



Shen 2
Q7

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organización y
Organización CSA Ltda

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

09-123134

INVENTARIO

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

LIPOSOMA TRANSPULMONAR PARA CONTROLAR LA LLEGADA DE
FARMACO

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

HIROFUMI TAKEUCHI Y OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

DOMICILIO

GIFU-SHI, GIFU, JAPON Y CHIYODA-KU, TOKYO, JAPON, RESPECTIVAMENTE

74. APODERADO

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C.,



PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-123134- -00000-0000

Fecha: 2009-10-30 16:33:34 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Evs: 378, FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 73

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

- ☒ Patente de Invención.
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
- ☒ Capítulo I.
- ☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: HIROFUMI TAKEUCHI Y
OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD
Sociedades constituidas y existentes bajo
las leyes de Japón.

Dirección: 7-91, Awanonishi,
Gifu-shi,
Gifu 5020006,
Japón

y

9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome,
Chiyoda-ku,
Tokyo 1018535,
Japón

Respectivamente

Domicilio: Gifu-shi,
Gifu,
Japón

y

Chiyoda-ku,
Tokyo,
Japón

Respectivamente

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211.86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

35.456.344

T.P

23.555

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. Hirofumi TAKEUCHI
7-91, Awanonishi,
Gifu-shi,
Gifu 5020006,
Japón
3. Hidekazu TOYOBUKU
c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.,
224-18 Ebisuno,
Hiraishi,
Kawauchi-cho, Tokushima-shi,
Tokushima 7710182,
Japón

2. Koji NAKANO
c/o GIFU PHARMACEUTICAL UNIVERSITY,
5-6-1, Mitahorahigashi,
Gifu-shi,
Gifu 5028585,
Japón

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/JP2008/056156 Fecha: 28 de marzo de 2008
Publicación Internacional No. WO 2008/120736 A1 Fecha: 09 de octubre de 2008

6

Título (54)

LIPOSOMA TRANSPULMONAR PARA CONTROLAR LA LLEGADA DE FÁRMACO

7

Clasificación Internacional (51)

A61K 047/032 A61K 48/00
A61K 9/127 A61K 47/36

8

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐

JP

30 de marzo de 2007

2007-090874

9

Comprobante de pago No.: 09-77,201 Fecha: 13 de octubre de 2009
Comprobante de pago No.: 09-78,661 Fecha: 19 de octubre de 2009

10

Anexos:

☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 540.000.oo.

☒ Comprobante de pago por una reivindicación adicional después de la decimoquinta reivindicación por \$25.000.oo.

☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☐ Poderes, si fuere el caso.

☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐ Declaraciones.

☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)

☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)

☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.

☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.

☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

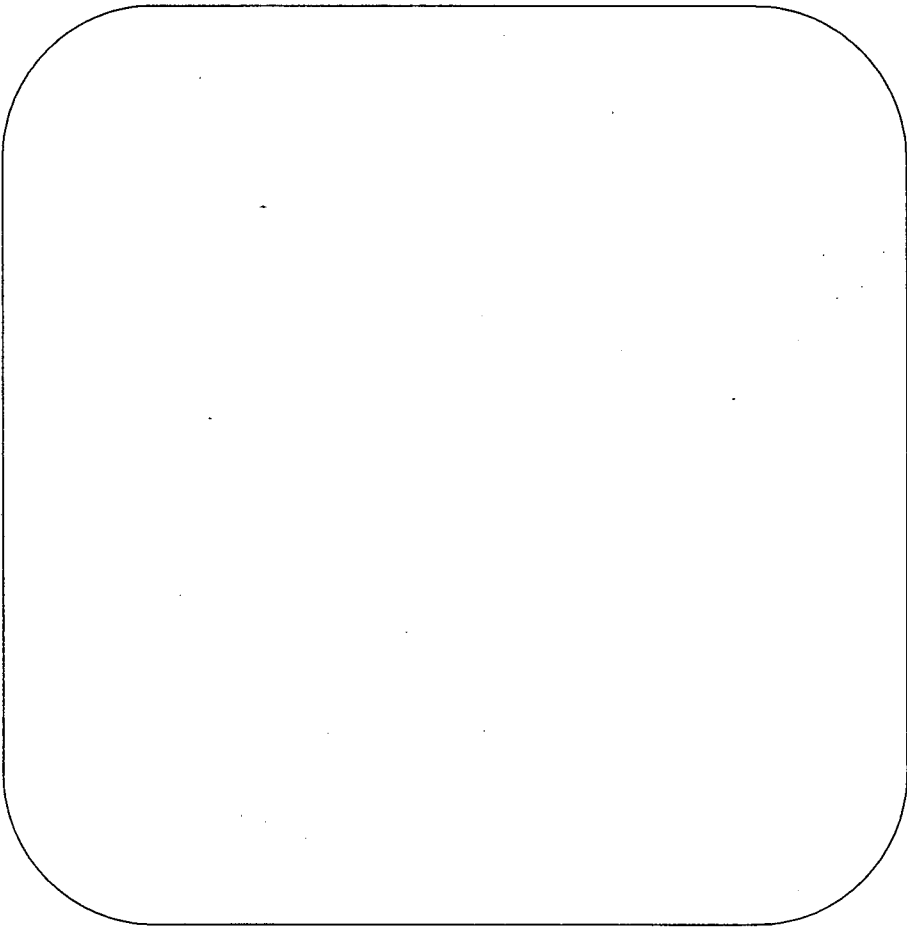
☐ Arte final 12x12

☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA : Luz Clemencia De Paez
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

SCT

4

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2008/120736 A1

Descripción:

Páginas 23 en el idioma original

Páginas 22 en español

Reivindicaciones: Número (s) 16

Figuras: Número (s) 1

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

CESION

ASSIGNMENT

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)	I (we), the undersigned
	1) Hirofumi TAKEUCHI
	2) Koji NAKANO
	3) Hidekazu TOYOBUKU
domiciliado(s) en	of 1) 7-91, Awanonishi, Gifu-shi, Gifu 5020006, Japan
	2) c/o GIFU PHARMACEUTICAL UNIVERSITY, 5-6-1,
	Mitahorahigashi, Gifu-shi, Gifu 5028585, Japan
	3) c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., 224-18, Ebisuno, Hiraishi,
	Kawauchi-cho, Tokushima-shi, Tokushima 7710182, Japan
declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es)	state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:
de la invención:	TRANSPULMONARY LIPOSOME FOR
	CONTROLLING DRUG ARRIVAL
declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos), sin limitación, a favor de la sociedad	state as well, that assign, without reservations or limitations in favour of 1) Hirofumi TAKEUCHI
	2) OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.
constituida y existente de conformidad con las leyes de	a corporation constituted and existing in conformity with the laws of
	2) Japan
domiciliada en	domiciled in
	1) 7-91, Awanonishi, Gifu-shi, Gifu 5020006, Japan
	2) 9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 1018535 Japan
todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de invención correspondiente en la República de Colombia.	all rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent invention, in the Republic of Colombia

Dado y firmado hoy/Given and signed this 31st of August, 2009
en/in Japan

por/by 1) Hirofumi TAKEUCHI, 2) Koji NAKANO
3) Hidekazu TOYOBUKU

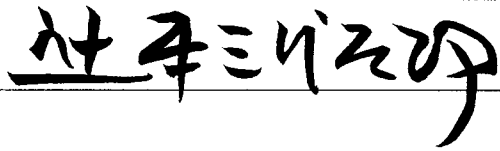
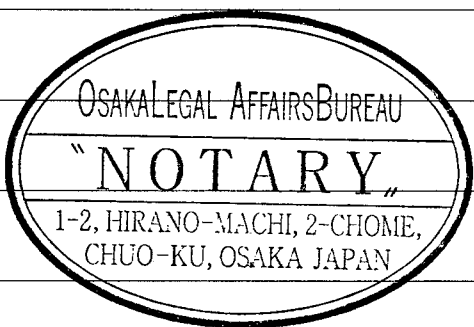
Firma/Signature

Hirofumi Takeuchi
1) Hirofumi TAKEUCHI

Koji Nakano
2) Koji NAKANO

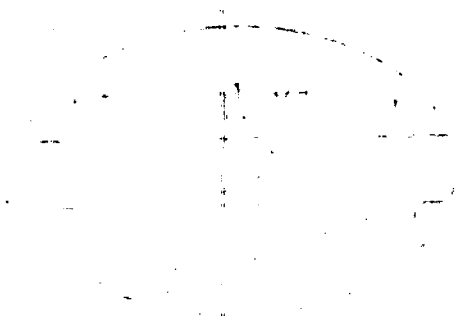
Hidekazu Toyobuku
3) Hidekazu TOYOBUKU



登簿平成 21 年第 529 号	
竹内 洋文	中野 浩士
豊福 秀一	
上記の者は代理人三枝 英二により当公証	
人の面前でこの証書の署名を自認した。——	
よってこれを認証する。——	
平成 21 年 9 月 8 日当公証人役場において	
大阪市中央区平野町 2 丁目 1 番 2 号(沢の鶴ビル内)	
大阪法務局所属	
公証人	
	
	

11

1900



1900

Registration No. 529 - 2009

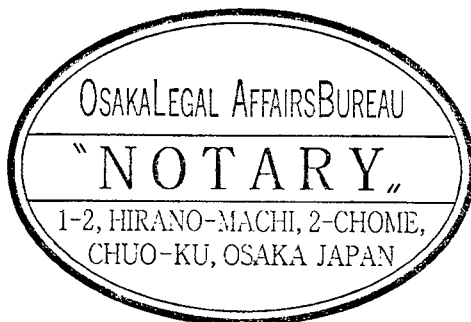


CERTIFICATE

I, the undersigned, hereby certify that Eiji SAEGUSA, a proxy for Hirofumi TAKEUCHI, Koji NAKANO and Hidekazu TOYOBUKU, i.e. the inventors and assignors, has stated in my very presence that said Hirofumi TAKEUCHI, Koji NAKANO and Hidekazu TOYOBUKU acknowledged themselves to have signed to the ASSIGNMENT.

Dated on this 8th day of September, 2009


Miyotaro TSUJIMOTO
Notary
Osaka Legal Affairs Bureau
1-2, Hirano-Machi, 2-Chome
Chuo-ku, Osaka Japan



総 第 4066 号



明 証

大阪法務局所属公証人

辻本 三代太郎

平成 21 年 9 月 - 8 日付

平成 21 年 登簿 第 529 号

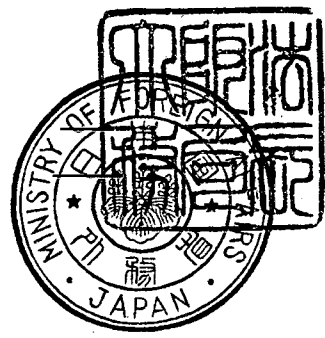
この認証の付与は、在職中の公証人が
その権限に基づいてしたものであり、
かつ、その押印は、真実のものであること
を証明する。

For legalization by the foreign consul in Japan,
this is to certify that the Seal affixed hereto
is genuine.
Osaka, SEP. 9 2009 *M. Kawahito*

平成 21 年 9 月 9 日
平成 年 月 日

Official
Ministry of Foreign Affairs
(Consular Service Division)

大阪法務局長 白石 研



CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has
been executed by Notary, duly authorized and practising in Osaka,
Japan, and that the Official Seal appearing on the same is genuine.

Date SEP. - 9. 2009

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau

NO ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

2009 SEP 29 A 9:59

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES

130023

JOSE FRANCISCO DIAZ VILLOA
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

EMBAJADA DE COLOMBIA - SECCION CONSULAR

Tokio, Japón, SEPTIEMBRE 11, 2009

No. 223

El encargado de las funciones consulares de Colombia

CERTIFICA:

Que el (la) Señor(a) NORIKO KAWAHITO, quien autoriza el presente documento, es la persona legalmente facultada para representar en la fecha señalada al (a la) MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, JAPON y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son las que usa y acostumbra para sus actos oficiales.

El Encargado de Funciones Consulares no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

Firma del Encargado de Funciones Consulares

JOSE FRANCISCO DIAZ VILLOA
Segundo Secretario

Encargado de Funciones Consulares

Derechos: US\$30.00

TRADUCCIÓN OFICIAL 265/2009 DE UN DOCUMENTO EN INGLÉS Y ESPAÑOL POR EL CUAL LOS ABAJO FIRMANTES, 1) HIROFUMI TAKEUCHI RESIDENTE EN 7-91, AWANONISHI, GIFU-SHI, GIFU 5020006, JAPÓN; 2) KOJI NAKANO, RESIDENTE EN C/O GIFU PHARMACEUTICAL UNIVERSITY, 5-6-1, MITAHORAHIGASHI, GIFU-SHI, GIFU 5028585, JAPÓN; y 3) HIDEKAZU TOYOBUKU, RESIDENTE EN C/O OTSUKA PHARMACEUTICAL CO. LTD., 224-18, EBISUNO, HIRAISHI, KAWAUCHI-CHO, TOKUSHIMA-SHI, TOKUSHIMA 7710182, JAPÓN, DECLARAN BAJO JURAMENTO SER LOS INVENTORES ÚNICOS Y VERDADEROS DEL INVENTO **LIPOSOMA TRANSPULMONAR PARA CONTROLAR LA LLEGADA DE DROGA Y** QUE CEDEN Y TRANSFIEREN SIN LIMITACIÓN A FAVOR DE 1) HIROFUMI TAKEUCHI, 2) OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD, UNA SOCIEDAD CONSTITUIDA Y EXISTENTE DE CONFORMIDAD CON LAS LEYES DE JAPÓN, DOMICILIADA EN 1) 7-91, AWANONISHI, GIFU-SHI, GIFU 5020006, JAPÓN Y 2) 9 KANDA-TSUKASAMACHI 2-CHOME, CHIYODA-KU, TOKIO 1018535, JAPÓN, TODOS LOS DERECHOS INHERENTES A DICHA INVENCION Y QUE LA CITADA COMPAÑÍA QUEDA FACULTADA PARA SOLICITAR EN SU NOMBRE LA PATENTE DE INVENCION CORRESPONDIENTE EN LA REPUBLICA DE COLOMBIA.

DADO Y FIRMADO HOY 31 DE AGOSTO DE 2009, EN JAPON, POR HIROFUMI TAKEUCHI, 2) KOJI NAKANO Y 3) HIDEKAZU TOYOBUKU A CONTINUACIÓN APARECEN LAS FIRMAS DE LOS TRES INVENTORES ARRIBA MENCIONADOS.

REGISTRO NO. 529-2009

CERTIFICACIÓN

Yo, el abajo firmante, por el presente certifico que EIJI SAEGUSA, apoderado de Hirofumi TAKEUCHI, Koji NAKANO y


DIEGO F. VARGAS Z.

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

Hidekazu TOYOBUKU, los inventores y cedentes, ha afirmado en mi presencia que ellos reconocieron haber firmado la cesión.

Fecha hoy 8 de septiembre de 2009.

Firmado: MIYOTARO TSUJIMOTO

Notario

Oficina de Asuntos jurídicos de Osaka

1-2, Hinaro-Machi, 2-Chome, Chuo-ku, Osaka, Japón

Sello: OFICINA DE ASUNTOS JURÍDICOS DE OSAKA

NOTARIO, 1-2, HIRANO-MACHI, 2-CHOME, CHUO-KU, OSAKA, JAPÓN

Para legalización por el cónsul extranjero en Japón, por el presente se certifica que el sello fijado sobre este documento es genuino. Osaka, 9 de septiembre de 2009. Firma ilegible. Funcionario, Ministerio de Asuntos Extranjeros.

(División de Servicio consular)

Sello: MINISTERIO DE ASUNTOS EXTRANJEROS, JAPÓN

CERTIFICACIÓN

Por el presente se certifica que el certificado notarial adjunto ha sido firmado por un notario debidamente autorizado y practicante en Osaka, Japón, y que el sello oficial que aparece en el mismo es genuino. Fecha: 9 de septiembre de 2009. Director de la oficina de asuntos jurídicos de Osaka.

Sello fijado por la Embajada de Colombia, Sección consular

Tokio, Japón, 11 de septiembre de 2009. No. Para certificar la firma y cargo de NORIKO KAWAHITO, a nombre del Ministerio de Relaciones Exteriores de Japón. Firmado: JOSÉ FRANCISCO


DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

DIAZ ULLOA, segundo secretario encargado de funciones consulares. Derechos 30 dólares

Sello fijado por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia, diligencia 139023 del 29 de septiembre de 2009, para autenticar la firma de José Díaz. Firmado: Jefe de legalizaciones, Bogotá, D.C.

ECN\ECN\ID-159090\WPCL002G

COLO-17257-841-002-6

Bogotá, 1 de octubre de 2009.

Diego F. Vargas
DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

2009 OCT -5 P 9:59
026875
DIEGO VARGAS
RECIBO LEGALIZACION - 1/4
No. 940510349732

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2008 年 10 月 9 日 (09.10.2008)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2008/120736 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 47/32 (2006.01) A61K 47/28 (2006.01)
A61K 9/127 (2006.01) A61K 47/36 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01) A61K 48/00 (2006.01)
A61K 47/24 (2006.01)

— (TOYOBUKU, Hidekazu) [JP/JP]; 〒7710182 徳島県徳島市川内町平石夷野 2 2 4 - 1 8 大塚製薬株式会社内 Tokushima (JP).

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2008/056156

(22) 国際出願日:

2008 年 3 月 28 日 (28.03.2008)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

(30) 優先権データ:

特願2007-090874 2007 年 3 月 30 日 (30.03.2007) JP

(74) 代理人: 三枝 英二, 外 (SAEGUSA, Eiji et al.); 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町 1 - 7 - 1 北浜 T N K ビル Osaka (JP).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 大塚製薬株式会社 (OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1018535 東京都千代田区神田司町 2 丁目 9 番地 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(71) 出願人 および

(72) 発明者: 竹内 洋文 (TAKEUCHI, Hirofumi) [JP/JP]; 〒5020006 岐阜県岐阜市栗野西 7 - 9 1 Gifu (JP).

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 中野 浩士 (NAKANO, Koji) [JP/JP]; 〒5028585 岐阜県岐阜市三田洞東 5 - 6 - 1 岐阜薬科大学内 Gifu (JP). 豊福 秀

添付公開書類:
— 国際調査報告書

(54) Title: TRANSPULMONARY LIPOSOME FOR CONTROLLING DRUG ARRIVAL

(54) 発明の名称: 薬物送達制御用経肺投与リポソーム

(57) Abstract: It is intended to provide a liposome which is excellent in the ability to control the intrapulmonary arrival of a drug or a gene and is suitable for transpulmonary administration. By modifying the surface of a liposome by using a terminal-hydrophobic polyvinyl alcohol and/or chitosan, the retention on the pulmonary tissue surface or the migration into the pulmonary tissue of a gene or a drug encapsulated in the liposome can be appropriately controlled, which makes it possible to control the behaviors thereof *in vivo*.

(57) 要約: 本発明の目的は、薬剤や遺伝子の肺内送達制御性に優れ、経肺投与に適したリポソームを提供することである。末端疎水化ポリビニルアルコール及び／又はキトサンを用いてリポソームの表面を修飾することによって、リポソーム内に封入された薬剤や遺伝子の肺組織表面での滞留性や肺組織内への移行性を適切に調節でき、その生体内挙動を制御することが可能になる。

WO 2008/120736 A1

-1-

DESCRIPTION

TRANSPULMONARY LIPOSOME FOR CONTROLLING DRUG ARRIVAL

TECHNICAL FIELD

The present invention relates to a liposome which is excellent in delivery controllability of drugs or genes and which is suitable for pulmonary administration. Furthermore, the present invention relates to a liposome preparation in which drugs or genes are encapsulated in the liposome.

BACKGROUND ART

A liposome is a closed vesicle having a lipid bilayer structure. A liposome can encapsulate drugs or genes in a state isolated from the external environment with a bimolecular membrane, and thus can protect the encapsulated drugs or genes from being decomposed or metabolized. In addition, a liposome can be attached to a cell membrane and mucous membrane by controlling the composition of the liposomal membrane, and thus it is possible to deliver the encapsulated drugs or genes into cells. Liposomes are attracting attention as a carrier for drugs or genes because of such protective function and delivery function.

In general, drugs and genes used for treatment of diseases are desired to be delivered to a target site of action and to exert an intended pharmacological action at such a site. Application of

liposomes is attempted to improve delivery characteristics for drugs or genes to the target site of action. Means to control the kinds, ratio and surface charges of constituent lipids have been proposed to give liposomes a selective transport function to the target site of action. However, the above prior art methods cannot adequately control delivery characteristics for drugs under present circumstances. Particularly, drugs and genes applied to lung tissue are required to highly control *in vivo* behavior of drugs or genes depending on its mode of action, i.e., retention on the surface of lung tissue (e.g., on the bronchovesicular surface) is desired in some cases and incorporation inside lung tissue is desired in other cases. However, techniques to control *in vivo* behavior of drugs and genes in lung tissue are not established yet.

Meanwhile, techniques to modify the surface of liposomes with macromolecules such as polymers have been reported (e.g., Non-Patent Documents 1 and 2). However, techniques to control *in vivo* behavior of drugs or genes in lung tissue by modifying the surface of liposomes are not sufficiently known.

[Non-Patent Document 1]

Takeuchi H et al., "Effectiveness of submicron-sized, chitosan-coated liposomes in oral administration of peptide drugs", Int J Pharm., 2005 Oct 13; 303(1-2): 160-170

[Non-Patent Document 2]

Takeuchi H et al., "Evaluation of circulation profiles of liposomes coated with hydrophilic polymers having different molecular

weights in rats", J Control Release., 2001 Jul 10; 75(1-2): 83-91

DISCLOSURE OF THE INVENTION

Technical Problem

Thus, an object of the invention is to solve the above problems of the prior art. Specifically, an object of the invention is to provide a liposome which is excellent in delivery controllability of drugs or genes and which is suitable for pulmonary administration, and a liposome preparation for pulmonary administration in which drugs or genes are encapsulated in the liposome. Further, an another object of the invention is to provide a method for treating a disease of Lung tissue by using said liposome preparation.

Means for Solving the Problem

The present inventors have intensively studied so as to achieve the above object and found that, by modifying the surface of a liposome using a terminal hydrophobized polyvinyl alcohol and/or chitosan, retention of drugs or genes encapsulated in the liposome on the surface of lung tissue, and transfer of drugs or genes into lung tissue or lung surface cells can be properly modulated, and thus *in vivo* behavior of drugs or genes can be controlled. The invention has been completed by making further improvement based on these findings.

Namely, the present invention provides the following embodiments.

Item 1. A liposome for pulmonary administration, wherein the surface of the liposome is modified with at least one polymer selected from the group consisting of terminal hydrophobized polyvinyl alcohols and chitosan.

Item 2. The liposome for pulmonary administration according to Item 1, which contains a phospholipid as a constituent component of a liposomal membrane.

Item 3. The liposome for pulmonary administration according to Item 1, which contains phosphatidylcholine, cholesterol and a dialkyl phosphate ester as constituent components of a liposomal membrane.

Item 4. The liposome for pulmonary administration according to Item 1, wherein the surface of the liposome is modified with a terminal hydrophobized polyvinyl alcohol, and the lung tissue surface or surface cells are target sites of the liposome.

Item 5. The liposome for pulmonary administration according to Item 1, wherein the surface of the liposome is modified with a terminal hydrophobized polyvinyl alcohol, and the liposome is sustained release liposome for pulmonary administration.

Item 6. The liposome for pulmonary administration according to Item 1, wherein the surface of the liposome is modified with chitosan, and the surface and inside of lung tissue are target sites of the liposome.

-5-

Item 7. The liposome for pulmonary administration according to Item 1, wherein the surface of the liposome is modified with chitosan, and the liposome is fast-acting liposome for pulmonary administration.

Item 8. The liposome for pulmonary administration according to Item 1, wherein the surface of the liposome is modified with a terminal hydrophobized polyvinyl alcohol in which a hydrophobic group is an alkyl group having 1 to 30 carbon atoms, an alkoxy group having 1 to 30 carbon atoms, a carboxyalkyl group having 1 to 30 carbon atoms or an thioalkyl group having 1 to 30 carbon atoms.

Item 9. A liposome preparation for pulmonary administration, wherein a drug or a gene is encapsulated in the liposome for pulmonary administration of Item 1.

Item 10. The liposome preparation for pulmonary administration according to Item 9, wherein the surface of the liposome is modified with a terminal hydrophobized polyvinyl alcohol, and the lung tissue surface or surface cells are target sites of the liposome preparation.

Item 11. The liposome preparation for pulmonary administration according to Item 9, wherein the liposome is surface-modified with chitosan, and the surface and inside of lung tissue are target sites of the liposome preparation.

Item 12. A method for preparing a liposome preparation for pulmonary administration comprising the following steps (i) and (ii):

(i) mixing a drug or a gene with a constituent component or components of a liposomal membrane to obtain a drug or gene-encapsulating liposome, and

(ii) mixing the drug or gene-encapsulating liposome obtained by above step (i) with at least one polymer selected from the group consisting of terminal hydrophobized polyvinyl alcohols and chitosan to modify the surface of the liposome with the polymer.

Item 13. Use of at least one polymer selected from the group consisting of terminal hydrophobized polyvinyl alcohols and chitosan for the manufacture of a liposome for pulmonary administration.

Item 14. Use of a terminal hydrophobized polyvinyl alcohol for the manufacture of a sustained release liposome for pulmonary administration.

Item 15. Use of chitosan for the manufacture of a fast-acting liposome for pulmonary administration.

Item 16. A method for treating a disease of lung tissue, comprising the step of administering to a lung of a patient suffering from the disease of lung tissue a therapeutically effective amount of the liposome preparation of Item 9.

-7-

EFFECTS OF THE INVENTION

The liposome for transpulmonary administration of the invention can impart desired *in vivo* behavior to drugs or genes to be applied to lung tissue since retention of drugs or genes encapsulated in the liposome on the surface of lung tissue and transfer of drugs or genes into lung tissue can be controlled by modulating the amount of a terminal hydrophobized polyvinyl alcohol and/or chitosan. Therefore, according to the liposome for pulmonary administration of the invention, a pharmacologic action due to encapsulated drugs or genes can be effectively exerted at the target site of action of lung tissue.

It is considered that the liposome for pulmonary administration of the invention has comparatively high safety since the terminal hydrophobized polyvinyl alcohol and chitosan used for surface modification of the liposome for pulmonary administration of the present invention have biocompatibility or biodegradation characteristics. Further, according to the liposome for pulmonary administration of the invention, it is possible to protect the liposome by the terminal hydrophobized polyvinyl alcohol and/or chitosan with which the liposome is surface-modified, thereby decomposition of encapsulated drugs or genes can be suppressed. Thus, the liposome for pulmonary administration of the invention also has advantage in view of high stability of the encapsulated drugs or genes.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWING

Fig. 1 is a graph showing the evaluation results of Test Example 1 measuring the behaviors of polymer-modified liposomes of Examples 1 and 2 and an unmodified liposome of Comparative Example 2 in rats' lungs.

BEST MODE FOR CARRYING OUT THE INVENTION

The invention will now be described in detail below.

In the liposome for pulmonary administration of the invention, the number of lipid bilayers is not specifically limited as long as the liposome is a closed vesicle having a lipid bilayer membrane structure. It may be any of small unilamellar vesicles (SUV), large unilamellar vesicles (LUV), and multilamellar vesicles (MLV).

In the liposome for pulmonary administration of the invention, a component constituting the lipid bilayer is not specifically limited as long as it is generally used as a constituent component of a liposomal membrane. In particular, examples of the constituent components of the liposomal membrane include lipids, membrane stabilizers, charged materials, antioxidants, and membrane proteins.

The lipid which is a constituent component of the liposomal membrane is an essential component in the liposomal membrane, and examples thereof include phospholipids, glycolipids, sterols, and saturated or unsaturated fatty acids.

Specific examples of the phospholipid include phosphatidylcholines such as dilauroylphosphatidylcholine, dimyristoylphosphatidylcholine, dipalmitoylphosphatidylcholine, distearoylphosphatidylcholine, dioleoylphosphatidylcholine, dilinoleoylphosphatidylcholine, myristoylpalmitoylphosphatidylcholine, myristoylstearoylphosphatidylcholine, and palmitoylstearoylphosphatidylcholine; phosphatidylglycerols such as dilauroylphosphatidylglycerol, dimyristoylphosphatidylglycerol, dipalmitoylphosphatidylglycerol, distearoylphosphatidylglycerol, dioleoylphosphatidylglycerol, dilinoleoylphosphatidylglycerol, myristoylpalmitoylphosphatidylglycerol, myristoylstearoylphosphatidylglycerol, and palmitoylstearoylphosphatidylglycerol; phosphatidylethanolamines such as dilauroylphosphatidylethanolamine, dimyristoylphosphatidylethanolamine, dipalmitoylphosphatidylethanolamine, distearoylphosphatidylethanolamine, dioleoylphosphatidylethanolamine, dilinoleoylphosphatidylethanolamine, myristoylpalmitoylphosphatidylethanolamine, myristoylstearoylphosphatidylethanolamine, and palmitoylstearoylphosphatidylethanolamine; phosphatidylserine;

-10-

phosphatidic acid; phosphatidylinositol; sphingomyelin; cardiolipin; egg yolk lecithin; soybean lecithin; and hydrogenated products thereof.

Specific examples of the glycolipid include glyceroglycolipids such as diglycosyldiglyceride, digalactosyldiglyceride, galactosyldiglyceride, and glycosyldiglyceride; glycosphingolipids such as galactosylcerebroside and ganglioside; stearylglucoside; and esterified stearylglucoside.

Specific examples of the sterol include cholesterol, cholesteryl hemisuccinate, lanosterol, dihydrolanosterol, desmosterol, dihydrocholesterol, phytosterol, stigmasterol, zymosterol, ergosterol, sitosterol, campesterol, and brassicasterol. Particularly, the sterol has the action of stabilizing the liposomal membrane and modulating fluidity of the liposomal membrane, and thus it is preferred to be contained as a constituent lipid of the liposomal membrane.

Specific examples of the saturated or unsaturated fatty acid include saturated or unsaturated fatty acids having 10 to 22 carbon atoms, such as decanoic acid, myristic acid, palmitic acid, stearic acid, arachidonic acid, oleic acid, and docosanoic acid.

These constituent lipids of the liposome membrane may be used alone, or two or more kinds of them may be used in combination. Of these constituent lipids of the liposomal membrane, a combination of

phospholipid(s) and sterol is preferable and a combination of phosphatidylcholine and cholesterol is more preferable. When phospholipid(s) and sterol are used in combination, the ratio of both is not specifically limited and, for example, the amount of sterol is from 1 to 100 mol, preferably from 5 to 50 mol, and more preferably from 10 to 30 mol, per 100 mol of the phospholipid(s).

The content of the constituent lipid of the liposome membrane is not specifically limited and, for example, it is from 1 to 100%, preferably from 60 to 95%, and more preferably from 70 to 90%, based on the total amount of the constituent components of the liposome membrane in terms of molar ratio.

A charged material is mixed so as to modulate electric charge of the liposome membrane and is optionally used as a constituent component of the liposomal membrane. As used herein, charged material means a membrane constituting component having an electric charge other than the phospholipid, glycolipid and sterol. The electric charge of the liposomal membrane can be modulated by employing, as a lipid serving as a constituent component of the liposome membrane, ionic phospholipids such as cholesteryl hemisuccinate, phosphatidylserine, phosphatidylinositol, and phosphatidic acid, and also can be modulated by using the charged material in place of the ionic phospholipids, or using the charged material in combination with the ionic phospholipids. Specific examples of charged materials which

-12-

impart a positive charge include aliphatic primary amines such as laurylamine, myristylamine, palmitylamine, stearylamine, and oleylamine. Examples of charged materials which impart a negative charge include dialkyl(C14-18) phosphate esters such as dicetyl phosphate. Of these charged materials, dialkyl phosphate esters, particularly dicetyl phosphate, are suited for use in the liposome for pulmonary administration of the invention since the use of such charged materials can form a negatively charged liposome, thereby efficiently modifying the surface of the liposome.

The proportion of the charged material contained in the liposomal membrane is not specifically limited and, for example, it is from 0 to 5%, preferably from 5 to 40%, and more preferably from 10 to 25%, based on the total amount of the constituent components of the liposomal membrane in terms of molar ratio.

An antioxidant can be contained so as to prevent oxidation of the liposomal membrane and are optionally used as a constituent component of the liposomal membrane. Examples of the antioxidant used as a constituent component of the liposomal membrane include butylated hydroxytoluene, propyl gallate, tocopherol, tocopherol acetate, tocopherol-enriched mixture, vitamin E, ascorbic acid, L-ascorbyl stearate, ascorbyl palmitate, sodiumhydrogensulfite, sodium sulfite, sodium edetate, erythorbic acid, and citric acid.

-13-

The proportion of the antioxidant contained in the liposomal membrane is not specifically limited and, for example, it is from 0 to 40%, preferably from 5 to 20%, and more preferably from 2.5 to 10%, based on the total amount of the constituent components of the liposomal membrane in terms of molar ratio.

A membrane protein can be mixed for the purpose of addition of functions to the liposome membrane or stabilization of the liposomal membrane structure, and is optionally used as a constituent component of the liposomal membrane. Examples of the membrane protein include membrane surface protein, integral membrane protein, albumin, and recombinant albumin.

The proportion of the membrane protein contained in the liposomal membrane is not specifically limited and, for example, it is from 0 to 20%, preferably from 2.5 to 10%, and more preferably from 5 to 8%, based on the total amount of the constituent components of the liposomal membrane in terms of molar ratio.

In view of performing modification with chitosan efficiently and strongly, it is preferred to contain a component having a negative charge as a constituent component of the liposomal membrane. The liposome contains, as membrane constituent components, preferably phospholipids, sterol and a charged material capable of imparting a negative charge, and more preferably phosphatidylcholine, cholesterol and a dialkyl phosphate ester. According to the liposome containing

such membrane constitute components, the surface modification of the liposome can be conducted efficiently and strongly, and also retention on the surface of lung tissue and transfer into lung tissue can be effectively controlled.

The particle diameter of the liposome used in the liposome for pulmonary administration of the invention (namely, the particle diameter of the liposome in a state where it is not surface-modified) may be appropriately set according to the kind of lipid to be used and the kind of polymer to be used for surface modification and, for example, it is from about 20 to 1,000 nm, preferably from about 50 to 500 nm, and more preferably from about 100 to 200 nm. The particle diameter of the liposome is measured by a dynamic light scattering method.

The liposome can be prepared, for example, by using known methods such as a thin-membrane hydration method, an ultrasonification method, an ethanol injection method, an ether injection method, a reverse-phase evaporation method, a surfactant method, a freezing/thawing method, and a thin-membrane hydration-ultrasonic method. The particle diameter of the liposome can be modulated by known methods such as an extrusion method, a French press method, and a homogenization method.

In the liposome for pulmonary administration of the invention, the surface of the liposome is modified with at least one polymer

selected from the group consisting of terminal hydrophobized polyvinyl alcohols and chitosan (hereinafter, referred sometimes to as a surface-modification polymer). In the liposome for pulmonary administration of the invention, the surface of the liposome is modified by bonding the surface-modification polymer on the surface of the liposome through a hydrophobic bond, a hydrogen bond or an electrostatic bond.

Herein, the terminal hydrophobized polyvinyl alcohol means a polymer in which a hydrophobic group is bonded at the terminal of the polyvinyl alcohol. Specific examples of the terminal hydrophobized polyvinyl alcohol include polymers in which a hydrophobic group selected from an alkyl group, an alkoxy group, a carboxyalkyl group and a thioalkyl group is bonded at the terminal of the polyvinyl alcohol. Of these polymers, a polymer in which the hydrophobic group is a thioalkyl group is preferable. The alkyl group, alkoxy group, carboxyalkyl group and thioalkyl group which constitute the hydrophobic group having about 1 to 30 carbon atoms, preferably about 5 to 25 carbon atoms, and more preferably about 10 to 20 carbon atoms can be used. The alkyl group, alkoxy group, carboxyalkyl group and thioalkyl group which constitute the hydrophobic group may be linear or branched, and are preferably linear. The hydrophobic group of the terminal hydrophobized polyvinyl alcohol used in the invention is preferably an thioalkyl group having 1 to 30 carbon atoms, more

preferably a linear thioalkyl group having 5 to 25 carbon atoms, and particularly preferably a linear thioalkyl group having 10 to 20 carbon atoms. The terminal hydrophobized polyvinyl alcohol for use in the present invention may be any polyvinyl alcohol having a hydrophobic group bonded to the terminal carbon atom of the polyvinyl alcohol. For example, when the hydrophobic group is a thioalkyl group, the sulfur atom of the thioalkyl group may be covalently bonded to the terminal carbon atom of the polyvinyl alcohol.

The degree of saponification of the polyvinyl alcohol moiety of the terminal hydrophobized polyvinyl alcohol is from 70 to 95 mol%, preferably from 80 to 95 mol%, and more preferably from 82 to 93 mol%. Furthermore, the degree of polymerization of the polyvinyl alcohol moiety of the terminal hydrophobized polyvinyl alcohol is from 100 to 1,000, preferably from 200 to 800, and more preferably from 300 to 600.

In the invention, these terminal hydrophobized polyvinyl alcohols may be used alone, or two or more kinds of them may be used in combination.

The terminal hydrophobized polyvinyl alcohol is a known compound, and is commercially available or prepared by a known production method.

Chitosan is a polysaccharide in which a glucosamine residue is bonded through a β 1-4 bond. The degree of polymerization of the

-17-

chitosan used for surface modification of the liposome is from 2 to 1,000, preferably from 50 to 900, and more preferably from 100 to 800 (about 20,000 to 150,000 in terms of molecular weight). Also, the degree of deacetylation of the chitosan is not specifically limited and, for example, it is 60% or more, preferably from 70 to 100%, and more preferably from 80 to 100%.

When more terminal hydrophobized polyvinyl alcohol exists on the liposomal surface, retention for a long time on the surface of lung tissue (e.g., on the bronchovesicular surface) becomes possible, meanwhile, when more chitosan exists on the liposomal surface, fast transfer into lung tissue becomes possible. Therefore, if more terminal hydrophobized polyvinyl alcohol exists on the liposomal surface, substances included into the liposome can act on the lung tissue surface or surface cells more efficiently. If more chitosan exists on the liposomal surface, transfer of substances included into the liposome into the lung tissue can be enhanced. Thus, the liposome surface-modified with the terminal hydrophobized polyvinyl alcohol is useful as a sustained release liposome for pulmonary administration or as a liposome for pulmonary administration targeting the lung tissue surface or surface cells. In addition, the liposome surface-modified with chitosan is useful as a fast-acting liposome for pulmonary administration or as a liposome for pulmonary administration targeting

the surface or inside of lung tissue, particularly as a liposome for pulmonary administration targeting the inside of lung tissue.

The kind of surface-modification polymer in the liposome for pulmonary administration of the invention may be appropriately set based on intended intrapulmonary behavior taking the aforementioned transfer into lung tissue and retentivity on the surface of lung tissue into account. In the invention, the liposomal surface may be modified with either the terminal hydrophobized polyvinyl alcohol or chitosan alone, or a combination of both polymers.

The amount of surface-modification polymer in the liposome for pulmonary administration of the invention may be also appropriately set based on intended intrapulmonary behavior taking the aforementioned transfer into lung tissue and retentivity on the surface of lung tissue into account. For example, the surface-modification polymer may be used in the proportion of 1 to 300 parts by weight, preferably 5 to 250 parts by weight, and more preferably 10 to 200 parts by weight, per 100 parts by weight of the total amount of the constituent components of the liposomal membrane.

The surface modification of the liposome with the surface-modification polymer is carried out by sufficiently mixing the surface-modification polymer with the liposome in purified water or a buffer. Specifically, the liposome modified with the surface-modification polymer is formed by mixing an equal amount of

an aqueous solution containing about 0.1 to 10% by weight of the surface-modification polymer and an aqueous solution containing about 1 to 10% by weight of the liposome, followed by stirring at 4 to 10°C for 0.5 hours to 1 hour. Moreover, the liposome modified with the surface-modification polymer can be redispersed in purified water or a buffer after solid-liquid separation.

The liposome for pulmonary administration of the invention encapsulate drug(s) which are required to exert a pharmacological action in lung tissue or gene(s) for gene therapy in lung tissue, and is used as a carrier for pulmonary administration. In the present invention, gene(s) includes nucleic acids, such as siRNA, mRNA, rRNA, miRNA (micro RNA), ribozymes, antisense oligonucleotide, decoy oligonucleotide, plasmid DNA, peptide nucleic acid, tri plex forming oligonucleotide (TFO), aptamer, and isolated DNA. The amount of drug(s) or gene(s) encapsulated in the liposome may be appropriately determined based on the kind of drug(s) or gene(s), and dosage.

In addition, methods of encapsulating drug(s) or gene(s) in the liposome modified with a surface-modification polymer are known and there can be used a method which is commonly used in this field. In particular, drug(s) or gene(s) is capsulated in the liposome by forming a liposome using a solution containing drug(s) or gene(s) and constituent components of the liposomal membrane. More specifically, a liposome preparation for pulmonary administration in which drug(s)

or gene(s) are capsulated in the liposome for pulmonary administration of the invention can be prepared by following steps (i) and (ii):

(i) a step of mixing drug(s) or gene(s) with constituent components of the liposomal membrane to obtain drug(s) or gene(s) encapsulated liposome, and

(ii) mixing the thus-obtained drug(s) or gene(s)-encapsulating liposome with the surface-modification polymer to modify the surface of the liposome with the surface-modification polymer.

Further, the liposome preparation for pulmonary administration, in which a drug(s) or gene(s) are encapsulated in the liposome for pulmonary administration of the invention, can also be prepared by mixing the drug(s) or gene(s), the constituent components of the liposomal membrane, and the surface-modifying polymer.

The liposome preparation for pulmonary administration in which drug(s) or gene(s) are encapsulated in the liposome for pulmonary administration of the invention is used by administering to the lung using an administration method such as transbronchial administration or nasal drip administration. Specifically, a therapeutically effective amount of the liposome preparation containing drug(s) or genes effective for treating a disease of lung tissue is administered to a lung of a patient suffering from the disease of lung tissue, thereby treating the disease of lung tissue.

EXAMPLES

The present invention will now be described in detail based on examples and the like, but the present invention is not limited thereto.

Example 1

Preparation of Liposome Modified with Terminal Hydrophobized Polyvinyl Alcohol

A liposome which has a lipid composition of distearoylphosphatidylcholine:cholesterol:dicetyl phosphate of 8:1:2 (molar ratio) and contains cholesteryl anthracene-9-carboxylate (CA) as a fluorescently-labeled substance was prepared by a membrane hydration-ultrasonic method. Specifically, distearoylphosphatidylcholine (103.2 mg), cholesterol (6.3 mg), dicetyl phosphate (17.9 mg), and CA (1 mg) were dissolved in chloroform, and then a thin lipid membrane was obtained under the conditions at 40°C for 2 hours using an evaporator. Subsequently, the membrane was dried under reduced pressure overnight, and then the liposome was prepared by hydration with 6.4 mL of 100 mM acetate buffer.

The liposome thus obtained was surface-modified with a terminal hydrophobized polyvinyl alcohol (degree of saponification: 88%, degree of polymerization: 480, hydrophobic group: $C_{16}H_{33}S-$). Specifically, a 100 mM acetate buffer containing 20 g/L of terminal hydrophobized polyvinyl alcohol and a 100 mM acetate buffer containing

20.1 g/L of the liposome obtained above were mixed in equal proportions. Subsequently, the thus-obtained mixture was incubated for one hour at 10°C, obtaining the liposome modified with the terminal hydrophobized polyvinyl alcohol.

Example 2

Preparation of Liposome Modified with Chitosan

A chitosan-modified liposome was prepared in the same manner as in Example 1, except that chitosan (molecular weight: 150,000, degree of deacetylation: 85%) was used instead of the terminal hydrophobized polyvinyl alcohol. However, the particle diameter was increased by mixing an equal amount of a liposome suspension and buffer containing chitosan dissolved therein, and therefore an ultrasonic treatment was performed after mixing.

Test Example 1

Evaluation of Intrapulmonary Behavior in Rats

The polymer-modified liposome of Example 1 or 2 was transbronchially administrated (15.63 µg CA/rat) to male Wistar rats (7 weeks old). Five weeks after administration, the residual ratio of dosage (dose %) was calculated by measuring the CA concentration in lung tissue, bronchoalveolar lavage fluid (BALF), and bronchoalveolar lavage cells (BALC) using a spectrofluorometer

-23-

(HITACHI F3010). For comparison, a test was performed in the same manner as described above, except that a liposome which is not modified with a polymer (membrane composition and CA content are same as those in Example 1) was used instead of the polymer-modified liposome (Comparative Example 1). The results are shown in Fig. 1.

As is apparent from the results shown in Fig. 1, in the polymer-modified liposome of Example 1, a stronger fluorescence derived from CA was detected in BALF as compared with Comparative Example 1. Thus, it was confirmed that the polymer-modified liposome of Example 1 is useful for exerting a pharmacological action on the surface or the surface cells of lung tissue, since they are able to retain on the surface of lung tissue for a long period of time.

In the polymer-modified liposome of Example 2, it was shown that more liposome transferred into the lung tissue because a stronger fluorescence derived from CA was observed in the polymer-modified liposome of Example 2 as compared with Comparative Example 1. Therefore, it was revealed that the polymer-modified liposome of Example 2 can be efficiently transferred into lung tissues at short time, and thus it is possible to efficiently deliver drugs, for example, which are not easily transferred into lung tissue, into lung tissue.

CLAIMS

1. A liposome for pulmonary administration, wherein the surface of the liposome is modified with at least one polymer selected from the group consisting of terminal hydrophobized polyvinyl alcohols and chitosan.
2. The liposome for pulmonary administration according to Claim 1, which contains a phospholipid as a constituent component of a liposomal membrane.
3. The liposome for pulmonary administration according to Claim 1, which contains phosphatidylcholine, cholesterol and a dialkyl phosphate ester as constituent components of a liposomal membrane.
4. The liposome for pulmonary administration according to Claim 1, wherein the surface of the liposome is modified with a terminal hydrophobized polyvinyl alcohol, and the lung tissue surface or surface cells are target sites of the liposome.
5. The liposome for pulmonary administration according to Claim 1, wherein the surface of the liposome is modified with a terminal

hydrophobized polyvinyl alcohol, and the liposome is sustained release liposome for pulmonary administration.

6. The liposome for pulmonary administration according to Claim 1, wherein the surface of the liposome is modified with chitosan, and the surface and inside of lung tissue are target sites of the liposome.

7. The liposome for pulmonary administration according to Claim 1, wherein the surface of the liposome is modified with chitosan, and the liposome is fast-acting liposome for pulmonary administration.

8. The liposome for pulmonary administration according to Claim 1, wherein the surface of the liposome is modified with a terminal hydrophobized polyvinyl alcohol in which a hydrophobic group is an alkyl group having 1 to 30 carbon atoms, an alkoxy group having 1 to 30 carbon atoms, a carboxyalkyl group having 1 to 30 carbon atoms or an thioalkyl group having 1 to 30 carbon atoms.

9. A liposome preparation for pulmonary administration, wherein a drug or a gene is encapsulated in the liposome for pulmonary administration of Claim 1.

10. The liposome preparation for pulmonary administration according to Claim 9, wherein the surface of the liposome is modified with a terminal hydrophobized polyvinyl alcohol, and the lung tissue surface or surface cells are target sites of the liposome preparation.

11. The liposome preparation for pulmonary administration according to Claim 9, wherein the liposome is surface-modified with chitosan, and the surface and inside of lung tissue are target sites of the liposome preparation.

12. A method for preparing a liposome preparation for pulmonary administration comprising the following steps (i) and (ii):

(i) mixing a drug or a gene with a constituent component or components of a liposomal membrane to obtain a drug or gene-encapsulating liposome, and

(ii) mixing the drug or gene-encapsulating liposome obtained by above step (i) with at least one polymer selected from the group consisting of terminal hydrophobized polyvinyl alcohols and chitosan to modify the surface of the liposome with the polymer.

13. Use of at least one polymer selected from the group consisting of terminal hydrophobized polyvinyl alcohols and chitosan for the manufacture of a liposome for pulmonary administration.

14. Use of a terminal hydrophobized polyvinyl alcohol for the manufacture of a sustained release liposome for pulmonary administration.

15. Use of chitosan for the manufacture of a fast-acting liposome for pulmonary administration.

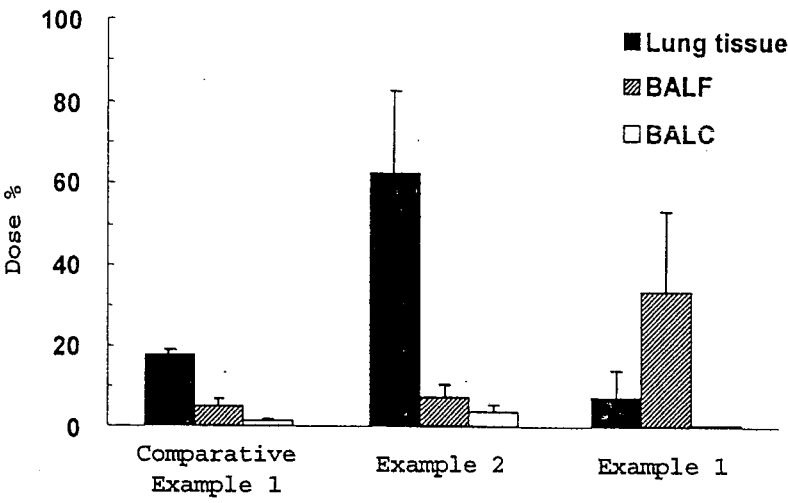
16. A method for treating a disease of lung tissue, comprising the step of administering to a lung of a patient suffering from the disease of lung tissue a therapeutically effective amount of the liposome preparation of Claim 9.

ABSTRACT

An object of the present invention is to provide a liposome which is excellent in intrapulmonary delivery controllability of drugs or genes and is suited for pulmonary administration.

By modifying the surface of a liposome using a terminal hydrophobized polyvinyl alcohol and/or chitosan, retention of drugs or genes encapsulated in the liposome on the surface of lung tissue and transfer of drugs or genes into lung tissue can be properly modulated, and thus *in vivo* behavior can be controlled.

[Fig.1]



DESCRIPCIÓN

LIPOSOMA TRANSPULMONAR PARA CONTROLAR LA LLEGADA DE FÁRMACO

5 CAMPO TÉCNICO

La presente invención se relaciona con un liposoma que es excelente en la capacidad de control de suministro de fármacos o genes y que es adecuado para administración pulmonar. Adicionalmente, la presente invención se relaciona con
10 una preparación de liposoma en la que los fármacos o genes se encapsulan en el liposoma.

TÉCNICA ANTECEDENTE

15 Un liposoma es una vesícula cerrada que tiene una estructura de bicapa lípida. Un liposoma puede encapsular fármacos o genes en un estado aislado del ambiente externo con una membrana bimolecular, y así puede proteger los fármacos o genes encapsulados de ser descompuestos o metabolizados. Adicionalmente, un liposoma se puede adherir a una membrana celular y
20 membrana de mucosa al controlar la composición de la membrana liposómica, y así es posible suministrar los fármacos o genes encapsulados en las células. Los liposomas están atrayendo la atención como un portador para fármacos o genes debido a tal función protectora y función de suministro.

25 En general, se desean fármacos y genes utilizados para el tratamiento de enfermedades a ser suministrados a un sitio de acción objetivo y para ejercer una acción farmacológica destinada a tal un sitio. Se intenta la aplicación de liposomas

para mejorar las características de suministro para fármacos o genes al sitio de acción objetivo. Medios para controlar las clases, proporción y cargas de superficie de los constituyentes lípidos se han propuesto para dar liposomas con una función de transporte selectiva al sitio de acción objetivo. Sin embargo, los métodos de la técnica anterior no pueden controlar adecuadamente las características de suministro para fármacos bajo las presentes circunstancias. Particularmente, los fármacos y genes aplicados a tejido pulmonar se requieren para controlar altamente el comportamiento *in vivo* de fármacos o genes que dependen de su modo de acción, es decir, se desea la retención en la superficie del tejido pulmonar (por ejemplo, en la superficie broncovescicular) en algunos casos y se desea la incorporación dentro del tejido pulmonar en otros casos. Sin embargo, las técnicas para controlar el comportamiento *in vivo* de fármacos y genes en el tejido pulmonar todavía no se establecen.

Mientras tanto, se han reportado las técnicas para modificar la superficie de los liposomas con macromoléculas tales como polímeros (por ejemplo, Documentos No Patente 1 y 2). Sin embargo, no se conocen suficientemente las técnicas para controlar el comportamiento *in vivo* de fármacos o genes en el tejido pulmonar al modificar la superficie de los liposomas.

[Documento No Patente 1]

Takeuchi H et al., "Effectiveness of submicron-sized, chitosan-coated liposomes in oral administration of peptide fármacos", Int J Pharm., 2005 Oct 13; 303(1-2): 160-170

[Documento No Patente 2]

Takeuchi H et al., "Evaluation of circulation profiles of liposomes coated with hydrophilic polymers having different peso moleculars in rats", J Control Release., 2001 Jul 10; 75(1-2): 83-91

5 DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Problema técnico

10 Así, un objeto de la invención es resolver los anteriores problemas de la técnica antecedente. Específicamente, un objeto de la invención es proporcionar un liposoma que es excelente en la capacidad de control de suministro de fármacos o genes y que es adecuado para la administración pulmonar, y una preparación de liposoma para administración pulmonar en la que los fármacos o genes se encapsulan en el liposoma. Adicionalmente, un otro objeto de la invención es proporcionar un método para tratar una enfermedad del tejido pulmonar al utilizar dicha preparación de liposoma.

Medios para Resolver el problema

20 Los presentes inventores han estudiado intensamente con el fin de alcanzar el anterior objetivo y encontraron que, al modificar la superficie de un liposoma utilizando un alcohol polivinílico hidrofobizado terminal y/o quitosán, la retención de fármacos o genes encapsulados en el liposoma sobre la superficie de tejido pulmonar, y la transferencia de fármacos o genes en el tejido pulmonar o células de superficie pulmonar se pueden modular apropiadamente, y así se puede controlar el comportamiento *in vivo* de fármacos o genes. La invención se ha terminado al hacer mejora adicional con base en estos hallazgos.

A saber, la presente invención proporciona las siguientes modalidades.

Ítem 1. Un liposoma para administración pulmonar, en donde la superficie
5 del liposoma se modifica con por lo menos un polímero seleccionado del grupo
que consiste de alcoholes polivinílicos hidrofobizados terminales y quitosán.

Ítem 2. El liposoma para administración pulmonar de acuerdo con del Ítem 1,
que contiene un fosfolípido como un componente constituyente de una membrana
10 liposómica.

Ítem 3. El liposoma para administración pulmonar de acuerdo con del Ítem 1,
que contiene fosfatidilcolina, colesterol y un éster fosfato dialquilo como
componentes constituyentes de una membrana liposómica.

15 Ítem 4. El liposoma para administración pulmonar de acuerdo con del Ítem 1,
en donde la superficie del liposoma se modifica con un alcohol polivinílico
hidrofobizado terminal, y la superficie de tejido pulmonar o células de superficie
están en sitios objetivos del liposoma.

20 Ítem 5. El liposoma para administración pulmonar de acuerdo con del Ítem 1,
en donde la superficie del liposoma se modifica con un alcohol polivinílico
hidrofobizado terminal, y el liposoma es liposoma de liberación sostenida para
administración pulmonar.

Ítem 6. El liposoma para administración pulmonar de acuerdo con del Ítem 1, en donde la superficie del liposoma se modifica con quitosán, y la superficie y el interior del tejido pulmonar son sitios objetivos del liposoma.

5 Ítem 7. El liposoma para administración pulmonar de acuerdo con del Ítem 1, en donde la superficie del liposoma se modifica con quitosán, y el liposoma es liposoma de acción rápida para administración pulmonar.

10 Ítem 8. El liposoma para administración pulmonar de acuerdo con del Ítem 1, en donde la superficie del liposoma se modifica con un alcohol polivinílico hidrofobizado terminal en el que un grupo hidrófobo es un grupo alquilo que tiene 1 a 30 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene 1 a 30 átomos de carbono, un grupo carboxialquilo que tiene 1 a 30 átomos de carbono o un grupo tioalquilo que tiene 1 a 30 átomos de carbono.

15 Ítem 9. Una preparación de liposoma para administración pulmonar, en donde un fármaco o un gen se encapsula en el liposoma para administración pulmonar del Ítem 1.

20 Ítem 10. La preparación de liposoma para administración pulmonar de acuerdo con del Ítem 9, en donde la superficie del liposoma se modifica con un alcohol polivinílico hidrofobizado terminal, y la superficie de tejido pulmonar o células de superficie son sitios objetivos de la preparación de liposoma.

25 Ítem 11. La preparación de liposoma para administración pulmonar de acuerdo con del Ítem 9, en donde el liposoma es de superficie modificada con

quitosán, y la superficie y el interior del tejido pulmonar son sitios objetivos de la preparación de liposoma.

5 Ítem 12. Un método para preparar una preparación de liposoma para administración pulmonar que comprende las siguientes etapas (i) y (ii):

(i) mezclar un fármaco o un gen con un componente o componentes constituyentes de una membrana liposómica para obtener un liposoma que encapsula fármaco o gen, y

10 (ii) mezclar el liposoma que encapsula fármaco o gen obtenido mediante la etapa anterior (i) con por lo menos un polímero seleccionado del grupo que consiste de alcoholes polivinílicos hidrofobizados terminales y quitosán para modificar la superficie del liposoma con el polímero.

15 Ítem 13. Uso de por lo menos un polímero seleccionado del grupo que consiste de alcoholes polivinílicos hidrofobizados terminales y quitosán para la fabricación de un liposoma para administración pulmonar.

20 Ítem 14. Uso de un alcohol polivinílico hidrofobizado terminal para la fabricación de un liposoma de liberación sostenida para administración pulmonar.

Ítem 15. Uso de quitosán para la fabricación de un liposoma de acción rápida para administración pulmonar.

25 Ítem 16. Un método para tratar una enfermedad de tejido pulmonar, que comprende la etapa de administrar a un pulmón de un paciente que sufre de la

enfermedad de tejido pulmonar una cantidad terapéuticamente efectiva de la preparación de liposoma de Ítem 9.

EFFECTOS DE LA INVENCION

5

El liposoma para transadministración pulmonar de la invención puede impartir comportamiento *in vivo* deseado a fármacos o genes al ser aplicado a tejido pulmonar ya que se puede controlar la retención de fármacos o genes encapsulados en el liposoma en la superficie de tejido pulmonar y la transferencia de fármacos o genes en el tejido pulmonar al modular la cantidad de un alcohol polivinílico hidrofobizado terminal y/o quitosán. Por lo tanto, de acuerdo con el liposoma para administración pulmonar de la invención, una acción farmacológica debido a los fármacos o genes encapsulados se puede ejercer efectivamente en el sitio de acción objetivo del tejido pulmonar.

15

Se considera que el liposoma para administración pulmonar de la invención tiene comparativamente alta seguridad ya que el alcohol polivinílico hidrofobizado terminal y quitosán utilizado para la modificación de superficie del liposoma para administración pulmonar de la presente invención tienen características de biocompatibilidad o biodegradación. Adicionalmente, de acuerdo con el liposoma para administración pulmonar de la invención, es posible proteger el liposoma mediante el alcohol polivinílico hidrofobizado terminal y/o quitosán con el cual el liposoma es de superficie modificada, por lo tanto se puede suprimir la descomposición de fármacos o genes encapsulados. Así, el liposoma para administración pulmonar de la invención también tiene ventaja en vista de la alta estabilidad de los fármacos o genes encapsulados.

20

25

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 es una gráfica que muestra los resultados de la evaluación del Ejemplo de Prueba 1 que mide los comportamientos de los liposomas modificados con polímero de los Ejemplos 1 y 2 y un liposoma modificado del Ejemplo Comparativo 2 en pulmones de rata.

MEJOR MODO DE LLEVAR A CABO LA INVENCION

La invención se describirá ahora en detalle adelante.

En el liposoma para administración pulmonar de la invención, el número de bicapas lípidas no se limita específicamente mientras que el liposoma es una vesícula cerrada que tiene una estructura de membrana de bicapa lípida. Este puede ser cualquiera de vesículas unilamelares pequeñas (SUV), vesículas unilamelares grandes (LUV), y vesículas multilamelares (MLV).

En el liposoma para administración pulmonar de la invención, un componente que constituye la bicapa lípida no se limita específicamente mientras que se utiliza generalmente como un componente constituyente de una membrana liposómica. En particular, ejemplos de los componentes constituyentes de la membrana liposómica incluyen lípidos, estabilizadores de membrana, materiales cargados, antioxidantes, y proteínas de membrana.

El lípido que es un componente constituyente de la membrana liposómica es un componente esencial en la membrana liposómica, y ejemplos de la misma

incluyen fosfolípidos, glicolípidos, esteroides, y ácidos grasos saturados e insaturados.

Ejemplos específicos del fosfolípido incluyen fosfatidilcolinas tales como
 5 dilauroilfosfatidilcolina, dimiristoilfosfatidilcolina, dipalmitoilfosfatidilcolina,
 diestearoilfosfatidilcolina, dioleoilfosfatidilcolina, dilinoleoilfosfatidilcolina,
 miristoilpalmitoilfosfatidilcolina, miristoilestearoilfosfatidilcolina, y
 palmitoilestearoilfosfatidilcolina; fosfatidilglicerol tales como
 dilauroilfosfatidilglicerol, dimiristoilfosfatidilglicerol, dipalmitoilfosfatidilglicerol,
 10 diestearoilfosfatidilglicerol, dioleoilfosfatidilglicerol, dilinoleoilfosfatidilglicerol,
 miristoilpalmitoilfosfatidilglicerol, miristoilestearoilfosfatidilglicerol, y
 palmitoilestearoilfosfatidilglicerol; fosfatidiletanolaminas tales como
 dilauroilfosfatidiletanolamina, dimiristoilfosfatidiletanolamina,
 dipalmitoilfosfatidiletanolamina, diestearoilfosfatidiletanolamina,
 15 dioleoilfosfatidiletanolamina, dilinoleoilfosfatidiletanolamina,
 miristoilpalmitoilfosfatidiletanolamina, miristoilestearoilfosfatidiletanolamina, y
 palmitoilestearoilfosfatidiletanolamina; fosfatidilserina; ácido fosfatídico;
 fosfatidilinositol; esfingomielina; cardiolipin; lecitina de yema de huevo; lecitina de
 soya; y productos hidrogenados de los mismos.

20

Ejemplos específicos del glicolípido incluyen gliceroglicolípidos tales como
 diglicosildiglicérido, digalactosildiglicérido, galactosildiglicérido, y glicosildiglicérido;
 glicoesfingolípidos tales como galactosilcerebrosida y gangliosida;
 estearilglucósido; y estearilglucisida esterificada.

25

Ejemplos específicos del esteroide incluyen colesterol, colesteroil
 hemisuccinato, lanosterol, dihidrolanosterol, desmosterol, dihidrocolesterol,

fitosterol, estigmasterol, zimosterol, ergosterol, sitosterol, campesterol, y brassicasterol. Particularmente, el esteroles tiene la acción de estabilizar la membrana liposómica y modular la fluidez de la membrana liposómica, y así este se prefiere por estar contenido como un constituyente lípido de la membrana liposómica.

Ejemplos específicos del ácido graso saturado o insaturado incluyen ácidos grasos saturados e insaturados que tienen 10 a 22 átomos de carbono, tal como ácido decanoico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido araquidónico, ácido oleico, y ácido docosanoico.

Estos lípidos constituyentes de la membrana de liposoma se pueden utilizar solos, o se pueden utilizar dos o más clases en combinación. De estos lípidos constituyentes de la membrana liposómica, se prefiere una combinación de fosfolípidos y esteroles y colesterol es más preferible una combinación de fosfatidilcolina y cuando se utilizan fosfolípidos y esteroles en combinación, la proporción de ambos no se limita específicamente y, por ejemplo, la cantidad de esteroles es de 1 a 100 mol, preferiblemente de 5 a 50 mol, y más preferiblemente de 10 a 30 mol, por 100 mol de los fosfolípidos.

El contenido del constituyente lípido de la membrana de liposoma no se limita específicamente y, por ejemplo, este es de 1 a 100%, preferiblemente de 60 a 95%, y más preferiblemente de 70 a 90%, se basa en la cantidad total de los componentes constituyentes de la membrana de liposoma en términos de proporción molar.

Un material cargado se mezcla con el fin de modular la carga eléctrica de la membrana de liposoma y se utiliza opcionalmente como un componente constituyente de la membrana liposómica. Como se utiliza aquí, material cargado significa un componente que constituye la membrana que tiene una carga eléctrica diferente del fosfolípido, glicolípido y estero. La carga eléctrica de la membrana liposómica se puede modular al emplear, como un lípido que sirve como un componente constituyente de la membrana de liposoma, fosfolípidos iónicos tales como colesteryl hemisuccinata, fosfatidilserina, fosfatidilinositol, y ácido fosfatídico, y también se puede modular al utilizar el material cargado en lugar de los fosfolípidos iónicos, o utilizar el material cargado en combinación con los fosfolípidos iónicos. Ejemplos específicos de materiales cargados que imparten una carga positiva incluyen aminas primarias alifáticas tales como laurilamina, miristilamina, palmitilamina, estearilamina, y oleilamina. Ejemplos de materiales cargados que imparten una carga negativa incluyen ésteres de dialquil(C14-18) fosfato tales como fosfato de dicetilo. De estos materiales cargados, ésteres dialquil fosfato, particularmente fosfato de dicetilo, son adecuados para uso en el liposoma para administración pulmonar de la invención ya que el uso de tales materiales cargados puede formar un liposoma cargado negativamente, modificando eficientemente por lo tanto la superficie del liposoma.

La proporción del material cargado contenido en la membrana liposómica no se limita específicamente y, por ejemplo, es de 0 a 5%, preferiblemente de 5 a 40%, y más preferiblemente de 10 a 25%, basada en la cantidad total de los componentes constituyentes de la membrana liposómica en términos de proporción molar.

Un antioxidante puede estar contenido con el fin de prevenir la oxidación de la membrana liposómica y se utiliza opcionalmente como un componente constituyente de la membrana liposómica. Ejemplos del antioxidante utilizado como un componente constituyente de la membrana liposómica incluyen

5 hidroxitolueno butilado, galato de propilo, tocoferol, acetato de tocoferol, mezcla enriquecida con tocoferol, vitamina E, ácido ascórbico, estearato de L-ascorbilo, palmitato de ascorbilo, hidrógeno sulfito de sodio, sulfito de sodio, edetato de sodio, ácido eritórbico, y ácido cítrico.

10 La proporción del antioxidante contenido en la membrana liposómica no se limita específicamente y, por ejemplo, es de 0 a 40%, preferiblemente de 5 a 20%, y más preferiblemente de 2.5 a 10%, basada en la cantidad total de los componentes constituyentes de la membrana liposómica en términos de proporción molar.

15 Una proteína de membrana se puede mezclar con el propósito de la adición de funciones a la membrana de liposoma o estabilización de la estructura de membrana liposómica, y se utiliza opcionalmente como un componente constituyente de la membrana liposómica. Ejemplos de la proteína de membrana

20 incluyen proteína de superficie de membrana, proteína de membrana integral, albúmina, y albúmina recombinante.

La proporción de la proteína de membrana contenida en la membrana liposómica no se limita específicamente y, por ejemplo, es de 0 a 20%,

25 preferiblemente de 2.5 a 10%, y más preferiblemente de 5 a 8%, basada en la cantidad total de los componentes constituyentes de la membrana liposómica en términos de proporción molar.

En vista del desempeño de la modificación con quitosán fuerte y efectivamente, se prefiere para contener un componente que tiene una carga negativa como un componente constituyente de la membrana liposómica. El liposoma contiene, como componentes constitutivos de la membrana, preferiblemente fosfolípidos, esterol y un material cargado capaz de impartir una carga negativa, y más preferiblemente fosfatidilcolina, colesterol y un éster fosfato dialquilo. De acuerdo con el liposoma que contiene tales componentes constitutivos de membrana, se puede conducir eficiente y fuertemente la modificación de superficie del liposoma, y también se puede controlar efectivamente la retención en la superficie de tejido pulmonar y la transferencia en el tejido pulmonar.

El diámetro de partícula del liposoma utilizado en el liposoma para administración pulmonar de la invención (a saber, el diámetro de partícula del liposoma en un estado en donde no es de superficie modificada) se puede establecer apropiadamente de acuerdo con la clase de lípido a ser utilizada y la clase de polímero a ser utilizado para la modificación de superficie y, por ejemplo, es de aproximadamente 20 a 1,000 nm, preferiblemente de aproximadamente 50 a 500 nm, y más preferiblemente de aproximadamente 100 a 200 nm. El diámetro de partícula del liposoma es mide por un método de dispersión de luz dinámico.

Se puede preparar el liposoma, por ejemplo, al utilizar métodos conocidos tales como un método de hidratación de membrana delgada, un método de ultrasonificación, un método de inyección de etanol, un método de inyección de éter, a un método de evaporación de fase inversa, un método de tensoactivo, un método de congelamiento/descongelamiento, y un método ultrasónico de

hidratación de membrana delgada. El diámetro de partícula del liposoma se puede modular mediante métodos conocidos tales como un método de extrusión, un método de presión French, y un método de homogenización.

5 En el liposoma para administración pulmonar de la invención, la superficie del liposoma se modifica con por lo menos un polímero seleccionado del grupo que consiste de alcoholes polivinílicos hidrofobizados terminales y quitosán (aquí en adelante, algunas veces mencionado como un polímero de modificación de superficie). En el liposoma para administración pulmonar de la invención, la
10 superficie del liposoma se modifica al vincular el polímero de modificación de superficie en la superficie del liposoma a través de un enlace hidrófobo, un enlace de hidrógeno o un enlace electroestático.

Aquí, el alcohol polivinílico hidrofobizado terminal significa un polímero en el
15 que un grupo hidrófobo se une al terminal del alcohol polivinílico. Ejemplos específicos del alcohol polivinílico hidrofobizado terminal incluyen polímeros en los que un grupo hidrófobo seleccionado de un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un grupo carboxialquilo y un grupo tioalquilo se une terminal del alcohol polivinílico. De estos polímeros, se prefiere un polímero en el que el grupo hidrófobo es un
20 grupo tioalquilo. Se puede utilizar el grupo alquilo, grupo alcoxi, grupo carboxialquilo y grupo tioalquilo que constituye el grupo hidrófobo que tiene aproximadamente 1 a 30 átomos de carbono, preferiblemente aproximadamente 5 a 25 átomos de carbono, y más preferiblemente aproximadamente 10 a 20 átomos de carbono. El grupo alquilo, grupo alcoxi, grupo carboxialquilo y grupo tioalquilo
25 que constituye el grupo hidrófobo puede ser lineal o ramificado, y es preferiblemente lineal. El grupo hidrófobo del alcohol polivinílico hidrofobizado terminal utilizado en la invención es preferiblemente un grupo tioalquilo que tiene 1

a 30 átomos de carbono, más preferiblemente un grupo tioalquilo lineal que tiene 5 a 25 átomos de carbono, y particularmente preferiblemente un grupo tioalquilo lineal que tiene 10 a 20 átomos de carbono. El alcohol polivinílico hidrofobizado terminal para uso en la presente invención puede ser cualquier alcohol polivinílico que tiene un grupo hidrófobo unido al átomos de carbono terminal del alcohol polivinílico. Por ejemplo, cuando el grupo hidrófobo es un grupo tioalquilo, el átomo de azufre del grupo tioalquilo se puede unir covalentemente al átomo de carbono terminal del alcohol polivinílico.

El grado de saponificación del grupo funcional de alcohol polivinílico del alcohol polivinílico hidrofobizado terminal es de 70 a 95 mol%, preferiblemente de 80 a 95 mol%, y más preferiblemente de 82 a 93 mol%. Adicionalmente, el grado de polimerización del grupo funcional de alcohol polivinílico del alcohol polivinílico hidrofobizado terminal es de 100 a 1,000, preferiblemente de 200 a 800, y más preferiblemente de 300 a 600.

En la invención, estos alcoholes polivinílicos hidrofobizados terminales se pueden utilizar solos, o se pueden utilizar dos o más clases en combinación.

El alcohol polivinílico hidrofobizado terminal es un compuesto conocido, y está comercialmente disponible o se prepara por un método de producción conocido.

El quitosán es un polisacárido en el que un residuo de glucosamina se une a través del enlace β 1-4. El grado de polimerización del quitosán utilizado para la modificación de superficie del liposoma es de 2 a 1,000, preferiblemente de 50 a 900, y más preferiblemente de 100 a 800 (aproximadamente 20,000 a 150,000 en

términos de peso molecular). También, el grado de de desacetilación del quitosán no se limita específicamente and, por ejemplo, es 60% o más, preferiblemente de 70 a 100%, y más preferiblemente de 80 a 100%.

5 Cuando más alcohol polivinílico hidrofobizado terminal existe en la superficie liposómica, la retención durante un largo tiempo en la superficie de tejido pulmonar (por ejemplo, en la superficie broncovescicular) llega a ser posible, mientras que, cuando más quitosán existe en la superficie liposómica, llega a ser posible la transferencia rápida en el tejido pulmonar. Por lo tanto, si más alcohol

10 polivinílico hidrofobizado terminal existe en la superficie liposómica, las sustancias incluidas en el liposoma pueden actuar en la superficie de tejido pulmonar o células de superficie más eficientemente. Si más quitosán existe en la superficie liposómica, se puede mejorar la transferencia de sustancias incluidas en el liposoma en el tejido pulmonar. Así, el liposoma de superficie modificada con el

15 alcohol polivinílico hidrofobizado terminal es útil como un liposoma de liberación sostenida para administración pulmonar o como un liposoma para administración pulmonar que oriente la superficie de tejido pulmonar o células de superficie. Adicionalmente, el liposoma de superficie modificada con quitosán es útil como un liposoma de acción rápida para administración pulmonar o como un liposoma para

20 administración pulmonar que objetiva la superficie o el interior del tejido pulmonar, particularmente como un liposoma para administración pulmonar que objetiva el interior del tejido pulmonar.

25 La clase de polímero de modificación de superficie en el liposoma para administración pulmonar de la invención se puede establecer apropiadamente con base en el comportamiento intrapulmonar destinado a tener en cuenta la transferencia anteriormente mencionada en el tejido pulmonar y la remanencia en

la superficie de tejido pulmonar. En la invención, se puede modificar la superficie liposómica con el alcohol polivinílico hidrofobizado terminal o quitosán solo, o una combinación de both polímeros.

5 La cantidad de polímero de modificación de superficie en el liposoma para administración pulmonar de la invención también se puede establecer apropiadamente con base en el comportamiento intrapulmonar destinado al tener en cuenta la transferencia anteriormente mencionada en el tejido pulmonar y remanencia en la superficie de tejido pulmonar. Por ejemplo, se puede utilizar el
10 polímero de modificación de superficie en la proporción de 1 a 300 partes en peso, preferiblemente 5 a 250 partes en peso, y más preferiblemente 10 a 200 partes en peso, por 100 partes en peso de la cantidad total de los componentes constituyentes de la membrana liposómica.

15 La modificación de superficie del liposoma con el polímero de modificación de superficie se lleva a cabo al mezclar suficientemente el polímero de modificación de superficie con el liposoma en agua purificada o un amortiguador. Específicamente, el liposoma modificado con el polímero de modificación de superficie se forma al mezclar una cantidad igual de una solución acuosa que
20 contiene aproximadamente 0.1 a 10% en peso del polímero de modificación de superficie y una solución acuosa que contiene aproximadamente 1 a 10% en peso del liposoma, seguido por agitación a 4 a 10° C durante 0.5 horas a 1 hora. Más aún, el liposoma modificado con el polímero de modificación de superficie se puede redispersar en agua purificada o un amortiguador después de separación
25 sólido-líquido.

5 El liposoma para administración pulmonar de la invención encapsula los fármacos que se requieren para ejercer una acción farmacológico en el tejido pulmonar o genes para terapia de gen en el tejido pulmonar, y se utiliza como un portador para administración pulmonar. En la presente invención, los genes incluyen ácidos nucleicos, tal como siARN, mARN, rARN, miARN (micro ARN), ribozimas, oligonucleótido anticodificante, oligonucleótido señuelo, ADN de plásmido, ácido nucleico de péptido, oligonucleótido que forman tríplex (TFO), aptámero, y ADN aislado. La cantidad de fármacos o genes encapsulados en el liposoma se puede determinar apropiadamente basada en la clase de fármacos o genes, y dosificación.

15 Adicionalmente, se conocen los métodos para encapsular fármacos o genes en el liposoma modificado con un polímero de modificación de superficie y estos pueden utilizar un método que es comúnmente utilizado en este campo. En particular, los fármacos o genes se encapsulan en el liposoma mediante la formación de un liposoma utilizando una solución que contiene fármacos o genes y componentes constituyentes de la membrana liposómica. Más específicamente, se puede hacer una preparación de liposoma para administración pulmonar en la que se encapsulan los fármacos o genes en el liposoma para administración pulmonar de la invención mediante las siguientes etapas (i) y (ii):

(i) una etapa para mezclar fármacos o genes con componentes constituyentes de la membrana liposómica para obtener fármacos o genes encapsulados en liposoma, y

(ii) mezclar el liposoma que encapsula los fármacos o genes así obtenido con el polímero de modificación de superficie para modificar la superficie del liposoma con el polímero de modificación de superficie.

5 Adicionalmente, la preparación de liposoma para administración pulmonar, en la que un fármaco o fármacos o genes se encapsulan en el liposoma para administración pulmonar de la invención, también se puede preparar al mezclar los fármacos o genes, los componentes constituyentes de la membrana liposómica, y el polímero que modifica la superficie.

10

 La preparación de liposoma para administración pulmonar en la que los fármacos o genes se encapsulan en el liposoma para administración pulmonar de la invención se utiliza al administrar al pulmón utilizando un método de administración tal como administración transbronquial o administración por goteo nasal. Específicamente, una cantidad terapéuticamente efectiva de la preparación de liposoma que contiene fármacos o genes efectivos para tratar una enfermedad de tejido pulmonar se administra a un pulmón de un paciente que sufre de la enfermedad de tejido pulmonar, tratando por lo tanto la enfermedad de tejido pulmonar.

15

20

EJEMPLOS

 La presente invención se describirá ahora en detalle con base en los ejemplos y similares, aunque la presente invención no se limita a estos.

25

Ejemplo 1

Preparación de Liposoma modificado con Alcohol polivinílico hidrofobizado terminal

Un liposoma que tiene una composición lípida de diestearoilfosfatidilcolina:colesterol:dicetil fosfato de 8:1:2 (proporción molar) y contiene colesteril antraceno-9-carboxilato (CA) como una sustancia etiquetada fluorescentemente se prepara mediante un método ultrasónico-hidratación de membrana. Específicamente, diestearoilfosfatidilcolina (103.2 mg), colesterol (6.3 mg), fosfato de dicetilo (17.9 mg), y CA (1 mg) se disuelven en cloroformo, y luego se obtiene una membrana lípida delgada bajo las condiciones a 40° C durante 2 horas utilizando un evaporador. Posteriormente, la membrana se seca bajo presión reducida durante la noche, y luego el liposoma se prepara mediante hidratación con 6.4 ml de 100 mM de amortiguador de acetato.

El liposoma así obtenido es de superficie modificada con un alcohol polivinílico hidrofobizado terminal (grado de saponificación: 88%, grado de polimerización: 480, grupo hidrófobo: $C_{16}H_{33}S-$). Específicamente, 100 mM de un amortiguador de acetato que contiene 20 g/L de alcohol polivinílico hidrofobizado terminal y 100 mM de un amortiguador de acetato que contiene 20.1 g/L del liposoma obtenido anteriormente mezclan en proporciones iguales. Posteriormente, la mezcla así obtenida se incuba durante una hora a 10° C, obteniendo el liposoma modificado con el alcohol polivinílico hidrofobizado terminal.

Ejemplo 2

Preparación de Liposoma modificado con Quitosán

Un liposoma modificado con quitosán se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1, excepto que quitosán (peso molecular: 150,000, grado de desacetilación: 85%) se utiliza en lugar del alcohol polivinílico hidrofobizado terminal. Sin embargo, se incrementa el diámetro de partícula al mezclar una cantidad igual de una suspensión de liposoma y amortiguador que contiene quitosán disuelto en este, y por lo tanto se desarrolla un tratamiento ultrasónico después de mezclado.

10 Ejemplo de Prueba 1

Evaluación de Comportamiento Intrapulmonar en Ratas

El liposoma modificado por polímero del Ejemplo 1 o 2 se administra transbronquialmente (15.63 µg de CA/rata) a ratas Wistar (7 semanas de edad). Cinco semanas después de administración, la proporción residual de dosificación (% de dosis) se calcula al medir la concentración CA en el tejido pulmonar, el fluido lavado broncoalveolar (BALF), y las células de lavados broncoalveolares (BALC) utilizando un espectrofluorómetro (HITACHI F3010). Para comparación, se desarrolla una prueba en la misma forma como se describió anteriormente, excepto que se utiliza un liposoma que no se modifica con un polímero (composición de membrana y contenido CA son los mismos como aquellos en el Ejemplo 1) en lugar del liposoma modificado por polímero (Ejemplo Comparativo 1). Los resultados se muestran en la Figura 1.

Como es evidente a partir de los resultados mostrados en la Figura 1, en el liposoma modificado por polímero del Ejemplo 1, una fluorescencia más fuerte

derivada de CA se detecta en BALF cuando se compara con el Ejemplo Comparativo 1. Así, se confirma que el liposoma modificado por polímero del Ejemplo 1 es útil para ejercer una acción farmacológica en la superficie o las células de superficie de tejido pulmonar, ya que son capaces de retenerse en la superficie de tejido pulmonar durante un largo periodo.

En el liposoma modificado por polímero del Ejemplo 2, se muestra que se transfiere más liposoma en tejido pulmonar debido a que se observa fluorescencia más fuerte derivada de CA en el liposoma modificado por polímero del Ejemplo 2 cuando se compara con el Ejemplo Comparativo 1. Por lo tanto, se revela que el liposoma modificado por polímero del Ejemplo 2 se puede transferir eficientemente en los tejidos pulmonares en tiempo corto, y así es posible suministrar eficientemente fármacos, por ejemplo, que no son fáciles de transferir en tejido pulmonar.

REIVINDICACIONES

1. Un liposoma para administración pulmonar, en donde la superficie del liposoma se modifica con por lo menos un polímero seleccionado del grupo que consiste de alcoholes polivinílicos hidrofobizados terminales y quitosán.
5
2. El liposoma para administración pulmonar de acuerdo con la Reivindicación 1, que contiene un fosfolípido como un componente constituyente de una membrana liposómica.
10
3. El liposoma para administración pulmonar de acuerdo con la Reivindicación 1, que contiene fosfatidilcolina, colesterol y un éster fosfato dialquilo como componentes constituyentes de una membrana liposómica.
- 15 4. El liposoma para administración pulmonar de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde la superficie del liposoma se modifica con un alcohol polivinílico hidrofobizado terminal, y la superficie de tejido pulmonar o células de superficie son sitios objetivos del liposoma.
- 20 5. El liposoma para administración pulmonar de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde la superficie del liposoma se modifica con un alcohol polivinílico hidrofobizado terminal, y el liposoma es liposoma de liberación sostenida para administración pulmonar.
- 25 6. El liposoma para administración pulmonar de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde la superficie del liposoma se modifica con quitosán, y la superficie y el interior del tejido pulmonar son sitios objetivos del liposoma.

7. El liposoma para administración pulmonar de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde la superficie del liposoma se modifica con quitosán, y el liposoma es liposoma de acción rápida para administración pulmonar.

5

8. El liposoma para administración pulmonar de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde la superficie del liposoma se modifica con un alcohol polivinílico hidrofobizado terminal en el que un grupo hidrófobo es un grupo alquilo que tiene 1 a 30 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene 1 a 30 átomos de carbono, un grupo carboxialquilo que tiene 1 a 30 átomos de carbono o un grupo tioalquilo que tiene 1 a 30 átomos de carbono.

10

9. Una preparación de liposoma para administración pulmonar, en donde un fármaco o un gen se encapsula en el liposoma para administración pulmonar de la Reivindicación 1.

15

10. La preparación de liposoma para administración pulmonar de acuerdo con la Reivindicación 9, en donde la superficie del liposoma se modifica con un alcohol polivinílico hidrofobizado terminal, y la superficie de tejido pulmonar o células de superficie están en sitios objetivos de la preparación de liposoma.

20

11. La preparación de liposoma para administración pulmonar de acuerdo con la Reivindicación 9, en donde el liposoma es de superficie modificada con quitosán, y la superficie y el interior del tejido pulmonar son sitios objetivos de la preparación de liposoma.

25

12. Un método para hacer una preparación de liposoma para administración pulmonar que comprende las siguientes etapas (i) y (ii):

(i) mezclar un fármaco o un gen con un componente o componentes constituyentes de una membrana liposómica para obtener un liposoma que encapsula fármaco o gen, y

(ii) mezclar el liposoma que encapsula fármaco o gen obtenido mediante la etapa anterior (i) con por lo menos un polímero seleccionado del grupo que consiste de alcoholes polivinílicos hidrofobizados terminales y quitosán para modificar la superficie del liposoma con el polímero.

13. Uso de por lo menos un polímero seleccionado del grupo que consiste de alcoholes polivinílicos hidrofobizados terminales y quitosán para la fabricación de un liposoma para administración pulmonar.

14. Uso de un alcohol polivinílico hidrofobizado terminal para la fabricación de un liposoma de liberación sostenida para administración pulmonar.

15. Uso de quitosán para la fabricación de un liposoma de acción rápida para administración pulmonar.

16. Un método para tratar una enfermedad de tejido pulmonar, que comprende la etapa de administrar a un pulmón de un paciente que sufre de la enfermedad de tejido pulmonar una cantidad terapéuticamente efectiva de la preparación de liposoma de la Reivindicación 9.

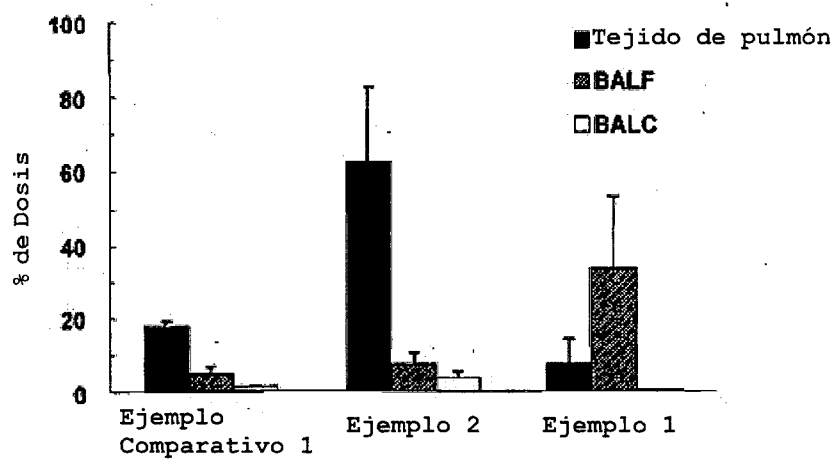
RESUMEN

Un objeto de la presente invención es proporcionar un liposoma que es excelente en capacidad de control intrapulmonar del suministro de fármacos o genes y es adecuado para administración pulmonar.

Mediante la modificación de la superficie de un liposoma utilizando un alcohol polivinílico hidrofobizado terminal y/o quitosán, se puede modular apropiadamente la retención de fármacos o genes encapsulados en el liposoma en la superficie de tejido pulmonar y la transferencia de fármacos o genes en el tejido pulmonar, y así se puede controlar el comportamiento *in vivo*.

1/1

[Fig.1]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/056156

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K47/32(2006.01)i, A61K9/127(2006.01)i, A61K45/00(2006.01)i, A61K47/24(2006.01)i, A61K47/28(2006.01)i, A61K47/36(2006.01)i, A61K48/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K47/32, A61K9/127, A61K45/00, A61K47/24, A61K47/28, A61K47/36, A61K48/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2008
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2008	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2008

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

BIOSIS (STN), CAPLUS (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN), JSTPlus (JDreamII), JMEDPlus (JDreamII), JST7580 (JDreamII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Hiromitsu YAMAMOTO, "Peptide no Keinenmaku Toyo o Mezashita Seibunkaisei Biryushiseizai no Sekkei", Annual Proceedings of Gifu Pharmaceutical University, 2000, Vol.49, pages 23 to 32	1-15
X	Yoshiaki KAWASHIMA, "Nan'yokaisei Yakubutsu ya Peptide-sei Yakubutsu o Taisho ni shita Keinenmaku (Keihai ya Keiko) Toyoyo Shinki Nano Ryushi Carrier System ni yoru DDS (Yakubutsu Sotatsu System) no Saiteki Sekkeiho no Kaihatsu to Taikeika", Research Reports of Uehara Memorial Foundation, 2003, Vol.17, pages 1 to 3	1-13, 15

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
22 April, 2008 (22.04.08)Date of mailing of the international search report
13 May, 2008 (13.05.08)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/056156

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2003-528131 A (Aradigm Corp.), 24 September, 2003 (24.09.03), Claims & WO 2001/072283 A1	1-13, 15
A	Hirofumi TAKEUCHI et al., "Yakubutsu Carrier to shite no Liposome, Piddo Maikuro Sufea ni Kansuru Seizaigakuteki Kenkyu", Hyomen, 01 June, 1994 (01.06.94), Vol.32, No.6, pages 423 to 429	1-15
A	SATO, T. et al, In vitro gene delivery mediated by chitosan. Effect of pH, serum, and molecular mass of chitosan on the transfection efficiency, Biomaterials, 2001, Vol.22, p.2075-2080	1-15
A	TAKEUCHI, H. et al, Physical stability of size controlled small unilamellar liposomes coated with a modified polyvinyl alcohol, International Journal of Pharmaceutics, 1998, Vol.164, p.103-111	1-15
A	TAKEUCHI, H. et al, Polymer coating of liposomes with a modified polyvinyl alcohol and their systemic circulation and RES uptake in rats, Journal of Controlled Release, 2000. 08.10, Volume 68, Issue 2, p.195-205	1-15
A	TAKEUCHI, H. et al, Mucoadhesive nanoparticulate systems for peptide drug delivery, Advanced Drug Delivery Reviews, Volume 47, Issue 1, 2001.03.23, p.39-54	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2008/056156

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1. ☒ Claims Nos.: 16
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 16 pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
- 2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
- 3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

- 1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
- 2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
- 3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
- 4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee.

the ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 77,201
FECHA : OCTUBRE 13 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-123134- -00000-0000

Fecha: 2009-10-30 16:33:34 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 73

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	130928140	13/10/2009	15,516,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	25,000.00
		TOTAL :	\$ 25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

0010:17257-841-002-6.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 78,661

FECHA : OCTUBRE 19 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-123134-00000-0000

Fecha: 2009-10-30 16:33:34

Dep. 2020 NUECREACION

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 73

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	130928162	19/10/2009	47,325,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
TOTAL :			\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

001: 17257-841-002-6.

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Descripción de la invención []
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

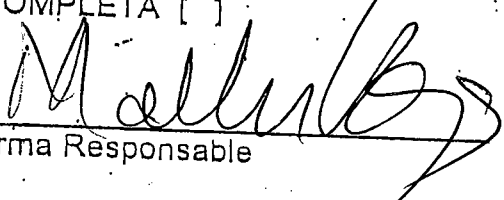
INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-123134-00000-0000
Fecha: 2009-10-30 16:33:34 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 73

raera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Bogotá,
2020

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA

REFERENCIA	Radicación No.	09 123134
	Solicitud internacional	PCT/JP2008/056156
	Fecha inicio fase nacional	30/10/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	12838

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 20 NOV. 2009
adpall