

No. 11-166483- -00000-0000

Fecha: 2011-12-02 16:09:38
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Eve: 379 FASENACIONALI
Folios: 51

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N° _____

54. TÍTULO COMPOSICIÓN TENSIOACTIVA RECONSTITUIDA
MEJORADA QUE CONTIENE ANÁLOGOS DE LA PROTEÍNA
TENSIOACTIVA B (SP-B) Y DE LA PROTEÍNA TENSIOACTIVA C
(SP-C).

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07K 14/785

71. SOLICITANTE CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.

DOMICILIO Parma, Italia.

74. APODERADO DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C. _____



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-166483- -00000-0000

Fecha: 2011-12-02 16:09:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 51

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

1

SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **CHIESI FARMACEUTICI
S.P.A.**

Dirección: Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma,
Italia.

Nacionalidad o domicilio: Parma, Italia.

Lugar de Constitución: Italia.

Teléfono:

Fax:

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: **DILIA MARÍA RODRÍGUEZ
D'ALEMAN**

Dirección: Carrera 11 No. 86-53, piso 6

Teléfono: 6 181088

Fax: 6350824

E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 41.654.882
TP 20824 CSJ

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: **VER HOJA ANEXA**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2010/003293 Fecha 31 de mayo de 2010

Publicación Internacional No. WO 2010/139442 A1 Fecha 09 de diciembre de 2010

**6 TÍTULO (54) COMPOSICIÓN TENSIOACTIVA RECONSTITUIDA MEJORADA
QUE CONTIENE ANÁLOGOS DE LA PROTEÍNA TENSIOACTIVA B (SP-B) Y
DE LA PROTEÍNA TENSIOACTIVA C (SP-C).**

7

Clasificación Internacional (51)

C07K 14/785

8 Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

Europa

(32) Fecha

05 de junio de 2009

(31) Número de Solicitud

09162052.6

9 Comprobante de pago No. 11-109615 // 11-102470 // 11-105020 // 11-105021 // 11-97830

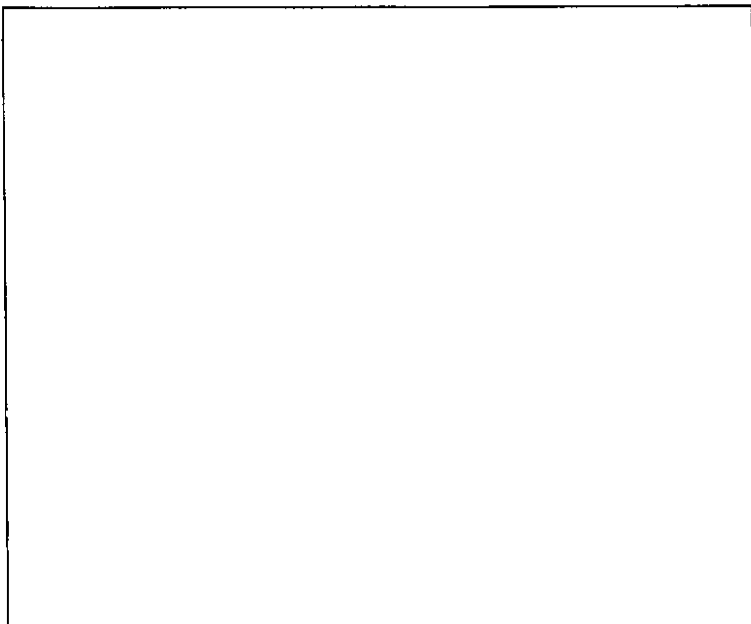
Fecha 09 de noviembre de 2011 // 19 de octubre de 2011.

10

ANEXOS

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ 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 internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de 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 12 X 12 .
- ☐ 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.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

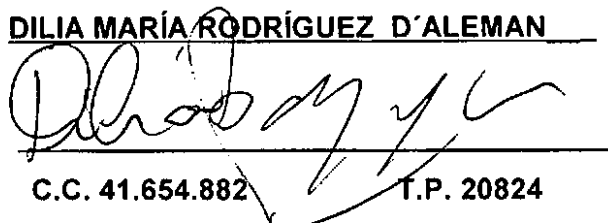
11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE : DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA:


C.C. 41.654.882 T.P. 20824

ANEXO
INVENTORES

1.)

PIVETTI, Fausto

(Chiesi Farmaceutici S.p.A., Vía Palermo, 26A, I-43100 Parma, Italia);

2.)

BOCCHI, Mónica

(Chiesi Farmaceutici S.p.A., Vía Palermo, 26A, I-43100 Parma, Italia);

3.)

SOLIANI RASCHINI, Annamaria

(Chiesi Farmaceutici S.p.A., Vía Palermo, 26A, I-43100 Parma, Italia).

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 109615

Bogotá D.C., Noviembre 09 de 2011 - 16:56:02

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325089214	09/11/2011	59.855.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-166483-00000-0000

Fecha: 2011-12-02 16:09:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 51

0000 3

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

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

Noviembre 9 de 2011 - 16:56:19

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 102470

Bogotá D.C., Octubre 19 de 2011 - 16:52:33

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	427150172	19/10/2011	66.460.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	100.000.00	100.000.00
				\$100.000.00

SON: **CIEN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-166483- -00000-0000

Fecha: 2011-12-02 16:09:38
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR
Eve: 379 FASE NACIONAL II
Folios: 51

0000 4

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

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

Octubre 19 de 2011 - 16:52:35

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 105020

Bogotá D.C., Octubre 26 de 2011 - 16:37:02

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	427159961	26/10/2011	51.250.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	15.000.00	15.000.00
				\$15.000.00
=====				

SON: **QUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-166483- -00000-0000

Fecha: 2011-12-02 16:09:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 51

0000 5

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

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

Octubre 26 de 2011 - 16:37:14

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 105021

Bogotá D.C., Octubre 26 de 2011 - 16:37:02

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	427159961	26/10/2011	51.250.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	15.000.00	15.000.00
				\$15.000.00

SON: **QUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-166483- -00000-0000

Fecha: 2011-12-02 16:09:38 Dep. 2020 DIR. NUEVASOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 51

0000 6

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

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

Octubre 26 de 2011 - 16:37:14

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

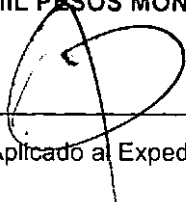
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0097830
		Bogotá D.C., Octubre 05 de 2011 - 16:44:47

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325084605	05/10/2011	77.805.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO Vr. CONCEPTO
1 50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	5.000.00 5.000.00
			\$5.000.00
			=====

SON: **CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-166483- -00000-0000
Fecha: 2011-12-02 16:09:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 51

0000 7

Clarke, Modet & Co. Colombia Ltda.

PROPIEDAD INDUSTRIAL y DERECHOS DE AUTOR

Apartado Aereo 92397
Santafe de Bogotá, Colombia

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) caracter de representante(s) legales de
CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de
ITALIA

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en

VIA PALERMO, 26/A, Parma, Italia

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp. 36448, con domicilio en Santa Fé de Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñanzas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
- 5) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistír, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistír a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 6) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 7) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieron.

Dado y firmado en Parma, Italia

a los 31 dias del mes de enero 2000 de

Recibo:
Dilia Rodriguez D'Aleman
C.C. 41.654.882 Bja
T.P. 20.824 C.S.J.

Recibo:

Firma / signature

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned

legal representative(s) of CHIESI FARMACEUTICI S.p.

an organization existing under the laws of Italy

and in present execution of its business activity, domiciled at

Via Palermo, 26/A - PARMA, Italy

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448, identification card No. 40.017.374 of Tunja, residing in Santa Fé de Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, vegetal varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, extensions, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of Industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or extensions, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtention or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative trials; also the actions for writ mandamus, police actions, in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor against him.
- 5) To the extent of this mandate the above-named proxy are empowered to conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw, compromise and take possession of the litigation related object and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 6) To ratify or not the official agency.
- 7) I (we), hereby appoint the above-mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.

Granted and signed at Parma (Italy)

on this 31st day of January of 2000

0000 8

Recibo:
Claudia Lucia Caro Ramirez
C.C. 40.017.374 Tunja
T.P. 36.448 C.S.J.

CERTIFICADO NOTARIAL (Cuando el solicitante es SOCIEDAD)

(Poderes otorgados en: El Salvador, Estados Unidos, Mexico y Venezuela)

A los _____ días del mes de _____
de _____, el Notario que suscribe DA FE de
que:

1. _____
(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado _____
firmó de su puño
y letra el documento que antecede.

2. Conoce al (a la) otorgante y que este (a) está
legalmente capacitado para el otorgamiento.

3. El otorgante ha firmado el referido documento en
su carácter e _____
de la persona jurídica _____

4. La citada persona jurídica con sede en _____
está
legalmente constituida, que tiene actualmente
existencia legal y que el acto para el cual se ha
otorgado este poder está comprendido entre los que
constituyen su objeto social.
5. El otorgante tiene efectivamente la representación
que ostenta, que esta es legítima y que está
facultado para otorgar este poder.
6. Las anteriores certificaciones de los puntos 3, 4 y 5, me
constan porque he tenido a la vista los
documentos auténticos.

Notario Público

NOTA: A continuación de lo anterior, el Consul de
Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

CERTIFICADO NOTARIAL (Cuando el solicitante es INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____
de _____, el Notario que suscribe DA FE de
que:

1. _____
(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado en _____
firmó en su presencia
el documento que antecede, conoce al otorgante
y que este está legalmente capacitado para el
otorgamiento.

Notario Público

NOTA: A continuación de lo anterior, el Consul de
Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

Para todos los demás países, el Señor Consul de
Colombia o ante quien se otorgue, debe expedir una
certificación de las constancias 1) de la existencia
legal de la sociedad, 2) de que esta ejerce actualmente
su objeto social, y 3) de que la persona o personas que
otorgan el poder están facultadas para hacerlo, dejando
constancia así mismo de que tuvo a la vista las pruebas
que acreditan tales circunstancias.

NOTARIAL CERTIFICATE (When the applicant is a CORPORATION)

(Powers of attorney granted in: El Salvador, Mexico, U.S.A. and Venezuela)

This 31st _____ day of January 2000
the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. _____
(name of the person who signs the power of attorney)

_____ of legal age and _____
domiciled in Parma, Via Palermo n. 26
set his hand on the foregoing document.

2. The grantor is to him personally known and that
he/she has legal capacity to execute the document.

3. The grantor has executed the foregoing document
in his capacity of _____
of the juridical person _____

4. The mentioned juridical person with place of
business in Parma, Via Palermo n. 26

is duly organized, has actual legal existence and that
the purposes for which the power of attorney is granted
are within the scope of its corporate purposes.

5. The grantor has in fact the referred quality and
that his/her representation is legal and that he/she
is empowered to grant this power of attorney.

6. I have based the above certifications 3, 4 and 5, on
the authentic documents which for such purposes were
exhibited to me.

x _____
Notary Public



NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the
signature of the Notary Public.

NOTARIAL CERTIFICATE (When the applicant is an INDIVIDUALS)

On this _____ day of _____
the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. _____
(name of the person who signs the Power of Attorney)

_____ of legal age and domiciled at _____
signed in his presence
the foregoing document, the grantor is to him
personally known and that he/she has legal capacity to
execute the document.

Notary Public

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the
signature of the Notary Public.

For all other countries the Colombian Consul or before
who it is granted must issue a certification stating 1) the
legal existence of the corporation, 2) that the corporate
purposes are actually being accomplished, 3) that the
person or persons who grant this Power of Attorney are
empowered to do it. The Consul will certify also that the
documents evidencing those circumstances were
exhibited to him.

**PROCURA DELLA REPUBBLICA
PRESSO IL TRIBUNALE
PARMA**

APOSTILLE
(Convenzione dell'Aja del 05/10/61)

1. PAESE : ITALIA
Il presente atto pubblico,
2. E' stato trascritto da Gianlis Olmans
agente in qualità di Notario

4. e segnato dal contrassegno/timbro di :
Gianlis Olmans in G. G. Notario
ATTESTATO Firma

5. a PARMA.....6. il 15 FEB 2000
7. del Procuratore della Repubblica presso il Tribunale di Parma
8. sotto il N. 88/2000 registro Apostille
9. contrassegno: timbro della Procura della Rep. A. J. presso il Tribunale di Parma.
10. firma.....

IL PROCURATORE della REPUBBLICA
Don GIOVANNI PANEBIANCO

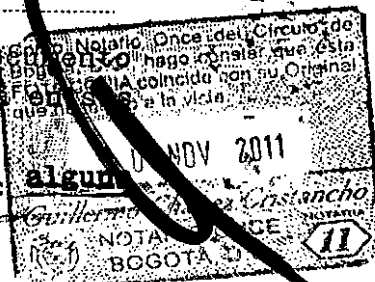


CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN MILAN
MARZO 01 2000 N. 374

El suscrito, CONSUL GNAK CERTIFICA
que DR GIOVANNI PANEBIANCO que autoriza
el presente documento, ejercia legalmente,
en la fecha 01/03/2000, las funciones de
PROCURADOR REPUBLICA
EN PARMA

y que la firma y sello que en el documento
aparecen como suyos son los que usa
actos oficiales.

El Consul no asume responsabilidad alguna
por el contenido del documento.



Fernando Alzate Donoso
Fernando Alzate Donoso
Cónsul General de Colombia

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE 7.100.000 L.P.N. 58
Y DERECHOS FONDO ROTATORIO 8.465

0000 9

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

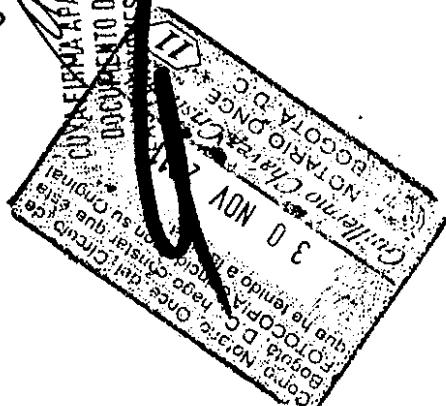
2000 MAR 19 12:29

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

028688

CON FIRMA PARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
DOCUMENTOS INDICADOS



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

Certificación N° 192

(Expedida de conformidad con el Artículo 480 del Código del Comercio de la República de Colombia).

El suscrito CONSUL GENERAL de la REPUBLICA DE COLOMBIA en MILAN, ITALIA, con base en los documentos exhibidos por el interesado y depositados en el archivo de esta sede, a saber:

Certificado N° VIS/47357/2000/CMI1679 de fecha 29 de febrero del 2000 expedido por la CAMARA DE COMERCIO DE MILAN

CERTIFICA que la compañía: CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.,
con sede en PARMA, Italia, Via Palermo 26/A CAP 43100
con sede en PARMA, Italia, Via Palermo 26/A CAP 43100

es una Sociedad constituida de acuerdo con las leyes de Italia y cumple su objeto conforme a las mismas; Que el Señor PAOLO CHIESI

quien en su carácter de CONSEJERO DELEGADO

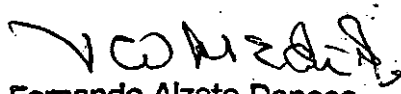
de la citada compañía confiere el poder precedente y cuya firma fué autenticada ante el Notario GIULIO ALMANSI,
de la ciudad de PARMA (ITALIA)

de este país.

El Cònsul no asume responsabilidad por el contenido del documento.

Se expide esta certificación a solicitud del interesado en la ciudad de Milán, Italia, en fecha: 02 de marzo de
2011 del año 200

DERECHOS FONDO ROTATORIO US\$ 100,00
DERECHOS PARA LA NACION US\$ 7,00


Fernando Alzate Donoso
Cònsul General de Colombia

000010

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

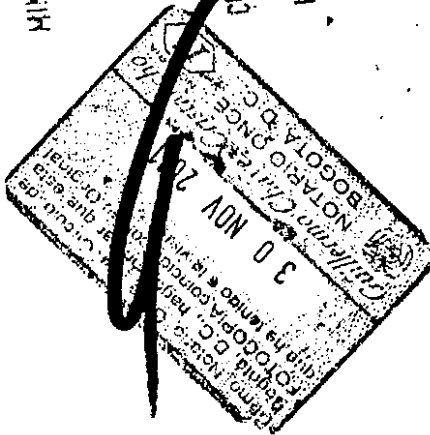
2000 MAR 19 *7/10/2000*

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

San Mateo
028689

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS



TRADUCCIÓN OFICIAL NO.100/2000.-

TRADUCCION DE LOS SELLOS QUE APARECEN EN EL PODER
OTORGADO POR CHIESI FARMACEUTICI S.p.A. UNA SOCIEDAD
ORGANIZADA Y EXISTENTE DE CONFORMIDAD CON LAS LEYES DE
ITALIA DOMICILIADA EN VIA PALERMO, 26/A - PARMA, ITALIA
A LAS DOCTORAS DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN Y CLAUDIA
LUCIA CARO RAMIREZ.

OTORGADO Y FIRMADO EN PARMA, ITALIA, ESTE DIA 31 DE
ENERO DE 2000

FIRMADO: ILEGIBLE.

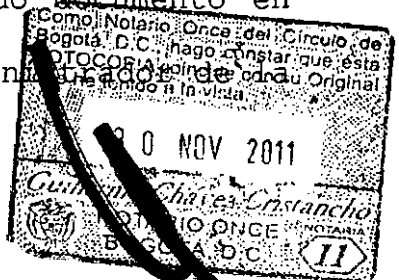
CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDADES)

PODERES OTORGADOS EN: EL SALVADOR, ESTADOS UNIDOS,
MEXICO Y VENEZUELA.

A los 31 días de Enero de 2000 el Notario que suscribe
DA FE que:

1. PAOLO CHIESI mayor de edad y domiciliado en Parma,
vía Palermo n, 26, firmó de su puño y letra el
documento que antecede.
2. Conoce al otorgante y que este está legalmente
capacitado para el otorgamiento.
3. El otorgante ha firmado el referido documento en
su carácter de Vicepresidente, administrador de la
persona jurídica _____.

[Handwritten signature]



TRADUCCIÓN OFICIAL NO.100/2000.-

4. La citada persona jurídica con sede en Parma, Via Palermo n. 26, está legalmente constituida, que tiene actualmente existencia legal y que el acto para el cual se ha otorgado este poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. El otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta, que ésta es legítima y que está facultado para otorgar este poder.
6. Las anteriores certificaciones de los puntos 3, 4 y 5 me constan porque he tenido a la vista los documentos auténticos.

FIRMADO: GIULIO ALMANSI, NOTARIO.

HAY SELLO EN RELIEVE DEL NOTARIO.

PROCURADURÍA DE LA REPUBLICA - TRIBUNAL DE PARMA

APOSTILLA

CONVENCIÓN DE LA HAYA DEL 05/10/61

1. PAIS: ITALIA

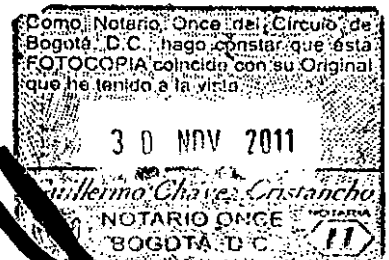
EL PRESENTE ACTO PUBLICO

2. EL PRESENTE DOCUMENTO PUBLICO HAY SIDO FIRMADO

POR: GIULIO ALMANSI

3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE: NOTARIO

Handwritten signature



000012

TRADUCCIÓN OFICIAL NO.100/2000.-

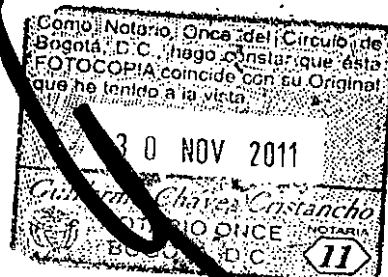
4. LLEVA EL SELLO DE GIULIO ALMANSI FU GIORGIO,
NOTARIO DE PARMA
5. CERTIFICADO EN PARMA
6. EL 15 DE FEBRERO DE 2000
7. POR EL PROCURADOR DE LA REPUBLICA - TRIBUNAL DE
PARMA
8. BAJO EL NO 88/2000
9. SELLO: DE LA PROCURADURÍA - TRIBUNAL DE PARMA
10. FIRMADO: GIOVANNI PANEBIANCO. HAY SELLO DE LA
PROCURADURÍA DE LA REPUBLICA.

SIGUE AUTENTICACIÓN DE LA FIRMA QUE PRECEDE EFECTUADA
POR EL CONSULADO DE COLOMBIA EN MILÁN BAJO EL NO. 374 Y
AUTENTICACIÓN DE LA FIRMA DEL CÓNSUL EFECTUADA POR EL
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES EN SANTA FE DE
BOGOTA BAJO EL NO. 028688 DEL 10 DE MARZO DE 2000.-

LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Uribe de Lemoine

HELENA URIBE DE LEMOINE



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
CÓDIGO 032682
30 NOV 2000
Guillermo Chaz
NOTARIO
BOGOTÁ

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2000 MAR 21 15:12:58
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTÁ D.C.

[Handwritten signature]

TRADUCCIÓN OFICIAL NO.100/2000.-

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

SIGUE CERTIFICACIÓN EN ESPAÑOL EXPEDIDA POR EL
CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN MILAN BAJO EL NO. 172
SOBRE LA EXISTENCIA LEGAL DE CHIESI FARMACETICIS S.p.A.
Y DEL CARGO DEL SEÑOR PAOLO CHIESI.

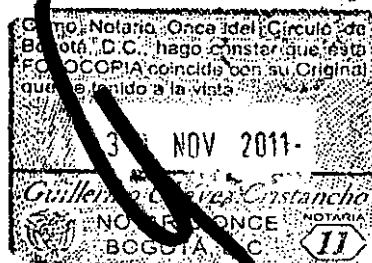
SIGUE AUTENTICACIÓN DE LA FIRMA DEL CÓNSUL EFECTUADA
POR EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES EN SANTAFE
DE BOGOTA, BAJO EL NO. 028689 DEL 10 DE MARZO DE 2000.

LA TRADUCTORA OFICIAL

LA TRADUCTORA OFICIAL
Helena Vukobratovic

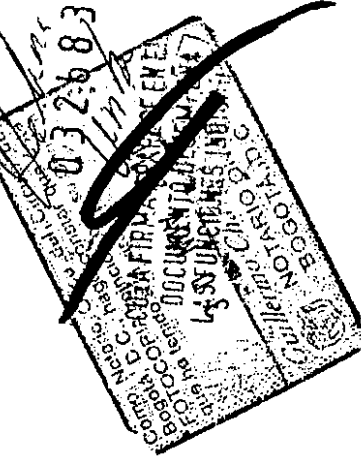
HELENA URIBE DE LEMOINE

1967 FEB 14 10 58 AM '68



000014

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2010 MAR 21 P 12:58

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

[Handwritten signature]

**COMPOSICIÓN TENSIOACTIVA RECONSTITUIDA MEJORADA QUE CONTIENE
ANÁLOGOS DE LA PROTEÍNA TENSIOACTIVA B (SP-B) Y DE LA PROTEÍNA
TENSIOACTIVA C (SP-C)**

RESUMEN

Un agente tensioactivo pulmonar reconstituido que comprende un vehículo lipídico y una combinación de un polipéptido análogo a la proteína tensioactiva SP-C nativa con un polipéptido particular análogo a la proteína tensioactiva SP-B nativa. Formulaciones farmacéuticas que contienen dicho agente tensioactivo, y su uso para el tratamiento o la profilaxis del RDS y de otros trastornos respiratorios.

COMPOSICIÓN TENSIOACTIVA RECONSTITUIDA MEJORADA QUE CONTIENE ANÁLOGOS DE LA PROTEÍNA TENSIOACTIVA B (SP-B) Y DE LA PROTEÍNA TENSIOACTIVA C (SP-C)

CAMPO TÉCNICO

La presente invención se relaciona con un agente tensioactivo pulmonar reconstituido que es apropiado para la profilaxis y/o el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria (RDS) y de otros trastornos respiratorios.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El pulmón humano está compuesto por una gran cantidad de sacos aéreos, denominados alvéolos, donde se intercambian gases entre la sangre y los espacios aéreos en los pulmones. En los individuos saludables, este intercambio está mediado por la presencia de un complejo tensioactivo que contiene proteínas, que impide el colapso de los pulmones al final de la espiración.

El complejo tensioactivo de los pulmones está compuesto primariamente por lípidos y contiene cantidades menores de diversas proteínas. La ausencia de niveles apropiados de este complejo resulta en la disfunción de los pulmones. Este síndrome se denomina síndrome de dificultad respiratoria (RDS) y comúnmente afecta a los lactantes prematuros.

Dicho síndrome puede tratarse de manera efectiva con preparaciones tensioactivas naturales modificadas que se hallan disponibles comercialmente, tales como la preparación de mayor uso en la actualidad, Curosurf®.

Los constituyentes principales de estas preparaciones tensioactivas son los fosfolípidos y las proteínas tensioactivas hidrofóbicas B y C (SP-B y SP-C).

Debido a las desventajas de las preparaciones tensioactivas provenientes de tejidos animales, tales como las complicaciones propias del proceso de producción, los posibles contaminaciones virales y/o la inducción de reacciones inmunes, se han preparado agentes tensioactivos sintéticos.

Estos agentes tensioactivos sintéticos pueden ser mezclas simples de compuestos sintéticos, principalmente fosfolípidos y otros lípidos, y se conocen como agentes tensioactivos "artificiales". Aunque se los ha usado en la práctica clínica durante varios años, su eficacia no es comparable a la de los agentes

tensioactivos naturales modificados.

Actualmente también se están desarrollando agentes tensioactivos artificiales que también contienen proteínas/péptidos tensioactivos. Se los denomina agentes tensioactivos "reconstituidos" o "agentes tensioactivos biomiméticos".

Sin embargo, de acuerdo con la literatura disponible, ninguno de los agentes tensioactivos reconstituidos desarrollados hasta el momento ha sido suficientemente eficaz, en términos de una conformidad pulmonar comparable a la asociada a los agentes tensioactivos extraídos de animales. Más aun, los agentes tensioactivos mencionados dan como resultado volúmenes de gas reducidos en los pulmones y una patencia alveolar baja al final de la espiración, por lo que se necesita ventilación con presión espiratoria terminal positiva (PEEP) para alcanzar una actividad *in vivo* comparable a la que se obtiene con los agentes tensioactivos naturales modificados (Johansson J *et al* J Appl Physiol 2003, 95, 2055-2063; Davis AJ *et al* Am J Respir Crit Care Med 1998; 157, 553-559).

Una explicación posible es que los agentes tensioactivos reconstituidos en desarrollo no reproducen el perfil proteico completo de los agentes tensioactivos naturales modificados, ya que solamente comprenden un componente proteico (peptídico).

Por otro lado, además de una buena eficacia, las composiciones tensioactivas también deberían presentar una viscosidad reducida, para permitir la preparación de una suspensión concentrada en un medio acuoso.

La posibilidad de preparar una suspensión concentrada en un volumen pequeño efectivamente es una característica de particular importancia para una administración en neonatos de muy bajo peso.

El sistema del péptido/fosfolípido es una mezcla más bien compleja cuyas propiedades dependen en gran medida de la composición de la mezcla de fosfolípidos, así como de la combinación específica de fosfolípidos/péptidos.

La presencia de un péptido adicional afectaría las propiedades reológicas de la composición, por lo que complicaría aun más el sistema.

En los antecedentes técnicos, por ejemplo, en WO0076535, WO2008011559 y WO2008044109, se han descrito agentes tensioactivos reconstituidos que

comprenden análogos de SP-B y SP-C similares a las proteínas tensioactivas humanas.

Sin embargo, ninguna de las composiciones que se describen en las publicaciones citadas presentó propiedades óptimas en términos de la conformidad pulmonar y de las propiedades reológicas, particularmente la viscosidad.

Por ende, subsiste la necesidad de preparaciones tensioactivas reconstituidas que tengan una eficacia comparable a la de los agentes tensioactivos extraídos de los pulmones animales, y también propiedades reológicas óptimas que faciliten su administración y su distribución en la parte bronco-alveolar de los pulmones al administrarlas.

La presente invención tiene por objeto solucionar los problemas mencionados al proveer una composición tensioactiva reconstituida con propiedades mejoradas en términos de la conformidad pulmonar y la viscosidad.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con un agente tensioactivo reconstituido que comprende

a) entre 1,2 y 1,8% en peso de un polipéptido análogo a la proteína tensioactiva SP-C nativa, que consiste en la secuencia representada por la fórmula IPSSPVHLKRLKLLLLLLLLLILLILGALLLGL (SEQ ID N° 1);

b) entre 0,1 y 0,5% en peso de un polipéptido análogo a la proteína tensioactiva SP-B nativa, que consiste en la secuencia representada por la fórmula CWLCRALIKRIQALIPKGGRLLPQLVCRLVLRCS (SEQ ID N° 2);

un fosfolípido monoinsaturado y un fosfolípido saturado en una proporción en peso que varía entre 45: 55 y 55:45;

donde todas las cantidades están calculadas sobre la base del peso total del agente tensioactivo reconstituido

En la presente invención también se proveen composiciones farmacéuticas que comprenden el agente tensioactivo reconstituido reivindicado, solo o en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

En la presente invención también se provee el uso del agente tensioactivo reconstituido reivindicado como un medicamento.

000018

En otro aspecto, en la invención se provee el uso del agente tensioactivo reconstituido reivindicado para la profilaxis y/o el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria (RDS) y de otros trastornos respiratorios.

Más aun, en la invención se provee el uso del agente tensioactivo reconstituido reivindicado para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria (RDS) y de otros trastornos respiratorios.

En la invención también se provee un método para la profilaxis y/o el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria (RDS) y de otros trastornos respiratorios, donde dicho método comprende administrarle a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz para el uso terapéutico del agente tensioactivo reconstituido mencionado con anterioridad.

En otra realización, en la invención se provee un método que comprende administrar el agente tensioactivo reconstituido de la invención diluido en los pulmones, por medio de una técnica de lavado, para eliminar el material dañino y/o los exudados inflamatorios, con el fin de expandir los pulmones y mejorar la función pulmonar.

Finalmente, la invención también se relaciona con un conjunto de elementos que comprende a) el agente tensioactivo reconstituido mencionado con anterioridad, en forma de polvo, en una primera forma de dosificación individual; b) un vehículo farmacéuticamente aceptable en una segunda forma de dosificación individual; y c) medios para contener dichas primera y segunda formas de dosificación.

DEFINICIONES

La "actividad tensioactiva" de una preparación tensioactiva se define como su capacidad de disminuir la tensión superficial.

La eficacia *in vitro* de las preparaciones tensioactivas exógenas comúnmente se evalúa midiendo su capacidad de reducir la tensión superficial usando aparatos apropiados, tales como una placa de Wilhelmy y surfactómetro de burbuja cautiva.

La eficacia *in vivo* de las preparaciones tensioactivas exógenas comúnmente se evalúa midiendo dos parámetros: i) el volumen tidal, que es un indicador de la

conformidad pulmonar, y ii) el volumen de gas en los pulmones, que es un indicador de la expansión del aire alveolar o de la patencia al final de la espiración, y por lo tanto, de la capacidad de formar una película fosfolipídica estable en los alvéolos al final de la espiración.

Una cantidad "eficaz para el uso terapéutico", como se la usa en la presente, hace referencia a una cantidad del agente tensioactivo reconstituido que permite prevenir, impedir, reducir o eliminar la enfermedad respiratoria o los trastornos asociados con la ausencia o la disfunción de agentes tensioactivos endógenos.

Los términos "farmacéuticamente aceptable" y "tolerable bajo condiciones fisiológicas" hacen referencia a composiciones, medios, solventes y sales que pueden administrársele a un ser humano, sin que se produzcan efectos fisiológicos indeseables.

El término "polipéptido análogo a la proteína tensioactiva SP-C nativa", hace referencia a un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos que, en comparación con la de la proteína SP-C nativa, presenta aminoácidos ausentes y/o aminoácidos que han sido reemplazados por otros, con la condición de que el polipéptido, en una mezcla con fosfolípidos, presente actividad como agente tensioactivo pulmonar (lo que puede demostrarse con ensayos de eficacia in vitro e in vivo).

El término "polipéptido análogo a la proteína tensioactiva SP-B nativa" hace referencia a un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos que, en comparación con la de la proteína SP-B nativa, presenta aminoácidos ausentes y/o aminoácidos que han sido reemplazados por otros, con la condición de que el polipéptido, en una mezcla con fosfolípidos, presente actividad como agente tensioactivo pulmonar (lo que puede demostrarse con ensayos de eficacia in vitro e in vivo).

"Recombinante", cuando se lo usa en referencia, por ejemplo, a una célula, un ácido nucleico, una proteína o un vector, denota que la célula, el ácido nucleico, la proteína o el vector han sido modificados mediante la introducción de un ácido nucleico o una proteína heteróloga, o mediante la alteración de un ácido nucleico o una proteína nativa.

- 000020

Como se lo usa en la presente, el término "aproximadamente", aplicado a un valor puntual, denota una variabilidad de $\pm 1\%$.

Los fosfolípidos son lípidos donde un ácido graso ha sido reemplazado por un grupo fosfato y una molécula orgánica simple. Las clases más comunes de fosfolípidos que pueden hallarse en las preparaciones tensioactivas son las fosfatidilcolinas (PC), la fosfatidiletanolamina (PE), el fosfatidilglicerol (PG), el fosfatidilinositol (PI) y la fosfatidilserina (PS).

Las unidades de glicerol de los fosfolípidos están esterificadas principalmente con ácidos grasos de cadena larga, que a su vez pueden estar saturados (por ejemplo, los ácidos mirístico, palmítico y esteárico), monoinsaturados (por ejemplo, el ácido oleico) o poliinsaturados (por ejemplo, los ácidos linoleico y araquidónico).

En particular, las especies consideradas en esta solicitud son la 1,2-dipalmitoil-*sn*-glicero-3-fosfocolina, también conocida como dipalmitoil-fosfatidilcolina (DPPC), que es un derivado saturado, y el 1-palmitoil-2-oleil-*sn*-glicero-3-fosfoglicerol, también conocido como palmitoil-oleil-fosfatidilglicerol (POPG), que es un derivado monoinsaturado.

"Polipéptido", "péptido" y "proteína" se usan indistintamente en la presente para hacer referencia a polímeros de residuos de aminoácidos.

Las secuencias de aminoácidos se proveen de acuerdo con el código de una letra, donde el aminoácido tiene el grupo amino libre en su extremo izquierdo (extremo amino) y el grupo carboxilo libre en su extremo derecho (extremo carboxilo).

Todos los residuos de aminoácidos que se identifican en la presente se hallan en la configuración natural L, y las secuencias que se identifican en la presente se proveen de acuerdo con las abreviaturas convencionales para los residuos de aminoácidos. Para evitar dudas, el derivado de aminoácido L-norleucina se conoce en la presente como nLeu y la L-ornitina se abrevia Orn.

FIGURAS

En la figura 1 se ilustran los resultados en términos de los volúmenes tidales (ml/kg) en función del tiempo/la presión del agente tensioactivo reconstituido de la

000021

invención (N3), en comparación con Curosurf® y con animales sin tratar (n = cantidad de animales).

En la figura 2 se ilustran los resultados en términos de los volúmenes de gas en los pulmones (ml/kg) del agente tensioactivo reconstituido de la invención (N3), en comparación con Curosurf® y con animales sin tratar (n = cantidad de animales).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Se preparó un diseño experimental multifactorial para investigar cómo se ve afectada la viscosidad por las cantidades relativas de los fosfolípidos y de los análogos de SP-B y de SP-C en las composiciones tensioactivas que se describen de manera genérica en WO 2008044109, así como las influencias mutuas entre dichos componentes en los agentes tensioactivos reconstituidos.

Se descubrió que la cantidad del análogo de SP-B tiene un efecto significativo sobre la viscosidad de la composición tensioactiva, por lo que el contenido del análogo SP-B debería mantenerse tan bajo como fuera posible y compatible con la eficacia terapéutica, con el objeto de reducir la viscosidad del agente tensioactivo reconstituido hasta niveles aceptablemente bajos.

WO 2008044109 se relaciona con el uso de proporciones de DPPC/POPG que preferiblemente son iguales o mayores que 7:3, en presencia de un análogo de SP-B. En WO 2008044109 no se menciona la viscosidad de estas composiciones tensioactivas. Recientemente se descubrió que, cuando se minimiza la cantidad del análogo de SP-B en el agente tensioactivo, las relaciones elevadas entre los fosfolípidos disaturados, tales como la DPPC, y los fosfolípidos insaturados, tales como el POPG, dan como resultado una viscosidad inaceptablemente alta en la composición correspondiente. Sin embargo, fue posible resolver este problema preparando agentes tensioactivos con cantidades reducidas de SP-B, donde la relación entre los fosfolípidos insaturados y los fosfolípidos saturados se reduce hasta valores inferiores a los descritos en los antecedentes técnicos, preferiblemente hasta aproximadamente 1:1, y se demostró que estas composiciones tensioactivas presentan una viscosidad sorprendentemente baja, por lo que son útiles para cualquier aplicación clínica.

En una realización, la presente invención se relaciona con un agente

- 000022

tensioactivo reconstituido que comprende

a) entre 1,2 y 1,8% en peso de un polipéptido análogo a la proteína tensioactiva SP-C nativa, que consiste en la secuencia representada por la fórmula IPSSPVHLKRLKLLLLLLLLLLLLLILGALLLGL (SEQ ID N° 1);

b) entre 0,1 y 0,5% en peso de un polipéptido análogo a la proteína tensioactiva SP-B nativa, que consiste en la secuencia representada por la fórmula CWLCRALIKRIQALIPKGGRLLPQLVCRLVLRCS (SEQ ID N° 2);

un fosfolípido monoinsaturado y un fosfolípido saturado en una proporción en peso que varía entre 45: 55 y 55:45;

donde todas las cantidades están calculadas sobre la base del peso total del agente tensioactivo reconstituido

En el agente tensioactivo reconstituido de la invención, el componente que es una proteína análoga a SP-C preferiblemente constituye entre 1,4 y 1,6%, y más preferiblemente aproximadamente 1,5% en peso del peso total del agente tensioactivo reconstituido.

En el agente tensioactivo reconstituido de la invención, el componente que es una proteína análoga a SP-B preferiblemente constituye entre 0,2 y 0,4%, más preferiblemente aproximadamente 0,2% en peso del peso total del agente tensioactivo reconstituido.

El agente tensioactivo reconstituido de la invención ventajosamente puede comprender fosfolípidos saturados, tales como dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC) y dipalmitoilfosfatidilglicerol (DPPG), y fosfolípidos monoinsaturados, tales como palmitoiloleilfosfatidilcolina (POPC) y palmitoiloleilfosfatidilglicerol (POPG).

El fosfolípido saturado preferido para el uso de acuerdo con la invención es la DPPC, mientras que fosfolípido monoinsaturado preferido es el POPG.

Ventajosamente, el peso combinado de los fosfolípidos constituye al menos 90%, ventajosamente al menos 95%, preferiblemente al menos 97,7%, más preferiblemente 98,3% del peso total del agente tensioactivo reconstituido.

En una realización, la presente invención se relaciona con un agente tensioactivo reconstituido que comprende

a) aproximadamente 1,5% en peso de un polipéptido análogo a la proteína

000023

tensioactiva SP-C nativa, que consiste en la secuencia representada por la fórmula IPSSPVHLKRLKLLLLLLLLLILLLLILGALLLGL (SEQ ID N° 1);

b) aproximadamente 0,2% en peso de un polipéptido análogo a la proteína tensioactiva SP-B nativa, que consiste en la secuencia representada por la fórmula CWLCRALIKRIQALIPKGGRLLPQLVCRLVLRCS (SEQ ID N° 2);

c) 1,2-dipalmitoil-*sn*-glicero-3-fosfocolina (DPPC) y 1-palmitoil-2-oleil-*sn*-glicero-3-fosfoglicerol (POPG), en una proporción en peso de aproximadamente 50:50; donde todas las cantidades están calculadas sobre la base del peso total del agente tensioactivo reconstituido

En una realización específica, la presente invención se relaciona con una composición tensioactiva reconstituida que comprende

a) aproximadamente 1,5% en peso de un polipéptido análogo a la proteína tensioactiva SP-C nativa, que consiste en la secuencia representada por la fórmula IPSSPVHLKRLKLLLLLLLLLILLLLILGALLLGL (SEQ ID N° 1);

b) aproximadamente 0,2% en peso de un polipéptido análogo a la proteína tensioactiva SP-B nativa, que consiste en la secuencia representada por la fórmula CWLCRALIKRIQALIPKGGRLLPQLVCRLVLRCS (SEQ ID N° 2);

c) aproximadamente 49,15% en peso de 1,2-dipalmitoil-*sn*-glicero-3-fosfocolina (DPPC); y

d) aproximadamente 49,15% en peso de 1-palmitoil-2-oleil-*sn*-glicero-3-fosfoglicerol (POPG);

donde todas las cantidades están calculadas sobre la base del peso total del agente tensioactivo reconstituido.

En una realización preferida, el polipéptido de SEQ ID N° 2 puede tomar la forma de una molécula con enlaces disulfuro, donde los enlaces disulfuro intramoleculares están entre los dos residuos de cisteína en las posiciones 1 y 33 y/o entre los dos residuos de cisteína en las posiciones 4 y 27.

El polipéptido de SEQ ID N° 1 fue mencionado en WO 2008044109 (incorporada en la presente a modo de referencia en su totalidad) como SP-C33(Leu), mientras que el polipéptido de SEQ ID N° 2 fue mencionado en WO 2008044109 como Mini-B(Leu), y su forma con enlaces disulfuro fue mencionada

como Mini-B(Leu).

En una realización aún más preferida, el agente tensioactivo reconstituido de la invención consiste esencialmente en los tres componentes a), b) y c), y opcionalmente d), en las cantidades reivindicadas.

Ventajosamente, ambos polipéptidos pueden estar presentes en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Dichas sales incluyen, por ejemplo, sales de ácido clorhídrico, de ácido acético y de ácido trifluoroacético.

Preferiblemente, ambos polipéptidos están presentes en la composición en forma de acetatos.

Ventajosamente, también puede haber POPG presente en forma de sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, como una sal de sodio (POPG Na).

Los polipéptidos de SEQ ID N° 1 y SEQ ID N° 2 pueden prepararse de acuerdo con métodos de síntesis o procedimientos recombinantes bien conocidos por aquellos versados en la técnica.

Puede hallarse un excelente resumen de los diversos procedimientos apropiados en J.M. Steward y J.D. Young, "Solid Phase Peptide Synthesis", W.H. Freeman Co., San Francisco, 1969, y en J. Meienhofer, "Hormonal Proteins and Peptides", Vol. 2, p. 46, Academic Press (Nueva York), 1983, para la síntesis de péptidos en fase sólida, en y E. Schroder y K. Kubke, "The Peptides", Vol. 1, Academic Press (Nueva York), 1965, para la síntesis clásica en solución.

Los polipéptidos preferiblemente pueden prepararse usando la técnica de síntesis en fase sólida descrita inicialmente por Merrifield en J. Am. Chem. Soc. 85: 2149-2154 (1963). Pueden hallarse otros procedimientos para sintetizar polipéptidos, por ejemplo, en M. Bodanszky et al., Peptide Synthesis, John Wiley & Sons, 2ª edición, (1976) así como en otros trabajos de referencia que han de ser conocidos por aquellos versados en la técnica.

Los grupos protectores apropiados para usar en esta síntesis pueden hallarse en los textos anteriores y también en J.F.W. McOmie, Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press, Nueva York, NY (1973).

Por ejemplo, ambos polipéptidos pueden prepararse como se describe en WO2008044109.

- 000025

Las dosis eficaces del agente tensioactivo reconstituido de la invención para el tratamiento de una enfermedad como el RDS, según se describe en la presente, varían dependiendo de varios factores diferentes, incluyendo el tipo de enfermedad, los medios de administración, el peso y el estado fisiológico del paciente y el carácter profiláctico o terapéutico del tratamiento.

En general, la dosis está compuesta por entre 0,01 mg y 10 g por kg de peso corporal, preferiblemente entre 0,1 y 1 g por kg de peso corporal, y la frecuencia de la administración puede variar dependiendo del carácter profiláctico o terapéutico del tratamiento. Típicamente, una dosis de aproximadamente 50 mg/kg, 100 mg/kg o 200 mg/kg se administra en una sola ocasión. Para los usos en neonatos, generalmente son suficientes una o dos administraciones.

Aunque las necesidades pueden variar dependiendo de la severidad de la enfermedad respiratoria y/o de otras variables, la determinación de los rangos óptimos para las dosis eficaces se halla dentro del conocimiento de aquellos versados en la técnica.

La presente invención también se relaciona con formulaciones farmacéuticas que comprenden el agente tensioactivo reconstituido de la invención.

Dichas formulaciones ventajosamente se administran en forma de una solución, una dispersión, una suspensión o un polvo seco. Preferiblemente, dichas composiciones comprenden el agente tensioactivo reconstituido disuelto o suspendido en un solvente o un vehículo de resuspensión tolerable bajo condiciones fisiológicas, tales como el agua o la solución salina fisiológica, acuosa y estéril (0,9% p/v de NaCl).

Las formulaciones de la presente invención pueden comprender soluciones acuosas, preferiblemente estériles, que también pueden comprender agentes para amortiguar el pH, diluyentes y otros aditivos apropiados.

Las formulaciones pueden presentarse en recipientes para una o varias dosis, por ejemplo, ampollas y recipientes sellados, o pueden almacenarse bajo condiciones congeladas o secas por congelamiento (liofilizadas), de modo que solamente sea necesario agregarles un vehículo líquido estéril inmediatamente antes de usarlas.

. 000026

Preferiblemente, el agente tensioactivo reconstituido de la invención se provee como una suspensión estéril en solución salina fisiológica acuosa amortiguada, en recipientes de vidrio para un solo uso.

Las formulaciones farmacéuticas pueden prepararse de acuerdo con procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica. Estos procedimientos incluyen el paso de mezclar los polipéptidos y los fosfolípidos en presencia de un solvente orgánico. Luego se elimina el solvente por diálisis o por evaporación bajo nitrógeno, y/o exponiéndolo al vacío, o a través de otros procedimientos apropiados bien conocidos en la técnica, tales como la liofilización.

Ventajosamente, la cantidad de solventes residual puede ser menor que 0,1%, preferiblemente menor que 0,05%, más preferiblemente menor que 0,003%, aun más preferiblemente menor que 0,001% en peso.

Posteriormente, el polvo obtenido se asocia uniforme e íntimamente con vehículos líquidos, con vehículos sólidos finamente divididos o con vehículos de ambos tipos.

La mezcla de polipéptidos y fosfolípidos puede esterilizarse antes de eliminar el solvente, por ejemplo, por medio de una filtración estéril. En otras realizaciones determinadas, la composición tensioactiva reconstituida se somete a una esterilización terminal de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica.

La administración del agente tensioactivo reconstituido de la invención se lleva a cabo de una manera conocida por aquellos versados en la técnica, por ejemplo, por instilación intratraqueal (por infusión, en bolo o a través de un catéter), mediante una administración por atomización o por nebulización.

Como se la describe en la presente, en la invención se contempla el uso de formulaciones tensioactivas concentradas y diluidas, dependiendo del uso particular, como se describirá con mayor detalle en la presente. Las composiciones tensioactivas concentradas típicamente se usan para las administraciones del tipo "en bolo", mientras que las composiciones tensioactivas diluidas típicamente se usan para las administraciones "por lavado".

Ventajosamente, la viscosidad de dichas formulaciones es menor que 20 cP, preferiblemente menor que 15 cP, cuando se la determina con un viscómetro

000027

común disponible en el mercado, de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica.

Ventajosamente, para la administración del tipo "en bolo", la concentración del agente tensioactivo reconstituido, en términos de su peso por ml de la solución o de la suspensión (después de la adición de un vehículo líquido), se halla en el rango de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 100 mg/ml, preferiblemente de entre 5 y 80 mg/ml.

En una realización preferida de la invención, cuando el agente tensioactivo reconstituido se administra por instilación intratraqueal como una suspensión en solución salina fisiológica (0,9% p/v de cloruro sodio en agua), la concentración es de aproximadamente 80 mg/ml.

Entonces, una realización preferida de la invención se relaciona con una formulación farmacéutica en forma de una suspensión acuosa en solución salina fisiológica, que comprende aproximadamente 80 mg/ml de un agente tensioactivo reconstituido constituido por

- a) aproximadamente 1,5% en peso de un polipéptido análogo a la proteína tensioactiva SP-C nativa, que consiste en la secuencia representada por la fórmula IPSSPVHLKRLKLLLLLLLLLILLILGALLLGL (SEQ ID N° 1);
- b) aproximadamente 0,2% en peso de un polipéptido análogo a la proteína tensioactiva SP-B nativa, que consiste en la secuencia representada por la fórmula CWLCRALIKRIQALIPKGGRLLPQLVCRLVLRCS (SEQ ID N° 2);
- c) aproximadamente 49,15% en peso de 1,2-dipalmitoil-*sn*-glicero-3-fosfocolina (DPPC); y
- d) aproximadamente 49,15% en peso de 1-palmitoil-2-oleil-*sn*-glicero-3-fosfoglicerol (POPG);

donde todas las cantidades están calculadas sobre la base del peso total del agente tensioactivo reconstituido.

Típicamente, la viscosidad de dicha formulación es de aproximadamente 9 ± 3 cP a 25°C y 8 ± 3 cP a 37°C, cuando se la determina usando un viscómetro común disponible en el mercado.

Cuando el uso es en una administración por lavado, una concentración típica

000020

del agente tensioactivo es de aproximadamente entre 0,1 y 20 mg/ml, y más preferiblemente de aproximadamente entre 0,5 y 10 mg/ml (en términos de los mg de agente tensioactivo por ml de la solución o de la suspensión).

Como depende de la concentración, la viscosidad de las formulaciones diluidas ha de ser aun menor.

Cuando se las usa como tratamientos farmacéuticos, las formulaciones que comprenden el agente tensioactivo reconstituido de la presente invención pueden administrarse solas u opcionalmente en combinación con otros compuestos o composiciones que se usan en el tratamiento de enfermedades o trastornos respiratorios. Por ejemplo, si un sujeto está siendo sometido a un tratamiento para un trastorno respiratorio causado por una infección bacteriana, el agente tensioactivo reconstituido de la presente invención puede administrarse en combinación con otro compuesto usado para tratar la infección bacteriana, tal como un antibiótico.

Por otro lado, en determinados casos, por ejemplo, para prevenir complicaciones como la displasia broncopulmonar, el agente tensioactivo reconstituido de la presente invención puede administrarse en combinación con corticosteroides, tales como la budesonida y el dipropionato de beclometasona.

En determinadas realizaciones, el agente tensioactivo reconstituido de la invención y el vehículo de resuspensión pueden envasarse por separado y al mismo tiempo en un receptáculo apropiado. En el contexto del conjunto de elementos también se incluye el envasado separado de los componentes en un receptáculo apropiado, como se describió con anterioridad.

Entonces, esta invención también se relaciona con un conjunto de elementos que comprende a) el agente tensioactivo reconstituido de la invención, en forma de polvo, en una primera forma de dosificación individual; b) un vehículo farmacéuticamente aceptable en una segunda forma de dosificación individual; y c) medios para contener dichas primera y segunda formas de dosificación.

Preferiblemente, el vehículo farmacéuticamente aceptable es solución salina fisiológica acuosa, más preferiblemente estéril.

Como se describe en la presente, hay disponibles diversos métodos bien

000029

conocidos por aquellos versados en la técnica para administrar el agente tensioactivo reconstituido y las formulaciones que los contienen, de acuerdo con la presente invención.

Dependiendo del tipo de enfermedad, por ejemplo, un niño o un adulto con el síndrome de dificultad respiratoria, han de ser apropiados distintos métodos de tratamiento.

Típicamente, el agente tensioactivo se administra por instilación endotraqueal en los pacientes (por ejemplo, lactantes prematuros), los cuales se mantienen bajo una ventilación con presión positiva continua o intermitente (IPPV).

Como alternativa, el agente tensioactivo puede administrarse usando un catéter delgado colocado en la tráquea, y la respiración del paciente puede asistirse con dispositivos nasales diseñados especialmente, tales como máscaras, cánulas o tubos, de acuerdo con metodologías conocidas, por ejemplo, la presión positiva continua en las vías aéreas por vía nasal (nCPAP).

Este último abordaje solamente sería posible con un agente tensioactivo que tuviera una viscosidad baja, ya que una viscosidad alta complicaría el pasaje del agente tensioactivo a través del catéter delgado.

En aquellas instancias donde el paciente sufra una condición de dificultad respiratoria asociada con la inflamación pulmonar, con la infección pulmonar o con la contusión pulmonar, podrán recomendarse modalidades de tratamiento particulares. En uno de estos métodos terapéuticos, se realiza el lavado de los pulmones del paciente con una composición tensioactiva de la presente invención, en uno o varios tratamientos.

El agente tensioactivo reconstituido de la invención es apropiado para prevenir, demorar, detener o inhibir el desarrollo de los síntomas o las condiciones asociadas con una enfermedad respiratoria.

En particular, es útil para la profilaxis y/o el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria (RDS) en bebés prematuros, o de otras enfermedades relacionadas con la deficiencia o la disfunción de agentes tensioactivos, incluyendo la lesión pulmonar aguda (ALI), el RDS en los adultos (ARDS), el síndrome de aspiración de meconio (MAS) y la displasia broncopulmonar (BPD).

000030

También puede ser útil para la profilaxis y/o el tratamiento de otros trastornos respiratorios, tales como la enfermedad obstructiva pulmonar crónica (COPD), el asma y las infecciones respiratorias (por ejemplo, la neumonía, las infecciones provocadas por *Pneumocystis carinii*, la fibrosis quística y el virus sincicial respiratorio), así como para el tratamiento de la otitis media serosa (la enfermedad adhesiva del oído).

En los siguientes ejemplos se ilustra la invención con mayor detalle.

EJEMPLOS

Ejemplo 1 – Influencia de los componentes sobre la viscosidad

Se prepara un diseño experimental multifactorial para evaluar la influencia de los componentes sobre la formulación, en términos de la viscosidad. Se evalúan distintos porcentajes de los polipéptidos SP-C33(leu) y ox-Mini-B(leu), así como distintas proporciones de DPPC y POPG Na.

Todas las mezclas obtenidas se resuspenden en solución salina fisiológica acuosa (0,9% p/v), en una concentración de 80 mg/ml.

La viscosidad se determina a 25°C y a 37°C usando un viscosímetro VISCO STAR Plus (Fungilab), aplicando una velocidad de rotación de 100 rpm.

Con fines comparativos, Curosurf® presenta una viscosidad que varía entre 6 y 10 mPas (1 mPas = 1 centipoise).

Los resultados se detallan en la tabla 1.

Tabla 1

Composición	N1	N2	N3	N4	N5	N6	N8	N9
% SPC33(leu)	0,5%	0,5%	1,5%	1,5%	1%	1,5%	1,5%	0,5%
% ox-MiniB(leu)	0,2%	1%	0,2%	1%	0,5%	0,2%	1%	1%
DPPC/POPG Na	3	1	1	3	2	3	1	3
Viscosidad 25°C (cP)	54,3	288	9,7	56,8	83,4	554,9	671,2	73,8
Viscosidad 37°C (cP)	29,8	700	7,2	37,1	33,7	119,8	338,1	37,0

000031

Los resultados reflejan que, con concentraciones bajas de ox-Mini-B(leu) y en presencia de una relación DPPC/POPG baja (columna N3 en la tabla 1), la viscosidad de la mezcla también es muy baja. Estos resultados serían indicativos de que, cuando se minimiza la cantidad del análogo de SP-B en el agente tensioactivo y simultáneamente se reduce la concentración del fosfolípido saturado respecto del fosfolípido saturado, se obtiene una composición con una viscosidad que es suficientemente baja para usarla en cualquier aplicación apropiada para los agentes tensioactivos, incluyendo su uso en formas concentradas.

Ejemplo 2 – Caracterización del agente tensioactivo reconstituido N3

Se disuelve una mezcla de DPPC/POPG Na en una relación de 1:1, SPC-33(leu) y ox-Mini-B(leu), en las cantidades porcentuales informadas para la composición N3 en la tabla 1 del ejemplo 1, en cloroformo/etanol 98:2 (v/v).

Se evapora el solvente y luego se hidrata el polvo resultante en una solución acuosa de NaCl al 0,9% p/v con agitación, para proveer una concentración del agente tensioactivo de 80 mg/ml.

La composición individual se provee en la tabla 2.

Tabla 2

Ingrediente	%	Conc.
SP-C33(leu)	1,5	1,2 mg/ml
Ox-Mini-B(leu)	0,2	0,16 mg/ml
DPPC	49,15	39,32 mg/ml
POPG Na	49,15	39,32 mg/ml

Se confirma que la viscosidad de esta formulación es muy baja, por ejemplo, de aproximadamente 9 cP a 25°C y aproximadamente 7 cP a 37°C. Más aun, no cambia después de almacenarla durante 6 meses a 5°C.

La formulación también resulta químicamente estable después de almacenarla durante 6 meses, y la cantidad total de lisoformas de los fosfolípidos detectadas por HPLC es menor que 1% en peso.

Ejemplo 3 – Actividad in vivo del agente tensioactivo reconstituido N3

El agente tensioactivo reconstituido del ejemplo 2 se evalúa en conejos neonatos prematuros, obtenidos por medio de una histerectomía a una edad

000032

gestacional de 27 días. Los experimentos se llevan a cabo sin aplicar una presión espiratoria terminal positiva (PEEP).

Como controles positivos, se usaron animales a los que se les administró Curosurf®, y como controles negativos, compañeros de camada sin tratar.

Todas las preparaciones tensioactivas se administran en una concentración de 80 mg/ml y en una dosis convencional de 2,5 ml/kg.

Los conejos neonatos inmaduros se ventilan en paralelo con una secuencia estandarizada de presiones de insuflación máximas. Para abrir los pulmones, la presión primero se fija en 35 cm de H₂O durante 1 minuto. Después de esta maniobra de reclutamiento, la presión se reduce hasta 25 cm de H₂O durante 15 minutos, y luego se lleva hasta 20 y 15 cm de H₂O.

Finalmente, la presión se incrementa nuevamente hasta 25 cm de H₂O durante 5 minutos, después de lo cual los pulmones se ventilan durante 5 minutos adicionales con nitrógeno, y luego se los extrae para medir los volúmenes de gas.

Se miden los volúmenes tidales y los volúmenes de gas en los pulmones, expresados como ml/kg, y los resultados, expresados como las medianas de los valores, se representan en las figuras 1 y 2, respectivamente.

A partir de la figura 1, puede apreciarse que los animales tratados con el agente tensioactivo reconstituido de la invención presentan una mejora de los volúmenes tidales que es ligeramente mayor que la observada después de la administración de Curosurf®. Estos resultados serían indicativos de que el agente tensioactivo reconstituido artificial de la invención puede proveer una eficacia clínica mayor que la del compuesto de referencia actual.

Con relación a los volúmenes de gas en los pulmones, en la figura 2 se demuestra que el agente tensioactivo reconstituido de la invención da como resultado un valor comparable al que se obtiene con el agente tensioactivo reconstituido evaluado en el ejemplo 3 de WO 2008044109, que contiene una mayor proporción DPPC/POPG (68:31).

Más aun, los valores del volumen de gas en los pulmones del agente tensioactivo reconstituido de la invención resultaron robustos y reproducibles.

000033

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Chiesi Farmaceutici spa

<120> COMPOSICIÓN TENSIOACTIVA RECONSTITUIDA MEJORADA QUE CONTIENE
ANÁLOGOS DE LA PROTEÍNA TENSIOACTIVA B (SP-B) Y DE LA PROTEÍNA
TENSIOACTIVA C (SP-C)

<130> 1281PCT

<160> 2

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 33

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Ile Pro Ser Ser Pro Val His Leu Lys Arg Leu Lys Leu Leu Leu Leu
1 5 10 15

Leu Leu Leu Leu Ile Leu Leu Leu Ile Leu Gly Ala Leu Leu Leu Gly
20 25 30

Leu

<210> 2

<211> 34

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Cys Trp Leu Cys Arg Ala Leu Ile Lys Arg Ile Gln Ala Leu Ile Pro
1 5 10 15

Lys Gly Gly Arg Leu Leu Pro Gln Leu Val Cys Arg Leu Val Leu Arg
20 25 30

Cys Ser

. 000034

REIVINDICACIONES

1. Una composición tensioactiva reconstituida CARACTERIZADA PORQUE comprende

a) entre 1,2 y 1,8% en peso de un polipéptido análogo a la proteína tensioactiva SP-C nativa, que consiste en la secuencia representada por la fórmula IPSSPVHLKRLKLLLLLLLLLILLILGALLLGL (SEQ ID N° 1);

b) entre 0,1 y 0,5% en peso de un polipéptido análogo a la proteína tensioactiva SP-B nativa, que consiste en la secuencia representada por la fórmula CWLCRALIKRIQALIPKGGRLLPQLVCRLVLRCS (SEQ ID N° 2);

un fosfolípido monoinsaturado y un fosfolípido saturado en una proporción en peso que varía entre 45:55 y 55:45;

donde todas las cantidades están calculadas sobre la base del peso total del agente tensioactivo reconstituido.

2. El agente tensioactivo reconstituido de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE comprende

a) aproximadamente 1,5% en peso de un polipéptido análogo a la proteína tensioactiva SP-C nativa, que consiste en la secuencia representada por la fórmula IPSSPVHLKRLKLLLLLLLLLILLILGALLLGL (SEQ ID N° 1);

b) aproximadamente 0,2% en peso de un polipéptido análogo a la proteína tensioactiva SP-B nativa, que consiste en la secuencia representada por la fórmula CWLCRALIKRIQALIPKGGRLLPQLVCRLVLRCS (SEQ ID N° 2);

c) 1,2-dipalmitoil-*sn*-glicero-3-fosfocolina (DPPC) y 1-palmitoil-2-oleil-*sn*-glicero-3-fosfoglicerol (POPG), en una proporción en peso de aproximadamente 50:50;

donde todas las cantidades están calculadas sobre la base del peso total del agente tensioactivo reconstituido

3. El agente tensioactivo reconstituido de acuerdo con la reivindicación 2, CARACTERIZADO PORQUE comprende

a) aproximadamente 1,5% en peso de un polipéptido análogo a la proteína tensioactiva SP-C nativa, que consiste en la secuencia representada por la fórmula IPSSPVHLKRLKLLLLLLLLLILLILGALLLGL (SEQ ID N° 1);

b) aproximadamente 0,2% en peso de un polipéptido análogo a la proteína

000035

tensioactiva SP-B nativa, que consiste en la secuencia representada por la fórmula CWLCRALIKRIQALIPKGGRLLPQLVCRLVLRCS (SEQ ID N° 2);

c) aproximadamente 49,15% en peso de 1,2-dipalmitoil-*sn*-glicero-3-fosfocolina (DPPC); y

d) aproximadamente 49,15% en peso de 1-palmitoil-2-oleil-*sn*-glicero-3-fosfoglicerol (POPG);

donde todas las cantidades están calculadas sobre la base del peso total del agente tensioactivo reconstituido.

4. El agente tensioactivo reconstituido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, CARACTERIZADO PORQUE el polipéptido de SEQ ID N° 2 toma la forma de una molécula con enlaces disulfuro, donde los enlaces disulfuro intramoleculares están entre los dos residuos de cisteína en las posiciones 1 y 33 y/o entre los dos residuos de cisteína en las posiciones 4 y 27.

5. El agente tensioactivo reconstituido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO PORQUE el POPG toma la forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

6. El agente tensioactivo reconstituido de acuerdo con la reivindicación 5, CARACTERIZADO PORQUE la sal es una sal de sodio.

7. El agente tensioactivo reconstituido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO PORQUE cada uno de dichos polipéptidos está presente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

8. El agente tensioactivo reconstituido de acuerdo con 7, CARACTERIZADO PORQUE la sal es la sal de acetato.

9. Una formulación farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende un agente tensioactivo reconstituido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde dicha formulación toma la forma de una solución, una dispersión, una suspensión o un polvo seco, opcionalmente en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, CARACTERIZADA PORQUE dicha formulación toma la forma de una suspensión acuosa.

000036

11. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, CARACTERIZADA PORQUE el agente tensioactivo reconstituido se halla en una concentración de entre 0,1 y 160 mg/ml de la suspensión acuosa.

12. Un conjunto de elementos CARACTERIZADO PORQUE comprende

a) un agente tensioactivo reconstituido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en forma de polvo, en una primera forma de dosificación individual;

b) un vehículo farmacéuticamente aceptable en una segunda forma de dosificación individual; y

c) medios para contener dichas primera y segunda formas de dosificación.

13. El agente tensioactivo reconstituido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, CARACTERIZADO PORQUE se lo usa como un medicamento.

14. El agente tensioactivo reconstituido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, CARACTERIZADO PORQUE se lo usa para el tratamiento o la profilaxis del síndrome de dificultad respiratoria (RDS) en bebés prematuros, o para el tratamiento o la profilaxis de otras enfermedades relacionadas con la deficiencia o la disfunción de agentes tensioactivos.

15. El agente tensioactivo de acuerdo con la reivindicación 14, CARACTERIZADO PORQUE la enfermedad incluye el RDS en adultos (ARDS), el síndrome de aspiración de meconio (MAS) y la displasia broncopulmonar (BPD).

p.p. CHIESI FARMACEUTICI S.p.A.

000037

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

Minoja, Fabrizio
Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.
Via Plinio 63
20129 Milano
ITALIE

**RICEVUTO IL
RECEIVED ON**

20 MAG. 2011

BIANCHETTI-BRACCO-MINOJA s.r.l.

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing

(day/month/year)

18.05.2011

Applicant's or agent's file reference

SCB 1281 PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP2010/003293

International filing date (day/month/year)

31.05.2010

Priority date (day/month/year)

05.06.2009

Applicant

CHIESI FARMACEUTICI S.p.A.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

000038

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Brell, Stefan

Tel. +49 89 2399-7271



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference SCB 1281 PCT		FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA/416
International application No. PCT/EP2010/003293		International filing date (day/month/year) 31.05.2010		Priority date (day/month/year) 05.06.2009
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07K14/785				
Applicant CHIESI FARMACEUTICI S.p.A.				
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ sent to the applicant and to the International Bureau a total of <u>4</u> sheets, as follows: ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see paragraph 3bis of Annex C of the Administrative Instructions).				
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application				
Date of submission of the demand 21.02.2011		Date of completion of this report 18.05.2011		
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465		Authorized officer Hillenbrand, Guenter Telephone No. +49 89 2399-8428 		

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2010/003293

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on
- ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))
2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on (*replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report*):

Description, Pages

1-19 as originally filed

Sequence listings, SEQ ID NO

1, 2 as originally filed

Claims, Numbers

1-15 filed with the letter of

21-02-2011

Drawings, Sheets

1, 2 as originally filed

- ☒ a sequence listing - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (*specify*):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since either they are considered to go beyond the disclosure as filed, or they were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rules 70.2(c) and (c-bis)):

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (*specify*):

000040

5. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 70.2 (e)).

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2010/003293

6. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) have been received and taken into account in drawing up this report (Rule 45bis.8(b) and (c)).

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-15</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-15</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-15</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

000041

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2010/003293

Supplemental Box relating to Sequence Listing

Continuation of Box I, Item 2:

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
 - a. (means)
 - ☒ on paper
 - ☒ in electronic form
 - b. (time)
 - ☐ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☒ subsequently to this Authority for the purposes of search and/or examination
 - ☐ to this Authority as an amendment on
2. ☒ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:
 - * *If item 4 in Box No. 1 applies, the sequence listing, which forms part of the basis of the report, may be marked "superseded."*

000042

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2010/003293

- D1 WO 2008/044109 A (CHIESI FARMA SPA [IT]; JOHANSSON JAN [IT]; CURSTEDT TORE [IT]; ROBERTS) 17 April 2008 (2008-04-17) cited in the application
- D4 WALTHER F J ET AL: "SURFACTANT PROTEIN B AND C ANALOGUES" MOLECULAR GENETICS AND METABOLISM, ACADEMIC PRESS, SAN DIEGO, CA, US, vol. 71, no. 1/02, 1 January 2000 (2000-01-01) , pages 342-351, XP000971669 ISSN: 1096-7192

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1 Novelty (Article 33.2 PCT) and inventive step (Article 33.3 PCT)

The subject-matter of claim 1-15 appears to be novel; no prior art document was found describing a surfactant composition with the specific concentration ratios as presently disclosed (Article 33.2 PCT).

D1 is considered as closest prior art and relates likewise to surfactant compositions comprising the same components as the composition of the present application. D1 also discloses the presence of the specific surfactant proteins SP-C and SP-B having SEQ ID NO:1 and 2 of the present application (D1, SEQ ID NO: 3, 8), however, in a different concentration range (D1, p. 15-16). It was shown within the present application that this specific range leads to a significantly decreased viscosity of the composition which again allows a more effective distribution in the lung. The technical problem is, thus, considered as the provision of an improved surfactant composition. The solution is the composition claimed. In view of the examples, the viscosity is indeed reduced when the specific surfactant composition comprising components in the indicated concentration ranges as claimed in claim 1 are used. An inventive activity can, thus, be recognized for the present claims relating to the specific combination SP-C, SP-B, DPPC and POPG.

000043

ENCLOSURE 1

1

CLAIMS

1. A reconstituted surfactant composition comprising:

5 a) from 1.2 to 1.8% by weight of a polypeptide analog of the native surfactant protein SP-C consisting of the sequence represented by the formula IPSSPVHLKRLKLLLLLLLLLILLLILGALLLGL (SEQ. ID NO:1);

10 b) from 0.1 to 0.5% by weight of a polypeptide analog of the native surfactant protein SP-B consisting of the sequence represented by the formula CWLCRALIKRIQALIPKGGRLLPQLVCRLVLRCS (SEQ. ID NO:2);

15 c) a monounsaturated and a saturated phospholipid in a weight ratio ranging from 45: 55 to 55:45 wherein said monounsaturated phospholipid is selected from the group consisting of palmitoyloleoylphosphatidylcholine (POPC) and palmitoyloleoylphosphatidylglycerol (POPG) and wherein said saturated phospholipid is selected from the group consisting of dipalmitoylphosphatidylcholine (DPPC) and
20 dipalmitoylphosphatidylglycerol (DPPG);

all the amounts being calculated relative to the total weight of the reconstituted surfactant.

2. The reconstituted surfactant according to claim 1 comprising:

25 a) about 1.5% by weight of a polypeptide analog of the native surfactant protein SP-C consisting of the sequence represented by the formula IPSSPVHLKRLKLLLLLLLLLILLLILGALLLGL (SEQ. ID NO:1);

000044

b) about 0.2% by weight of a polypeptide analog of the native surfactant protein SP-B consisting of the sequence represented by the formula CWLCRALIKRIQALIPKGGRLLPQLVCRLVLRCS (SEQ. ID NO:2);

5 c) 1,2-dipalmitoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine (DPPC) and 1-palmitoyl-2-oleyl-*sn*-glycero-3-phosphoglycerol (POPG) in a weight ratio of about 50:50;

all the amounts being calculated relative to the total weight of the reconstituted surfactant.

10 3. The reconstituted surfactant according to claim 2 comprising:

a) about 1.5% by weight of a polypeptide analog of the native surfactant protein SP-C consisting of the sequence represented by the formula IPSSPVHLKRLKLLLLLLLLLILLLLILGALLGL (SEQ ID:NO.1);

15 b) about 0.2% by weight of a polypeptide analog of the native surfactant protein SP-B consisting of the sequence represented by the formula CWLCRALIKRIQALIPKGGRLLPQLVCRLVLRCS (SEQ ID:NO.2);

c) about 49.15% by weight of 1,2-dipalmitoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine (DPPC); and

20 d) about 49.15% by weight of 1-palmitoyl-2-oleyl-*sn*-glycero-3-phosphoglycerol (POPG);

all the amounts being calculated on the total weight of the reconstituted surfactant.

25 4. The reconstituted surfactant according to any one of claims 1 to 3, wherein the polypeptide of SEQ ID:NO.2 is in the form of disulfide linked molecule with the intramolecular disulfide linkage between the two cysteine

residues at the 1- and 33- positions and/or between the two cysteine residues at the 4- and 27- positions.

5. The reconstituted surfactant according to any one of the preceding claims, wherein POPG is in the form of a pharmaceutically acceptable salt.

5 6. The reconstituted surfactant according to claim 5, wherein the salt is the sodium salt.

7. The reconstituted surfactant according to any one of the preceding claims, wherein each of said polypeptides is present in the form of a pharmaceutically acceptable salt.

10 8. The reconstituted surfactant according to 7, wherein the salt is the acetate salt.

9. A pharmaceutical formulation comprising a reconstituted surfactant according to any one of claims 1 to 8, said formulation being in the form of a solution, a dispersion, a suspension or a dry powder, optionally in
15 combination with one or more pharmaceutically acceptable carriers.

10. The pharmaceutical composition according to claim 9 wherein said formulation is in the form of an aqueous suspension.

11. The pharmaceutical formulation according to claim 10 wherein the reconstituted surfactant is in a concentration comprised between 0.1 and 160
20 mg/ml of the aqueous suspension.

12. A kit, comprising:

a) a reconstituted surfactant according to any one of claims 1 to 8 in powder form in a first unit dosage form;

b) a pharmaceutically acceptable carrier in a second unit dosage form;
25 and

c) container means for containing said first and second dosage forms.

13. The reconstituted surfactant according to any one of claims 1 to 8, for

use as a medicament.

14. The reconstituted surfactant according to any one of claims 1 to 8 for use for the treatment or prophylaxis of respiratory distress syndrome (RDS) in prematurely born babies or for the treatment or prophylaxis of other diseases
5 related to a surfactant-deficiency or dysfunction.

15. The surfactant according to claim 14 wherein the disease includes RDS in adults (ARDS), meconium aspiration syndrome (MAS), and bronchopulmonary dysplasia (BPD).

000047

REIVINDICACIONES

1. Una composición tensioactiva reconstituida CARACTERIZADA PORQUE comprende

a) entre 1,2 y 1,8% en peso de un polipéptido análogo a la proteína tensioactiva SP-C nativa, que consiste en la secuencia representada por la fórmula IPSSPVHLKRLKLLLLLLLLLILLILGALLLGL (SEQ ID N° 1);

b) entre 0,1 y 0,5% en peso de un polipéptido análogo a la proteína tensioactiva SP-B nativa, que consiste en la secuencia representada por la fórmula CWLCRALIKRIQALIPKGGRLLPQLVCRLVLRCS (SEQ ID N° 2);

c) un fosfolípido monoinsaturado y un fosfolípido saturado en una proporción en peso que varía entre 45:55 y 55:45 en donde dicho fosfolípido monoinsaturado es seleccionado del grupo que consiste de palmitoiloleoilfosfatidilcolina (POPC) y palmitoiloleoilfosfatidilglicerol (POPG) y en donde dicho fosfolípido saturado es seleccionado del grupo que consiste de dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC) y dipalmitoilfosfatidilglicerol (DPPG);

donde todas las cantidades están calculadas sobre la base del peso total del agente tensioactivo reconstituido.

2. El agente tensioactivo reconstituido de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE comprende

a) aproximadamente 1,5% en peso de un polipéptido análogo a la proteína tensioactiva SP-C nativa, que consiste en la secuencia representada por la fórmula IPSSPVHLKRLKLLLLLLLLLILLILGALLLGL (SEQ ID N° 1);

b) aproximadamente 0,2% en peso de un polipéptido análogo a la proteína tensioactiva SP-B nativa, que consiste en la secuencia representada por la fórmula CWLCRALIKRIQALIPKGGRLLPQLVCRLVLRCS (SEQ ID N° 2);

c) 1,2-dipalmitoil-*sn*-glicero-3-fosfocolina (DPPC) y 1-palmitoil-2-oleil-*sn*-glicero-3-fosfoglicerol (POPG), en una proporción en peso de aproximadamente 50:50;

donde todas las cantidades están calculadas sobre la base del peso total del agente tensioactivo reconstituido

- 000048

3. El agente tensioactivo reconstituido de acuerdo con la reivindicación 2,

CARACTERIZADO PORQUE comprende

- a) aproximadamente 1,5% en peso de un polipéptido análogo a la proteína tensioactiva SP-C nativa, que consiste en la secuencia representada por la fórmula IPSSPVHLKRLKLLLLLLLLLILLILGALLLGL (SEQ ID N° 1);
- b) aproximadamente 0,2% en peso de un polipéptido análogo a la proteína tensioactiva SP-B nativa, que consiste en la secuencia representada por la fórmula CWLCRALIKRIQALIPKGGRLLPQLVCRLVLRCS (SEQ ID N° 2);
- c) aproximadamente 49,15% en peso de 1,2-dipalmitoil-*sn*-glicero-3-fosfocolina (DPPC); y
- d) aproximadamente 49,15% en peso de 1-palmitoil-2-oleil-*sn*-glicero-3-fosfoglicerol (POPG);

donde todas las cantidades están calculadas sobre la base del peso total del agente tensioactivo reconstituido.

4. El agente tensioactivo reconstituido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, CARACTERIZADO PORQUE el polipéptido de SEQ ID N° 2 toma la forma de una molécula con enlaces disulfuro, donde los enlaces disulfuro intramoleculares están entre los dos residuos de cisteína en las posiciones 1 y 33 y/o entre los dos residuos de cisteína en las posiciones 4 y 27.

5. El agente tensioactivo reconstituido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO PORQUE el POPG toma la forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

6. El agente tensioactivo reconstituido de acuerdo con la reivindicación 5, CARACTERIZADO PORQUE la sal es una sal de sodio.

7. El agente tensioactivo reconstituido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO PORQUE cada uno de dichos polipéptidos está presente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

8. El agente tensioactivo reconstituido de acuerdo con 7, CARACTERIZADO PORQUE la sal es la sal de acetato.

9. Una formulación farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende un agente tensioactivo reconstituido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde dicha formulación toma la forma de una solución, una dispersión, una

- 000049

suspensión o un polvo seco, opcionalmente en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, CARACTERIZADA PORQUE dicha formulación toma la forma de una suspensión acuosa.

11. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, CARACTERIZADA PORQUE el agente tensioactivo reconstituido se halla en una concentración de entre 0,1 y 160 mg/ml de la suspensión acuosa.

12. Un conjunto de elementos CARACTERIZADO PORQUE comprende

a) un agente tensioactivo reconstituido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en forma de polvo, en una primera forma de dosificación individual;

b) un vehículo farmacéuticamente aceptable en una segunda forma de dosificación individual; y

c) medios para contener dichas primera y segunda formas de dosificación.

13. El agente tensioactivo reconstituido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, CARACTERIZADO PORQUE se lo usa como un medicamento.

14. El agente tensioactivo reconstituido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, CARACTERIZADO PORQUE se lo usa para el tratamiento o la profilaxis del síndrome de dificultad respiratoria (RDS) en bebés prematuros, o para el tratamiento o la profilaxis de otras enfermedades relacionadas con la deficiencia o la disfunción de agentes tensioactivos.

15. El agente tensioactivo de acuerdo con la reivindicación 14, CARACTERIZADO PORQUE la enfermedad incluye el RDS en adultos (ARDS), el síndrome de aspiración de meconio (MAS) y la displasia broncopulmonar (BPD).

p.p. CHIESI FARMACEUTICI S.p.A.

000050

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
9 December 2010 (09.12.2010)

(10) International Publication Number
WO 2010/139442 A1

(51) International Patent Classification:
C07K 14/785 (2006.01) A61K 38/00 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2010/003293

(22) International Filing Date:
31 May 2010 (31.05.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
09162052.6 5 June 2009 (05.06.2009) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): **CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.** [IT/IT]; Via Palermo 26/A, I-43100 Parma (IT).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **PIVETTI, Fausto** [IT/IT]; Chiesi Farmaceutici S.p.A., Via Palermo, 26A, I-43100 Parma (IT). **BOCCHI, Monica** [IT/IT]; Chiesi Farmaceutici S.p.A., Via Palermo, 26A, I-43100 Parma (IT). **SOLIANI RASCHINI, Annamaria** [IT/IT]; Chiesi Farmaceutici S.p.A., Via Palermo, 26A, I-43100 Parma (IT).

(74) Agents: **MINOJA, Fabrizio** et al.; Bianchetti Bracco Minoja S.r.l., Via Plinio, 63, I-20129 Milano (IT).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, 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, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: IMPROVED RECONSTITUTED SURFACTANT COMPOSITION CONTAINING ANALOGS OF SURFACTANT PROTEIN B (SP-B) AND SURFACTANT PROTEIN C (SP-C)

(57) Abstract: The present invention is directed to a reconstituted pulmonary surfactant comprising a lipid carrier, a combination of polypeptide analog of the native surfactant protein SP-C with a particular polypeptide analog of the native surfactant protein SP-B. The invention is also directed to the pharmaceutical formulations thereof and to its use for the treatment or prophylaxis of RDS and other respiratory disorders.

WO 2010/139442 A1

000051



No. 11-166483- -00000-0000

Fecha: 2011-12-02 16:09:38
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 379 FASENACIONALII
Folios: 51

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita 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 (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita 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 ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐