un detergente a una muestra que contiene la construcción de polinucleótidos y purificar la proteína antídoto codificada a través de un cromatógrafo por afinidad basado en el inhibidor la tripsina de soja (STI, por sus siglas en inglés), un cromatógrafo de modo mixto y de intercambio de iones y/o una interacción hidrofóbica.

2. Excepción de Patentabilidad (Art. 20 Decisión 486 literal (d))

El objeto de la reivindicación 41 no es patentable de acuerdo con el artículo 20 de la Decisión 486, toda vez que reclama un método para revertir o inhibir la anticoagulación en un paciente que recibe un tratamiento de anticoagulación, que comprende, administrar una composición farmacéutica y, dicho método de tratamiento terapéutico corresponde a materia exceptuada de patentabilidad.

3. De la solicitud de patente

3.1. Título



Oficio N° 6661 de 3 de mayo de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0000120

El nombre de la invención de que se trata en el artículo 27 literal d) de la Decisión 486 deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

El solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2019/0000120 el 9 de enero de 2019, tituló la invención como: "PREPARACIÓN DE DERIVADOS DEL FACTOR XA". Este título no se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el título siguiente: "MÉTODO PARA PURIFICAR UN POLIPÉPTIDO DERIVADO DEL FACTOR XA Y COMPOSICIONES QUE LO COMPRENDEN".

3.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- La reivindicación 1 no es clara porque, se refiere a un método para preparar un polipéptido a partir de un polinucleótido con la SEQ ID NO:7 o *"una secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90% de identidad"* con dicha SEQ ID NO: 7, en donde el método se caracteriza por cuatro etapas que, no señalan las condiciones específicas esenciales para su reproducción, ya que, no mencionan: el tipo de detergente empleado ni sus proporciones requeridas, ni la composición del primer amortiguador de elución; así como tampoco se menciona, el tipo de sal del amortiguador de elución dos, ni la concentración de todos los amortiguadores que, pretende definirse, empleando el término *"al menos"* que es impreciso. Se sugiere al solicitante incluir las condiciones señaladas para cada una de las etapas técnicas y sustituir los términos imprecisos como *"al menos"* y los porcentajes de identidad, por las secuencias específicas de las variantes y, por los rangos de concentraciones permitidos para los amortiguadores, lo anterior de acuerdo con lo soportado en la descripción.
- La reivindicación 10 no es clara porque, se refiere a una membrana de intercambio de iones *"Sartobind™"* que corresponde a una marca registrada y se refiere de manera imprecisa el objeto señalado porque sus características pueden variar a lo largo del tiempo. Se sugiere al solicitante reemplazar la referencia de productos mediante marcas registradas por la inclusión de sus componentes precisos.
- Las reivindicaciones 11, 13, 15 a 18, 20 a 27 y 29 a 36 no son claras porque se refieren a las muestras purificadas o a las células productoras del antídoto mediante las expresiones: *"una o más"*, *"al menos de alrededor de"*, *"al menos"*, *"más de alrededor de"* o *"alrededor de"* que son imprecisas e impiden establecer las condiciones señaladas. Se sugiere sustituir dichas expresiones por términos precisos o rangos concretos.
- La reivindicación 28 no es clara porque se refiere a un polipéptido, pero dicha molécula pretende caracterizarse mediante la expresión: *"preparado mediante un método de cualquiera de las reivindicaciones 1-27"* y no mediante sus características técnicas estructurales y funcionales, esto es, mencionando su secuencia completa de aminoácidos y su actividad de antídoto. Se recuerda al solicitante que no puede caracterizarse un producto mediante su método de obtención cuando el mismo puede ser definido mediante su estructura y función, por lo que se sugiere incluir dichas características esenciales en la reivindicación.

4. Argumentos de la Oposición



Oficio N° 6661 de 3 de mayo de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0000120

Argumentaciones de LAFRANCOL S.A.S.

El opositor señala que: *“(…) La solicitud de la referencia incumple los requisitos materiales de patentabilidad establecidos en el Título II, Capítulo I de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, estos son: Novedad, Nivel Inventivo y Aplicación Industrial. Vale recordar que por Novedad se entiende aquella invención que no se encuentra comprendida dentro del estado de la técnica, siendo ésta última la que comprende todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de la patente. Con respecto al Nivel Inventivo, cabe señalar que dicho requisito se cumple cuando a una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, no se le hubiese resultado dicha invención obvia o derivada de manera evidente del estado de la técnica. Por último, se entiende que una aplicación es susceptible de aplicación industrial cuando su objeto puede ser producido o utilizado en cualquier tipo de industria, entendiéndose por industria la referida a cualquier actividad productiva.”*

Posteriormente, sostiene que: *“La solicitud de patente relativa al Expediente NC2019/0000120, señala la siguiente prioridad: US201662351841P del 17/06/2016.*

Esta solicitud de patente pretende proteger en Colombia, un método para preparar un producto de polipéptido expresado a partir de una construcción de polinucleótidos que comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 7 o una secuencia de ácido nucleico que codifica una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos codificada por la SEQ ID NO: 7,

(…)

La memoria descriptiva, señala el «Factor Xa» o «fXa» o «proteína fXa» es una serina proteasa en la vía de coagulación de la sangre, que es producida a partir del factor X inactivo (fX, SEQ ID NO. 1, Tabla 1). La secuencia de nucleótidos que codifica el factor X humano («fX») puede encontrarse en GenBank con el número de acceso «NM_000504». Tras la escisión catalítica de los primeros 52 residuos de la cadena pesada, fX se activa en fXa. FXa contiene una cadena ligera y una cadena pesada. Los primeros 45 residuos de aminoácidos (residuos 1-45 de la SEQ ID NO. 1) de la cadena ligera se denomina el dominio Gla porque contiene 11 residuos de ácido γ-carboxiglutámico (Gla) modificados de manera postraducciona. También contiene una secuencia de pila aromática (6 residuos de aminoácidos) (residuos 40-45 de la SEQ ID NO. 1). La digestión de quimotripsina retira de manera selectiva los residuos 1-44 que dan como resultado fXa sin dominio Gla. El dominio catalítico de serina proteasa de fXa se ubica en la cadena pesada de extremo C. La cadena pesada de fXa es altamente homóloga a otras serinas proteasas tales como trombina, tripsinas y proteína C activada.

(…)

Todo lo publicado antes del 17/06/2016 es parte del estado de la técnica.”

A continuación, se refiere el opositor a antecedentes que respaldan la oposición y menciona el documento: *“1. US2015025011 del 22/01/2015.*

“Unit dose formulation of antidotes for factor XA inhibitors and methods of using the same”.



Oficio N° 6661 de 3 de mayo de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0000120

Prioridad: US20090225887P del 15/07/2009.

Esta solicitud de patente, que es parte del estado de la técnica, pretende proteger una formulación de dosis unitaria que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y de aproximadamente 200 miligramos a aproximadamente 1 gramo de un polipéptido de dos cadenas que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO. 13.

Dicha formulación, que tiene de aproximadamente 400 miligramos a aproximadamente 900 miligramos del polipéptido.

Por otro lado, reivindica un paquete o kit que comprende un recipiente que contiene una formulación de dosis unitaria que comprende de aproximadamente 200 miligramos a aproximadamente 1 gramo de un polipéptido de dos cadenas que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO. 13 y un prospecto que indica que la formulación en dosis unitaria es adecuado para prevenir, reducir o encapsular el sangrado en un sujeto humano que se somete a un tratamiento anticoagulante con un inhibidor del factor Xa (fXa), ya sea que el inhibidor de fXa sea un inhibidor directo de fXa o un inhibidor indirecto de fXa.

La memoria descriptiva señala, en una realización, la invención se dirige a una formulación de dosis unitaria que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un polipéptido de dos cadenas que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO. 13 o un polipéptido que tiene al menos un 80% de homología con la SEC ID NO. 13, en una cantidad, aproximadamente de 10 miligramos a aproximadamente 2 gramos. En algunas realizaciones, la cantidad es de aproximadamente 100 miligramos a aproximadamente 1,5 gramos o de aproximadamente 200 miligramos a aproximadamente 1 gramo o de aproximadamente 400 miligramos a aproximadamente 900 miligramos.

De igual manera, en otra realización, la invención se dirige a una formulación de dosis unitaria para administración a un sujeto que se somete a una terapia anticoagulante con una cantidad neutralizante, una formulación que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad neutralizadora de un polipéptido de dos cadenas que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO. 13 o un polipéptido que tenga al menos un 80% de homología con la SEC ID NO. 13.

Luego indica, ciertas realizaciones, el polipéptido es liofilizado.

Asimismo, indica, el "Factor Xa" o "fXa" o "proteína fXa" se refiere a una serina proteasa en la vía de coagulación de la sangre que se produce a partir del factor X inactivo (fX). El factor Xa es activado por el factor IXa con su cofactor, factor VIIIa, en un complejo conocido como Xasa intrínseca, o factor VIIa con su cofactor, factor tisular, en un complejo conocido como Xasa extrínseca. fXa forma un complejo de protrombinasa unido a membrana con factor Va y es el componente activo en el complejo de protrombinasa que cataliza la conversión de protrombina a trombina. La trombina es la enzima que cataliza la conversión de fibrinógeno a fibrina, lo que finalmente conduce a la formación de coágulos sanguíneos.

La secuencia de aminoácidos correspondiente y la estructura de dominio de fX se describen en Leytus et al., Biochemistry, 1986, 25: 5098-5102. La estructura de dominio de fX maduro también se describe en Venkateswarlu, D. et al., Biophysical Journal, 2002, la escisión catalítica de los primeros 52 residuos (aminoácidos 143 a 194 de la SEQ ID NO. 3) de la cadena pesada, fX se activa para fXa (SEQ ID NO. 6). FXa contiene una



Oficio N° 6661 de 3 de mayo de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0000120

cadena liviana (SEQ ID NO. 8) y una cadena pesada (SEQ ID NO. 9). Los primeros 45 residuos de aminoácidos (residuos 1-45 de la SEQ ID NO 6) de la cadena ligera se denominan dominio Gla porque contienen 11 residuos de ácido γ-carboxiglutámico (Gla) modificados después de la traducción. La cadena pesada de fXa es altamente homóloga a otras serina proteasas como la trombina, la tripsina y la proteína C activada.

El término "aislado" como se usa en este documento con respecto a los ácidos nucleicos, como el ADN o el ARN, se refiere a las moléculas separadas de otros ADN o ARN, respectivamente, que están presentes en la fuente natural de la macromolécula. El término "ácido nucleico aislado" significa incluir fragmentos de ácido nucleico que no son naturalmente fragmentos y no podrían encontrarse en el estado natural. El término "aislado" también se usa en el presente documento para referirse a polipéptidos y proteínas que se aíslan de otras proteínas celulares y se pretende que abarque tanto polipéptidos recombinantes como purificados.

Mas adelantes, señala, esta formulación emplea un polipéptido liofilizado (..) e incluye la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 13, para finalmente resaltar que, este antecedente le resta nivel inventivo a la solicitud NC2019/0000120.

Seguidamente se refiere el opositor al documento: "2. WO2014116275 del 31/07/2014.

"Inhibition of tissue factor pathway inhibitor with factor Xa derivatives". Prioridad: US201361756359P del 24/01/2013.

Esta solicitud de patente, que es parte del estado de la técnica, pretende proteger un método para tratar un efecto de sangrado en un sujeto que lo necesite, que comprende la administración al sujeto de una cantidad efectiva de un polipéptido factor derivado de Xa (fXa) (a) que comprende una cadena pesada fXa que comprende una modificación en un sitio activo y b) que no incluye una cadena ligera o consiste en una cadena ligera deficiente en Gla o des-Gla fXa.

La memoria descriptiva indica la tabla 3. Secuencia polipeptídica de un derivado fXa luego de remover la unión -RKRRKR (SEQ ID NO. 3) (...) y sostiene que este antecedente le resta nivel inventivo a la solicitud NC2019/0000120.

Luego, se refiere al opositor al documento: "3. US5589571 del 31/12/1996.

"Process for production of inhibited forms of activated blood factors". Prioridad: US19940330978 del 28/10/1994.

Esta solicitud de patente, que es parte del estado de la técnica, en su memoria descriptiva indica, el factor X se puede purificar a partir de fuentes naturales, sintéticas o recombinantes mediante una serie de diferentes técnicas de extracción y cromatografía, como: una combinación de cromatografía de intercambio iónico, afinidad a heparina e hidroxiapatita (Kosow, DP, Thromb. Res., 9 (6): 565-573 (1976); dextrano sulfatado; una combinación de adsorción de citrato de bario, precipitación con sulfato de amonio, cromatografía de intercambio iónico y afinidad a heparina, cromatografía de interacción hidrofóbica y como un subproducto en la purificación de otros factores de coagulación sanguínea.

La cadena pesada contiene la serina proteasa, el sitio activo similar a la tripsina y el péptido enzimático N-terminal que está glicosilado.



Oficio N° **6661** de **3 de mayo de 2021**

Ref. Expediente N° NC2019/0000120

Este antecedente le resta nivel inventivo a la solicitud de Expediente NC2019/0000120.”

Finalmente, el opositor se refiere al documento: “4. US5189019 del 23/02/1993.

"Antistasin derived anticoagulant protein" Prioridad: US19900512695 del 23/04/1990.

Esta solicitud de patente, que es parte del estado de la técnica, pretende proteger una proteína que tiene aproximadamente un peso molecular de 6000 daltons y tiene la siguiente secuencia:

(...)

Así como también protege, una composición terapéutica para inhibir la coagulación que comprende una cantidad efectiva de la proteína anterior y un portador farmacéuticamente aceptable.

Por otro lado, reivindica un método para inhibir la coagulación sanguínea en un mamífero que comprende administrar al mamífero una dosis efectiva de la composición anterior.

La memoria descriptiva señala, la presente invención describe la construcción por ingeniería genética y producción por tecnología de ADN recombinante de la proteína de la invención. La invención también incluye otras versiones de la proteína que conservan las características de la actividad inhibitoria del factor Xa y su actividad biológica.

Este antecedente le resta nivel inventivo a la solicitud de Expediente NC2019/0000120.”

Concluye el opositor que: “Por todos los antecedentes expuestos (se adjunta una copia de todos los documentos citados en este informe), es evidente que la solicitud de Expediente NC2019/0000120 carece de nivel inventivo, considerando que la preparación de derivados del factor XA se desprenden del arte previo.

Siendo, la preparación de derivados del factor XA, según lo indicado en la solicitud relativa al Expediente NC2019/0000120, algo que se desprende del estado del arte, se reafirma el fundamento de la carencia de nivel inventivo, pues el objeto de la invención y los elementos que la componen son conocidos y forman parte del arte previo.

Por consiguiente, podemos afirmar en forma categórica, que esta solicitud de patente debe ser denegada, debido a que no presenta nivel inventivo para gozar de un privilegio industrial en Colombia, ya que la preparación de derivados del factor XA, según lo indicado en esta solicitud de patente, se desprenden del estado de la técnica (sic)”

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 17 de junio de 2016 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US20150057228	“Antidotes for factor Xa inhibitors and methods of using the same”	26 de febrero de 2015

Oficio N° 6661 de 3 de mayo de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0000120

D2	WO2011008885	“Unit dose formulation of antidotes for factor Xa inhibitors and methods of using the same”	20 de enero de 2011
D3	WO2013188587	“Method for purification of recombinant factor Xa derivatives”	19 de diciembre de 2013

El documento D1¹ divulga antídotos que tienen como blanco el factor de coagulación Xa y son derivados de la proteína factor Xa y se unen a esta neutralizándola pero no forman un complejo con la protrombinasa (Pág. 1, Resumen).

El documento D2² divulga formulaciones por unidad de dosis de antídotos para el anticoagulante factor Xa y métodos para evitar o prevenir el sangrado en un paciente que experimenta terapia anticoagulante con inhibidor del factor Xa (Pág. 1, Resumen).

El documento D3³ divulga métodos y kits para purificar serina proteasas que implican: cargar una serina proteasa a una columna de afinidad basada en inhibidor tripsina de soya (STI) y eluir la serina proteasa con un amortiguador de elución que comprende un agente que interrumpe la interacción entre el STI y la serina proteasa (Pág. 1, Resumen).

6. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

6.1. Novedad (Art 16 Decisión 486)

La reivindicación 28 consiste en: “Un polipéptido preparado mediante un método de cualquiera de las reivindicaciones 1-27.” (Radicado N° NC2019/0000120 del 09 de enero de 2019).

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica

Características esenciales	D1
Un polipéptido expresado a partir de una construcción de polinucleótido SEQ ID NO: 7 que tiene una cadena pesada SEQ ID NO: 9, 10 o 11 o, tiene una cadena ligera SEQ ID NO: 4	Un polipéptido aislado que comprende una primera cadena SEQ ID NO: 14 o una secuencia con al menos 95% de identidad y una segunda cadena SEQ ID NO: 15 o una secuencia que tiene al menos 95% de identidad (Pág. 61, Reiv. 1)

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales del polipéptido de la reivindicación 28 habrían sido divulgadas previamente en el documento D1 que enseña, un polipéptido aislado que comprende una primera cadena SEQ ID NO: 14 o una secuencia con al menos 95% de identidad y una segunda cadena SEQ ID NO: 15 o una secuencia que tiene al menos 95% de identidad (Pág. 61, Reiv. 1), en donde la SEQ ID NO: 14 tiene un 100% de identidad y cobertura con la SEQ ID NO: 4 de la solicitud como se evidencia en el Alineamiento N° 1 y la SEQ ID NO: 15 del documento D1 tiene un 100% de identidad con la SEQ ID NO: 8 a 11 de la solicitud como se evidencia en el Alineamiento N° 2. Por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

SEQ_ID_NO_4	ANSFLFWNKYKGDQCETSPCQNQGKCKDGLGEYTCTCLEGFEGKNCELFTRKLCSLDNG	60
US_2015_0057228_A1_14	ANSFLFWNKYKGDQCETSPCQNQGKCKDGLGEYTCTCLEGFEGKNCELFTRKLCSLDNG	60

SEQ_ID_NO_4	DCDQFCHEEQNSVVCSCARGYTLADNGKACIPTGPYPGKQTLER	105
US_2015_0057228_A1_14	DCDQFCHEEQNSVVCSCARGYTLADNGKACIPTGPYPGKQTLER	105

¹<https://patents.google.com/patent/US20150057228A1/en?q=US20150057228>

²<https://patents.google.com/patent/WO2011008885A1/en?q=WO+2011008885>

³<https://patents.google.com/patent/WO2013188587A1/en?q=WO2013188587>

Oficio N° 6661 de 3 de mayo de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0000120

Alineamiento N° 1. Entre la secuencia del polipéptido SEQ ID NO: 4 de la solicitud y la secuencia de la cadena ligera del documento D1 (US_2015_0057228_A1_14).

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

SEQ_ID_NO_8	IVGGQECKDGECPWQALLINEENEGFCGGTILSEFYILTAAHCLYQAKRFKVRVGDNRNTE 60
SEQ_ID_NO_9	IVGGQECKDGECPWQALLINEENEGFCGGTILSEFYILTAAHCLYQAKRFKVRVGDNRNTE 60
SEQ_ID_NO_10	IVGGQECKDGECPWQALLINEENEGFCGGTILSEFYILTAAHCLYQAKRFKVRVGDNRNTE 60
SEQ_ID_NO_11	IVGGQECKDGECPWQALLINEENEGFCGGTILSEFYILTAAHCLYQAKRFKVRVGDNRNTE 60
US_2015_0057228_A1_15	IVGGQECKDGECPWQALLINEENEGFCGGTILSEFYILTAAHCLYQAKRFKVRVGDNRNTE 60

SEQ_ID_NO_8	QEEGGEAVHEVEVVIKHNRFKETYDFDIAVLRRLKTPITFRMNVAPACLPERDWAESTLM 120
SEQ_ID_NO_9	QEEGGEAVHEVEVVIKHNRFKETYDFDIAVLRRLKTPITFRMNVAPACLPERDWAESTLM 120
SEQ_ID_NO_10	QEEGGEAVHEVEVVIKHNRFKETYDFDIAVLRRLKTPITFRMNVAPACLPERDWAESTLM 120
SEQ_ID_NO_11	QEEGGEAVHEVEVVIKHNRFKETYDFDIAVLRRLKTPITFRMNVAPACLPERDWAESTLM 120
US_2015_0057228_A1_15	QEEGGEAVHEVEVVIKHNRFKETYDFDIAVLRRLKTPITFRMNVAPACLPERDWAESTLM 120

SEQ_ID_NO_8	TQKTGIVSGFGRTHEKGRQSTRCLKLEVPYVDRNSCKLSSSFIIITQNMFCAGYDTKQEDA 180
SEQ_ID_NO_9	TQKTGIVSGFGRTHEKGRQSTRCLKLEVPYVDRNSCKLSSSFIIITQNMFCAGYDTKQEDA 180
SEQ_ID_NO_10	TQKTGIVSGFGRTHEKGRQSTRCLKLEVPYVDRNSCKLSSSFIIITQNMFCAGYDTKQEDA 180
SEQ_ID_NO_11	TQKTGIVSGFGRTHEKGRQSTRCLKLEVPYVDRNSCKLSSSFIIITQNMFCAGYDTKQEDA 180
US_2015_0057228_A1_15	TQKTGIVSGFGRTHEKGRQSTRCLKLEVPYVDRNSCKLSSSFIIITQNMFCAGYDTKQEDA 180

SEQ_ID_NO_8	CQGDAGGPHVTRFKDITYFVTGIVSWGEGCARKGKYGIYTKVTAFLKWIDRSMKTRGLPKA 240
SEQ_ID_NO_9	CQGDAGGPHVTRFKDITYFVTGIVSWGEGCARKGKYGIYTKVTAFLKWIDRSMKTRGLPKA 240
SEQ_ID_NO_10	CQGDAGGPHVTRFKDITYFVTGIVSWGEGCARKGKYGIYTKVTAFLKWIDRSMKTRGLPKA 240
SEQ_ID_NO_11	CQGDAGGPHVTRFKDITYFVTGIVSWGEGCARKGKYGIYTKVTAFLKWIDRSMKTRGLPK - 239
US_2015_0057228_A1_15	CQGDAGGPHVTRFKDITYFVTGIVSWGEGCARKGKYGIYTKVTAFLKWIDRSMKTRGLPKA 240

SEQ_ID_NO_8	KSHAPEVITSSPL - 253
SEQ_ID_NO_9	K----- 241
SEQ_ID_NO_10	----- 240
SEQ_ID_NO_11	----- 239
US_2015_0057228_A1_15	KSHAPEVITSSPLK 254

Alineamiento N° 2. Entre las secuencias de polipéptidos SEQ ID NO: 8, 9, 10 y 11 de la solicitud y la secuencia de la cadena pesada del documento D1 (US_2015_0057228_A1_15).

Adicionalmente, el documento D1 reclama una composición farmacéutica que comprende dicho polipéptido y un portador (Pág. 61 Reiv. 4) y refiere una secuencia para el polinucleótido que codifica el polipéptido antídoto (SEQ ID NO: 16) (Pág. 4, Párr. [0048], Fig. 21), dicha SEQ ID NO: 16 del documento D1 es 100% idéntica a la SEQ ID NO: 7 de la solicitud como se evidencia en el Alineamiento N° 3.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

SEQ_ID_NO_7	ATGGGGCGCCCACTGCACCTCGTCTGCTCAGTGCCCTCCCTGGCTGGCCTCCTGCTGCTC 60
US_2015_0057228_A1_16	ATGGGGCGCCCACTGCACCTCGTCTGCTCAGTGCCCTCCCTGGCTGGCCTCCTGCTGCTC 60

SEQ_ID_NO_7	GGGGAAAGTCTGTTTCATCCGAGGGAGCAGGCCAACACATCCTGGCGAGGGTCACGAGG 120
US_2015_0057228_A1_16	GGGGAAAGTCTGTTTCATCCGAGGGAGCAGGCCAACACATCCTGGCGAGGGTCACGAGG 120

SEQ_ID_NO_7	GCCAATTCCTTTCTTTTCTGGAATAAATACAAAGATGGCGACCAAGTGTGAGACCAAGTCT 180
US_2015_0057228_A1_16	GCCAATTCCTTTCTTTTCTGGAATAAATACAAAGATGGCGACCAAGTGTGAGACCAAGTCT 180

SEQ_ID_NO_7	TGCCAGAACCAGGGCAAATGTAAGACGGCCTCGGGGAATACACCTGCACCTGTTTAGAA 240
US_2015_0057228_A1_16	TGCCAGAACCAGGGCAAATGTAAGACGGCCTCGGGGAATACACCTGCACCTGTTTAGAA 240

SEQ_ID_NO_7	GGATTGGAAGGCAAAAAGTGTGAATTATTCACACGGAAGCTCTGCAGCCTGGACAACGGG 300
US_2015_0057228_A1_16	GGATTGGAAGGCAAAAAGTGTGAATTATTCACACGGAAGCTCTGCAGCCTGGACAACGGG 300

SEQ_ID_NO_7	GACTGTGACCAAGTTCTGCCACGAGGAACAGAACTCTGTGTTGTGCTCCTGCGCCCGCGGG 360
US_2015_0057228_A1_16	GACTGTGACCAAGTTCTGCCACGAGGAACAGAACTCTGTGTTGTGCTCCTGCGCCCGCGGG 360

SEQ_ID_NO_7	TACACCTGCGCTGACACAGGCAAGGCCCTGCATTCCACAGGGCCCTACCCCTGTGGGAAA 420
US_2015_0057228_A1_16	TACACCTGCGCTGACACAGGCAAGGCCCTGCATTCCACAGGGCCCTACCCCTGTGGGAAA 420

SEQ_ID_NO_7	CAGACCTGGAACGCAGGAAGAGGAGGAAGAGGATCGTGGGAGGCCAGGAATGCAAGGAC 480
US_2015_0057228_A1_16	CAGACCTGGAACGCAGGAAGAGGAGGAAGAGGATCGTGGGAGGCCAGGAATGCAAGGAC 480

Oficio N° 6661 de 3 de mayo de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0000120

SEQ_ID_NO_7 US_2015_0057228_A1_16	GGGGAGTGTCCCTGGCAGGCCCTGCTCATCAATGAGGAAAACGAGGGTTTCTGTGGTGGA 540 GGGGAGTGTCCCTGGCAGGCCCTGCTCATCAATGAGGAAAACGAGGGTTTCTGTGGTGGA 540 *****
SEQ_ID_NO_7 US_2015_0057228_A1_16	ACCATTCTGAGCGAGTTTCTACATCCTAACGGCAGCCCACTGTCTCTACCAAGCCAAGAGA 600 ACCATTCTGAGCGAGTTTCTACATCCTAACGGCAGCCCACTGTCTCTACCAAGCCAAGAGA 600 *****
SEQ_ID_NO_7 US_2015_0057228_A1_16	TTCAAGGTGAGGGTAGGGGACCGGAACACGGAGCAGGAGGAGGGCGGTGAGGCGGTGCAC 660 TTCAAGGTGAGGGTAGGGGACCGGAACACGGAGCAGGAGGAGGGCGGTGAGGCGGTGCAC 660 *****
SEQ_ID_NO_7 US_2015_0057228_A1_16	GAGGTGGAGGTGGTCATCAAGCACAACCGGTTTCAAAAGGAGACCTATGACTTCGACATC 720 GAGGTGGAGGTGGTCATCAAGCACAACCGGTTTCAAAAGGAGACCTATGACTTCGACATC 720 *****
SEQ_ID_NO_7 US_2015_0057228_A1_16	GCCGTGCTCCGGCTCAAGACCCCCATCACCTTCCGCATGAACGTGGCGCCTGCCTGCCTC 780 GCCGTGCTCCGGCTCAAGACCCCCATCACCTTCCGCATGAACGTGGCGCCTGCCTGCCTC 780 *****
SEQ_ID_NO_7 US_2015_0057228_A1_16	CCCGAGCGTGACTGGGCGGAGTCCACGCTGATGACGCAGAAGACGGGGATTGTGAGCGGC 840 CCCGAGCGTGACTGGGCGGAGTCCACGCTGATGACGCAGAAGACGGGGATTGTGAGCGGC 840 *****
SEQ_ID_NO_7 US_2015_0057228_A1_16	TTGCGGCGCACCCACGAGAAGGGCCGGCAGTCCACAGGCTCAAGATGCTGGAGGTGCC 900 TTGCGGCGCACCCACGAGAAGGGCCGGCAGTCCACAGGCTCAAGATGCTGGAGGTGCC 900 *****
SEQ_ID_NO_7 US_2015_0057228_A1_16	TACGTGGACCGCAACAGCTGCAAGCTGTCCAGCAGCTTCATCATCACCCAGAACATGTT 960 TACGTGGACCGCAACAGCTGCAAGCTGTCCAGCAGCTTCATCATCACCCAGAACATGTT 960 *****
SEQ_ID_NO_7 US_2015_0057228_A1_16	TGTGCGGCTACGACACCAAGCAGGAGGATGCCTGCCAGGGGACGCAGGGGGCCCGCAC 1020 TGTGCGGCTACGACACCAAGCAGGAGGATGCCTGCCAGGGGACGCAGGGGGCCCGCAC 1020 *****
SEQ_ID_NO_7 US_2015_0057228_A1_16	GTCACCCGCTTCAAGGACACCTACTTCGTGACAGGCATCGTCAGCTGGGGAGAGGGCTGT 1080 GTCACCCGCTTCAAGGACACCTACTTCGTGACAGGCATCGTCAGCTGGGGAGAGGGCTGT 1080 *****
SEQ_ID_NO_7 US_2015_0057228_A1_16	GCCCGTAAGGGGAAGTACGGGATCTACACCAAGGTCACCGCCTTCCTCAAGTGGATCGAC 1140 GCCCGTAAGGGGAAGTACGGGATCTACACCAAGGTCACCGCCTTCCTCAAGTGGATCGAC 1140 *****
SEQ_ID_NO_7 US_2015_0057228_A1_16	AGGTCCATGAAAACAGGGGCTTGCCCAAGGCCAAGAGCCATGCCCGGAGGTCATAACG 1200 AGGTCCATGAAAACAGGGGCTTGCCCAAGGCCAAGAGCCATGCCCGGAGGTCATAACG 1200 *****
SEQ_ID_NO_7 US_2015_0057228_A1_16	TCCTCTCCATTAAAGTGA 1218 TCCTCTCCATTAAAGTGA 1218 *****

Alineamiento N° 3. Entre la secuencia de polinucleótidos SEQ ID NO: 7 de la solicitud y la secuencia del polinucleótido codificante del antídoto del documento D1 (US_2015_0057228_A1_16).

6.2. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 29 consiste en: “Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una parte de polipéptido de polipéptidos de dos cadenas donde alrededor de 35 %-60 % de los polipéptidos de dos cadenas tiene una cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4; alrededor de 20 %-60 % de los polipéptidos de dos cadenas tiene una cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5; alrededor de 40 %-60 % de los polipéptidos de dos cadenas tiene una cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 8; y menos de 10 % de los polipéptidos de dos cadenas tiene una cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9.” (Radicado N° NC2019/0000120 del 09 de enero de 2019).

Tabla 2. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D2	D3
----------------------------	----	----

Oficio N° 6661 de 3 de mayo de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0000120

Una composición farmacéutica que comprende	Una formulación por unidad de dosis que comprende: (Pág. 122 Reiv. 1)	Una composición de serina proteasa derivada de fXa (Pág. 12, Párr. [0060]) sustancialmente purificada que retiene su actividad biológica que comprende (Pág. 14, Párr. [0066])
un portador farmacéuticamente aceptable y	Un portador farmacéuticamente aceptable y (Pág. 122 Reiv. 1)	No se menciona
una parte de un polipéptido de dos cadenas donde alrededor de 35 %-60 % de los polipéptidos de dos cadenas tiene una cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4; alrededor de 20 %-60 % de los polipéptidos de dos cadenas tiene una cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5; alrededor de 40 %-60 % de los polipéptidos de dos cadenas tiene una cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 8; y menos de 10 % de los polipéptidos de dos cadenas tiene una cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9.	Alrededor de 10mg a alrededor de 2g de un polipéptido de dos cadenas que comprende la SEQ ID NO: 13 o una secuencia con al menos 80% de homología a esta (Pág. 122 Reiv. 1)	Al menos alrededor de 50%, al menos alrededor de 60% de una o más proteínas y componentes secos de la solución de muestra (Pág. 14, Párr. [0066])

El documento D2 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 29 porque divulga, una formulación por unidad de dosis que comprende: un portador farmacéuticamente aceptable y alrededor de 10mg (100%) a alrededor de 2g (0,5%) de un polipéptido de dos cadenas que comprende la SEQ ID NO: 13 o una secuencia con al menos 80% de homología a esta (Pág. 122 Reiv. 1), en donde la SEQ ID NO: 13 del documento D2 contiene con una identidad del 100% los residuos 1 a 105 de la SEQ ID NO: 4 de la solicitud como se evidencia en el Alineamiento N° 4; así mismo, dicha SEQ ID NO: 13 tiene una identidad del 100% con los residuos 106 a 253 de la SEQ ID NO: 8, 106 a 241 de la SEQ ID NO: 9, 106 a 240 de la SEQ ID NO: 10 y 106 a 239 de la SEQ ID NO: 11 de la solicitud como se evidencia en el Alineamiento múltiple N° 5.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

SEQ_ID_NO_4
WO_2011_008885_A1_13

ANSFLFWNKYKDGQDQCETSPCQNQGKCKDGLGEYTCTCLEGFEGKNCELFTRKLCSLDNG 60
ANSFLFWNKYKDGQDQCETSPCQNQGKCKDGLGEYTCTCLEGFEGKNCELFTRKLCSLDNG 60

SEQ_ID_NO_4
WO_2011_008885_A1_13

DCDQFCHEEQNSVVCSCARGYTLADNGKACIPTGPYPGKQTLER----- 105
DCDQFCHEEQNSVVCSCARGYTLADNGKACIPTGPYPGKQTLERIVGGQECKDGECPWQ 120

Alineamiento N° 4: Entre la SEQ ID NO: 4 de la solicitud y el polipéptido SEQ ID NO: 13 (WO_2011_008885_A1_13) del documento D2.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

SEQ_ID_NO_8
SEQ_ID_NO_9
SEQ_ID_NO_10
SEQ_ID_NO_11

-----IVGGQECKDGECPWQ 15
-----IVGGQECKDGECPWQ 15
-----IVGGQECKDGECPWQ 15
-----IVGGQECKDGECPWQ 15

Oficio N° 6661 de 3 de mayo de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0000120

WO_2011_008885_A1_13	DCDQFCHEEQNSVVCARGYTLADNGKACIPTGPYPCGKQTLERIVGGQECKDGECPWQ	120

SEQ_ID_NO_8	ALLINEENEGFCGGTILSEFYILTAACHLYQAKRFKVRVGDNRNTEQEEGGEAVHEVEVVI	75
SEQ_ID_NO_9	ALLINEENEGFCGGTILSEFYILTAACHLYQAKRFKVRVGDNRNTEQEEGGEAVHEVEVVI	75
SEQ_ID_NO_10	ALLINEENEGFCGGTILSEFYILTAACHLYQAKRFKVRVGDNRNTEQEEGGEAVHEVEVVI	75
SEQ_ID_NO_11	ALLINEENEGFCGGTILSEFYILTAACHLYQAKRFKVRVGDNRNTEQEEGGEAVHEVEVVI	75
WO_2011_008885_A1_13	ALLINEENEGFCGGTILSEFYILTAACHLYQAKRFKVRVGDNRNTEQEEGGEAVHEVEVVI	180

SEQ_ID_NO_8	KHNRFTKETYDFDI AVLRLKTPITFRMNVAPACLPERDWAESTLMTQKTGIVSGFGRTHE	135
SEQ_ID_NO_9	KHNRFTKETYDFDI AVLRLKTPITFRMNVAPACLPERDWAESTLMTQKTGIVSGFGRTHE	135
SEQ_ID_NO_10	KHNRFTKETYDFDI AVLRLKTPITFRMNVAPACLPERDWAESTLMTQKTGIVSGFGRTHE	135
SEQ_ID_NO_11	KHNRFTKETYDFDI AVLRLKTPITFRMNVAPACLPERDWAESTLMTQKTGIVSGFGRTHE	135
WO_2011_008885_A1_13	KHNRFTKETYDFDI AVLRLKTPITFRMNVAPACLPERDWAESTLMTQKTGIVSGFGRTHE	240

SEQ_ID_NO_8	KGRQSTRLKMLEVPYVDRNSCKLSSSFIIITQNMFCAGYDTKQEDACQGDAGGPHVTRFKD	195
SEQ_ID_NO_9	KGRQSTRLKMLEVPYVDRNSCKLSSSFIIITQNMFCAGYDTKQEDACQGDAGGPHVTRFKD	195
SEQ_ID_NO_10	KGRQSTRLKMLEVPYVDRNSCKLSSSFIIITQNMFCAGYDTKQEDACQGDAGGPHVTRFKD	195
SEQ_ID_NO_11	KGRQSTRLKMLEVPYVDRNSCKLSSSFIIITQNMFCAGYDTKQEDACQGDAGGPHVTRFKD	195
WO_2011_008885_A1_13	KGRQSTRLKMLEVPYVDRNSCKLSSSFIIITQNMFCAGYDTKQEDACQGDAGGPHVTRFKD	300

SEQ_ID_NO_8	TYFVTGIVSWGEGCARKGKYGIYTKVTAFLKWIDRSMKTRGLPKAKSHAPEVITSSPL	253
SEQ_ID_NO_9	TYFVTGIVSWGEGCARKGKYGIYTKVTAFLKWIDRSMKTRGLPKAK-----	241
SEQ_ID_NO_10	TYFVTGIVSWGEGCARKGKYGIYTKVTAFLKWIDRSMKTRGLPKA-----	240
SEQ_ID_NO_11	TYFVTGIVSWGEGCARKGKYGIYTKVTAFLKWIDRSMKTRGLPK-----	239
WO_2011_008885_A1_13	TYFVTGIVSWGEGCARKGKYGIYTKVTAFLKWIDRSMKTRGLPKAKSHAPEVITSSPLK	359

Alineamiento N° 4: Entre las SEQ ID NO: 8, 9, 10 y 11 de la solicitud y el polipéptido SEQ ID NO: 13 (WO_2011_008885_A1_13) del documento D2.

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 29 y, la composición divulgada en D2, consiste en que la composición de la solicitud, menciona concentraciones en porcentaje para cada una de las secuencias de polipéptidos de doble cadena incluidas.

No se evidencia un efecto técnico asociado a las concentraciones señaladas, toda vez que, dichos rangos de porcentaje no se definen claramente en la reivindicación porque, contienen el término “*alrededor de*” que es impreciso e impide establecer el valor exacto del intervalo de concentración reclamado para cada componente, y por lo tanto, no es posible correlacionar las pruebas técnicas de la solicitud que se refieren a rangos de concentraciones específicos para cada polipéptido; además, la solicitud no demuestra que cada uno de los péptidos se encuentre en los rangos de concentración reivindicados en la solicitud, toda vez que, solamente se anexan pruebas técnicas para un proceso de purificación que da como resultado isoformas de cadena ligera intacta de entre 37,9% a 46,8%, isoformas de cadena pesada SEQ ID NO: 8 de entre 46,9% a 57,8%, isoformas de cadena pesada SEQ ID NO: 9 de entre 2,7% a 9%, isoformas de cadena pesada SEQ ID NO: 10, de entre 0,6% a 0,8% e isoformas de cadena pesada SEQ ID NO: 11 de entre 4% a 5% (Págs. 30 y 31, Tabla isoformas de cadena ligera).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición conocida en D2 con el fin de obtener una composición alternativa?

Sin embargo, una composición de serina proteasa derivada de fXa (Pág. 12, Párr. [0060]) sustancialmente purificada que retiene su actividad biológica que comprende al menos alrededor de 50% o al menos alrededor de 60% de una o más proteínas y componentes secos de la solución de muestra (Pág. 14, Párr. [0066]), ya había sido divulgada en el documento D3 que se refiere a, un método para obtener dicha composición de serina proteasa purificada que comprende cargar la serina proteasa a una columna de afinidad cromatográfica basada en inhibidor de tripsina de soya (STI) y eluir dicha serina proteasa con un amortiguador de elución que comprende un agente que interrumpe la interacción entre la STI y la serina proteasa (Pág. 21, Reiv. 1), dicho amortiguador de elución es

Oficio N° **6661** de **3 de mayo de 2021**

Ref. Expediente N° NC2019/0000120

arginina y permanece en la composición final porque, es reconocido como un excipiente seguro y no es necesaria su remoción (Pág. 11, Párr. [0057]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, llevaría a cabo un método de purificación de una serina proteasa derivada de fXa como la del documento D3, para obtener una composición de polipéptidos fXa como la de D2, con concentraciones de alrededor de 60%, y llegaría así, al objeto de la reivindicación 29. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D2 señala que la formulación es liofilizada (Pág. 123, Reiv. 19).

Las reivindicaciones dependientes 30 a 40 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición de la reivindicación 29, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

7. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US20150057228	28	Novedad
D2	WO2011008885	29 a 40	Nivel Inventivo
D3	WO2013188587	29 a 40	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 6661 de 3 de mayo de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0000120

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2019/0000120		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2017/038169		19 de junio de 2017							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
17/06/2016				X					
Solicitante									
PORTOLA PHARMACEUTICALS, INC									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	41	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA		
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 40	
Palabras clave utilizadas	FACTOR XA INHIBITORS, ANTICOAGULATION ANTIDOTE, SERINE PROTEASE.	
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP:	C12N 9/64, C07K 1/22

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
SIPI	CO 03024371	05/12/2003	-	-	A
	CO 09070741	08/07/2009	-	-	
	CO 16073435	23/03/2016	-	-	
ISA EPO	US2014346397	27/11/2014	-	-	A
	Sinha U.	01/12/1992	-	-	
	Lu G.	01/04/2013	-	-	
	US5589571	31/12/1996	-	-	
	US5189019	23/02/1993	-	-	
	Justesen, S. F	01/05/2009	-	-	
USPTO	WO2013188587	19/12/2013	29 a 40	(Pág. 12, Párr. [0066]), (Pág. 21, Reiv. 1), (Pág. 11, Párr. [0057]).	Y
	WO2016029061	25/02/2016	-	-	A
PatentLens	US20150057228	26/02/2015	28 SEQ ID NO: 4 y 7 a 11	SEQ ID 16 (100%) SEQ ID NO: 11 a 15 (100%) (Pág. 61 Reiv. 4) (Pág. 61 Reiv. 1) (Pág. 4, Párr. [0048], Fig. 21),	X
STN	WO 2011008885	20/01/2011	29 a 40 SEQ ID NO: 4 y 8 a 11	SEQ ID NO: 11, 12, 14 , 15 y 18 (100%) (Pág. 121, Reiv. 1) (Pág. 123, Reiv. 19)	Y
	US 20140134151	15/05/2014	-	SEQ ID NO: 11	A
	US 20140079684	20/03/2014	-	-	

Oficio N° 6661 de 3 de mayo de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0000120

(¹) Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.	Sinha, U., Hancock, T. E., Lin, P. H., Hollenbach, S., & Wolf, D. L. (1992). Expression, purification, and characterization of inactive human coagulation factor Xa (Asn322Ala419). Protein expression and purification, 3(6), 518–524. https://doi.org/10.1016/1046-5928(92)90070-d Lu, G., DeGuzman, F. R., Hollenbach, S. J., Karbarz, M. J., Abe, K., Lee, G., Luan, P., Hutchaleelaha, A., Inagaki, M., Conley, P. B., Phillips, D. R., & Sinha, U. (2013). A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. Nature medicine, 19(4), 446–451. https://doi.org/10.1038/nm.3102 Justesen, S. F., Lamberth, K., Nielsen, L. L., Schafer-Nielsen, C., & Buus, S. (2009). Recombinant chymosin used for exact and complete removal of a prochymosin derived fusion tag releasing intact native target protein. Protein science: a publication of the Protein Society, 18(5), 1023–1032. https://doi.org/10.1002/pro.112
(²) Categorías de documentos citados	
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada. “T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.	
Fecha del reporte de búsqueda: (19/04/2021)	
Examinador: PAULA ANDREA MORENO GONZALEZ	