



Organización y
Digitalización CSA Ltda

NOV
26 EST

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



Delegatura de propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

09-36247

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO TENSIOACTIVOS RECONSTITUIDOS QUE TIENEN PROPIEDADES MEJORADAS.

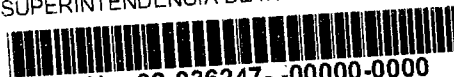
51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07K 14/885

71. SOLICITANTE CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.

DOMICILIO PARMA, ITALIA

74. APODERADO DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D. C.,



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/IB2007/002841

Fecha 28 de septiembre de 2007

Publicación Internacional No. WO 2008/044109 A1

Fecha 17 de abril de 2008

6 TÍTULO (54) TENSIOACTIVOS RECONSTITUIDOS QUE TIENEN PROPIEDADES MEJORADAS.

7 Clasificación Internacional (51) C07K 14/785

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

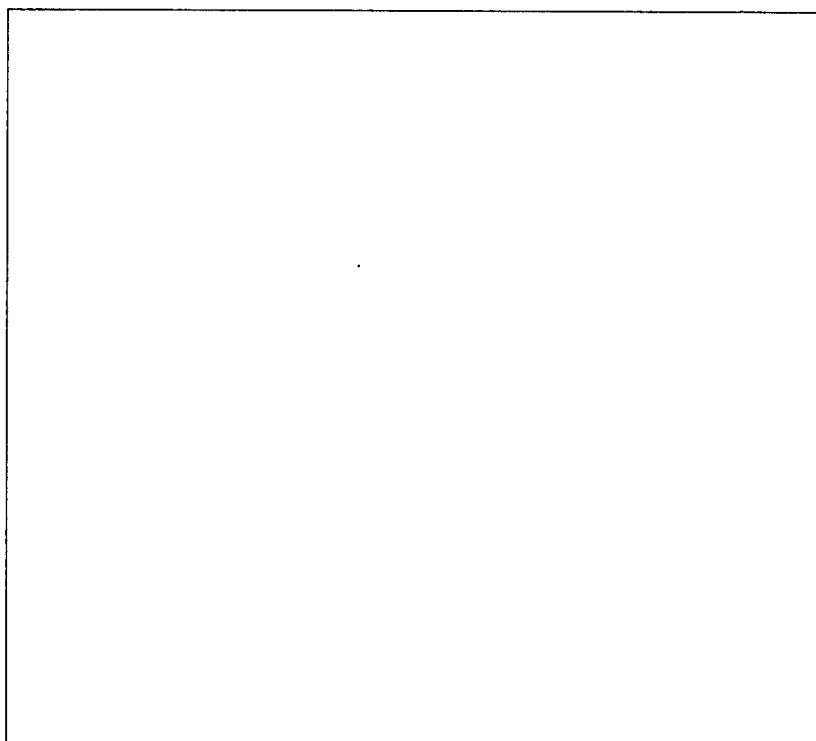
(33) País de Origen
EUROPA

(32) Fecha
13 de octubre de 2006

(31) Número de Solicitud
06021521.7

9 Comprobante de pago No. 09- 25,121 // 09-19,504 // 09-13,440 Fecha 31/03/09 // 10/03/09 // 18/02/09

- ☐ 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 deposito 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 Opinión escrita. * Reporte de Búsqueda Internacional.
- * Modificaciones presentadas en fase internacional el 4 de agosto de 2008.

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 25,121
FECHA : MARZO 31 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-036247- -00000-0000

Fecha: 2009-04-08 13:22:49 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 107

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODEY Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	111723194	31/03/2009	80,435,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SO QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

P-2147
2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 19,504
FECHA : MARZO 10 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-036247- -00000-0000

Fecha: 2009-04-08 13:22:49 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 107

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE NODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	20584373	10/03/2009	65,530,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	100,000.00
		TOTAL :	\$ 100,000.00

SON: CIENTO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 9 - 13,440
FECHA : FEBRERO 18 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-036247- -00000-0000

Fecha: 2009-04-08 13:22:49 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 107

***** CONSIGNA C

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	107996851	18/02/2009	58,595,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	50,000.00
		TOTAL :	\$ 50,000.00

SON: CINCUENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

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, prórrogas, 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 prórrogas, 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, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir 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 hicieren.

Dado y firmado en
Parma, Italia

a los 31 dias del mes de 2000 de

Firma / signature

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned

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

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; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive 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 officious agency.
- 7) I/we hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications, and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.

7 ABR 2000
Granted and signed at Parma (Italy)
on this 31st day of April
BOGOTÁ D.C.

of 2000

5
Recibo:
Claudia Lucia Caro Ramirez
c.c. 40.017.374 Tunja
T.P. 36.448 C.S. 46

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 dejando constancia 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 acrediten 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. PAOLO CHIESI
(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 Vice President
of the juridical person Administrator

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 purpose were
exhibited to me.

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
powers 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 : *Giulio Olmans*
agente in qualità di : *Notario*

4. e segnato dal contrassegno/timbro di :
Giulio Olmans fu *Giorgio* *notario*
Perma
ATTESTATO

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 Repubblica presso il Tribunale di Parma.

10. firma.....

IL PROCURATORE della REPUBBLICA
Dott. GIOVANNI PANEbianco



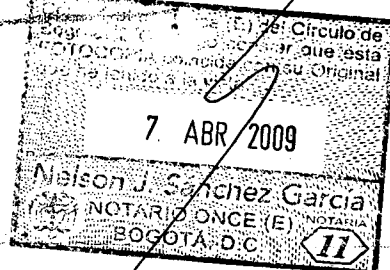
CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN MILAN
MARZO 01 2000 N. 374

El suscrito, **CONSUL GENAL** CERTIFICA
que **D. GIOVANNI PANEbianco** que autoriza
el presente documento, ejerce legalmente,
en la fecha allí expresada, las funciones de
PROCURADOR REPUBLICA
EN PARMA

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

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

V. Alzate
Fernando Alzate Donoso
Cónsul General de Colombia



PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE 7
Y DERECHOS FONDO ROTATORIO 6845

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 MAR 19 P 12:39

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

028688

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS



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 ALMANZI,
de la ciudad de PARMA (ITALIA)

de este país.

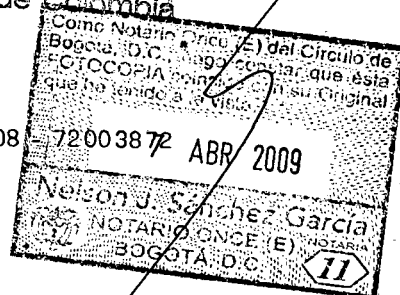
El Cònsul no asume responsabilidad por el contenido del documento.

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

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

Fernando Alzate Donoso
Cònsul General de Colombia

FORO BUONAPARTE, 12 - 20121 MILANO - TEL. 879 408



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 MAR 19 *[Signature]* 29

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

[Signature]
028689

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

7 ABR 2009
Nelson J. Sánchez García
NOTARIO ONCE (E)
BOGOTÁ D.C. 

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

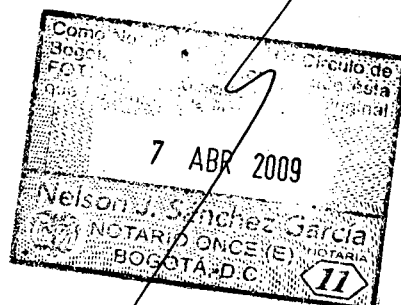
FIRMADO: ILEGIBLE.

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 _____.



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

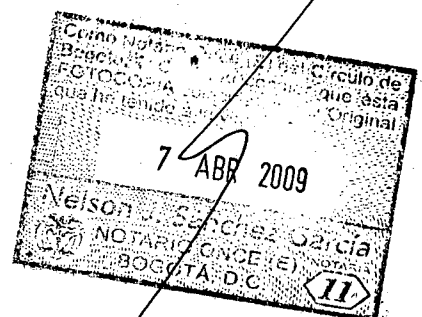
EL PRESENTE ACTO PUBLICO

2. EL PRESENTE DOCUMENTO PUBLICO HAY SIDO FIRMADO
POR: GIULIO ALMANSI

3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE: NOTARIO

Handwritten signature

2



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.

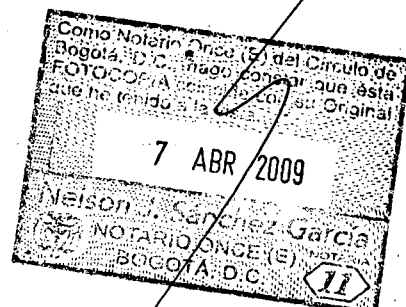
SIGUE AUTENTICACIÓN DE LA FIRMA QUE PRECEDE EFECTUADA
POR EL CONSULADO DE COLOMBIA EN MILÁN BAJO EL NO. 374 Y
AUTENTICACIÓN DE LA FIRMA DEL CÓNSUL EFECTUADA POR EL
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES EN SANTA FE DE
BOGOTA BAJO EL NO. 028688 DEL 10 DE MARZO DE 2000.-

LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Uribe de Lemoine

HELENA URIBE DE LEMOINE

3



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

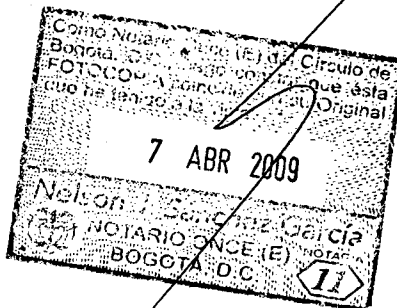
032682

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 MAR 21 15:12:58

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



TRADUCCIÓN OFICIAL NO.100/2000.-

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

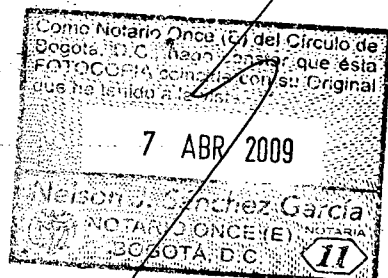
SIGUE CERTIFICACIÓN EN ESPAÑOL EXPEDIDA POR EL
CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN MILAN BAJO EL NO. 172
SOBRE LA EXISTENCIA LEGAL DE CHIESI FARMACETICIS S.p.A.
Y DEL CARGO DEL SEÑOR PAOLO CHIESI.

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

Helena Uribe de Lemoine

HELENA URIBE DE LEMOINE



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

De la
032683

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPERA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 MAR 21 P 12:58

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

Copia fotostática (E) del Circulo de
Bogota, D.C. No se garantiza que esta
FOTOCOPIA coincida con su Original
que ha estado a la vista.

7 ABR 2009

Nelson J. Sanchez Garcia
NOTARIO ONCE (E)
BOGOTA D.C.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a un tensioactivo reconstituido que comprende un portador lípido, un polipéptido análogo de la proteína tensioactiva nativa SP-C, 5 y un análogo de polipéptido de la proteína tensioactiva nativa SP-B. La invención también se dirige a las composiciones farmacéuticas del mismo y a su uso para el tratamiento de profilaxis de RDS y otros trastornos respiratorios.

10

TENSIOACTIVOS RECONSTITUIDOS QUE TIENEN PROPIEDADES MEJORADAS**CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se dirige a un tensioactivo
5 reconstituido que comprende un portador líquido, y una
combinación de un análogo de polipéptido particular de la
proteína tensioactiva nativa SP-C, con un análogo de
polipéptido particular de la proteína tensioactiva nativa SP-
B.

10 La invención también se dirige a las composiciones
farmacéuticas del mismo y a su uso para el tratamiento de
profilaxis de RDS y otros trastornos respiratorios.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 El pulmón humano está compuesto de un gran número
de sacos aéreos pequeños, llamados alvéolos, en los cuales
los gases son intercambiados entre la sangre y los espacios
de aire de los pulmones. En individuos sanos, este
intercambio es mediado por la presencia de un complejo
20 tensioactivo que contiene proteína que previene a los
pulmones de colapsar al final de la expiración.

El complejo de tensioactivo pulmonar está compuesto
principalmente de lípido y contiene cantidades menores de
varias proteínas. Una ausencia de niveles adecuados de este
25 complejo resulta en el mal funcionamiento del pulmón. Este

síndrome es llamado Síndrome de dificultad Respiratoria (RDS), y comúnmente afecta infantes prematuros.

Dicho síndrome es efectivamente tratado con preparaciones de tensioactivos naturales modificados,
5 extraídos de pulmones animales.

Las preparaciones de tensioactivos modificados comercialmente disponibles son, por ejemplo, Curosurf, derivado de pulmón porcino, Infasurf, extraído de lavado pulmonar de ternero y Survanta, un extracto pulmonar de
10 bovino natural químicamente modificado.

Los principales constituyentes de estas preparaciones son fosfolípidos, tales como 1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfocolina comúnmente conocido como dipalmitoil-fosfatidilcolina (DPPC), fosfatidilglicerol (PG)
15 y proteínas hidrofóbicas tensioactivas B y C (SP-B y SP-C).

Debido a las desventajas de las preparaciones de tensioactivos a partir de tejidos animales, tales como la complicación de los procesos de esterilización y producción y posible inducción de reacciones inmunitarias, tensioactivos
20 sintéticos que imitan la composición de los tensioactivos naturales modificados, han sido desarrollados. Dichos tensioactivos sintéticos son conocidos como tensioactivos reconstituidos.

Sin embargo, el desarrollo de tensioactivos
25 reconstituidos clínicamente activos, ha vuelto a ser

complicado, puesto que las proteínas hidrofóbicas nativas son también grandes para sintetizar, estructuralmente complejas y son inestables en forma pura.

Para reemplazar las proteínas hidrofóbicas nativas, algunos polipéptidos sintéticos, parcialmente que corresponden a sus secuencias y análogos de los mismos, han sido propuestos en la técnica anterior, y son por ejemplo, descritos en los documentos WO 89/06657, WO 92/22315, WO 98/49191, WO 95/32992, US 6,660,833, EP 413,957 y WO 91/18015.

El documento WO 00/47623 describe polipéptidos sintéticos los cuales son análogos de la proteína SP-C nativa, en donde: i) residuos de cisteína en la posición 5 y 6 han sido reemplazados por residuos Ser; ii) los residuos Val de la "región central" de SP-C han sido sustituidos con otros residuos hidrofóbicos y neutrales seleccionados a partir del grupo que consiste de Leu, Ile y norleucina (nL); iii) algunos de los aminoácidos neutrales presentes en la "región central" de SP-C han sido reemplazados con residuos voluminosos o polares seleccionados a partir del grupo que consiste de Lys, Tyr, Phe, Tyr, y Ornitina.

Dichos polipéptidos artificiales son caracterizados en que son capaces de plegarse como la proteína nativa SP-C y por lo tanto, interactúan apropiadamente con los lípidos tensioactivos y no dan origen a auto-oligomerización.

El documento WO 00/76535 en general, se refiere a preparaciones de tensioactivo pulmonar que comprenden al menos, una modificación del SP-B en combinación con al menos una modificación de la proteína SP-C.

5 En Waring AJ et al., (resumen presentado en el congreso Paediatric Academy Society Annual en San Francisco de Abril 29-Mayo 2 de 2006), se emprendió un estudio para examinar la actividad de un tensioactivo sintético constituido del SP-Cff SP-C-imitador, que es una SP-C de 34
10 residuos sintética con fenilalanina en lugar de cisteína en las posiciones 4 y 5, y la Mini-B SP-B-imitador.

Sin embargo, de conformidad con la literatura disponible en estudios animales, el tratamiento con tensioactivos reconstituidos da origen a escasos volúmenes de
15 gas pulmonar y grado de evidencia alveolar al final de la expiración, y se requiere una ventilación con una presión positiva y expiratoria (PEEP), para lograr una actividad *in vivo* comparable con aquella lograda con tensioactivos naturales modificados (Johansson J et al. J Appl Physiol
20 2003, 95, 2055-2063; Davis AJ et al Am J Respir Crit Care Med 1998; 157, 553-559). Las preparaciones de tensioactivo reconstituidas disponibles, son sin embargo, no capaces de formar una película fosfolípida estable en el alvéolo al final de la expiración.

25 Todos los documentos mencionados son silentes

acerca del problema de la evidencia alveolar al final de la expiración y el efecto de las preparaciones descritas de los mismos.

Por lo tanto, existe todavía una necesidad no
5 cubierta para un tensioactivo reconstituido con propiedades mejoradas en términos de acatamiento pulmonar.

En particular, existe una necesidad para una preparación tensioactiva reconstituida, la cual sea capaz de garantizar estabilidad alveolar y por lo tanto, de mantener
10 la evidencia alveolar al final de la expiración sin requerir ventilación con PEEP.

Se ha encontrado a hora, y es el objeto de la presente invención, que análogos particulares de la proteína SP-C nativa, y preferiblemente los
15 polipéptidos del documento WO 00/47623 puedan ventajosamente, ser combinados con análogos particulares de la proteína nativa SP-B para proporcionar una preparación tensioactiva reconstituida con propiedades mejoradas en términos
20 de acatamiento pulmonar, y en particular, la capacidad para mantener eficazmente la evidencia alveolar al final de la expiración sin requerir ventilación con PEEP.

En particular, se ha encontrado que, en un modelo
25 de RDS en donde el recién nacido inmaduro fue tratado con

preparaciones de tensioactivo exógenas sin aplicar PEEP, una combinación de dichos análogos particulares de las proteínas SP-C y SP-B, actúan sobre los volúmenes de gas pulmonar, lo cual es un índice de la evidencia alveolar al final de la
5 expiración.

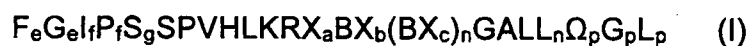
BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención se dirige a un tensioactivo reconstituido que comprende un portador lípido, y una
10 combinación de un análogo de polipéptido particular de la proteína tensioactiva nativa SP-C, con un análogo de polipéptido particular de la proteína tensioactiva nativa SP-B.

En particular, la invención se dirige a un
15 tensioactivo reconstituido que comprende:

a) un portador lípido;

b) un polipéptido de al menos 20 residuos de aminoácido y no más de 40 residuos de aminoácido, que tiene la secuencia representada por la
20 fórmula general (I)



en donde:

X es un residuo de aminoácido seleccionado
25 independientemente a partir del grupo que

consiste de I, L y nL;

B es un residuo de aminoácido seleccionado independientemente a partir del grupo que consiste de K, R, H, W, F, Y y Orn;

5 S es opcionalmente sustituido con grupos acilo que contienen 12-22 átomos de carbono, preferiblemente 16 átomos de carbono, ligados a la cadena lateral vía un enlace éster;

10 Ω es un aminoácido seleccionado a partir del grupo que consiste de M o M oxidado sobre el átomo de azufre I, L y nL;

a es un número entero que tiene un valor comprendido desde 1 hasta 8;

15 b es un número entero que tiene un valor comprendido desde 1 hasta 19;

c es un número entero que tiene un valor seleccionado independientemente desde 3 hasta 8;

20 e, f, g y p son números enteros que tienen un valor de 0 o 1;

n es un número entero que tiene un valor comprendido desde 0 hasta 3; y

con la condición de que el $X_a B X_b (B X_c)_n$ es una
25 secuencia que tiene un máximo de 22 aminoácidos,

c) un polipéptido representado por la fórmula general (II):



5

en donde:

Δ es un residuo de aminoácido seleccionado independientemente a partir del grupo que consiste de W y L;

10 Ω es un residuo de aminoácido seleccionado independientemente a partir del grupo que consiste de M, I, L y nL;

Φ es un residuo de aminoácido seleccionado independientemente a partir del grupo que consiste de R y T, preferiblemente R; y

15 f es un número entero que tiene un valor de 0 u 1.

La invención también incluye las sales farmacéuticamente aceptables de dichos polipéptidos y sus derivados N y/o C-término bloqueados, por ejemplo, vía acetilación y amidación.

20 La invención también se dirige a composiciones farmacéuticas de los mismos y a su uso para la profilaxis y/o tratamiento de Síndrome de dificultad Respiratoria (RDS) y otros trastornos respiratorios.

25 La invención además, se dirige al uso de los polipéptidos de la fórmula general (II), para la preparación

de un tensioactivo reconstituido para mejorar la evidencia pulmonar al final de la expiración.

Finalmente, la invención proporciona un método para la profilaxis y/o tratamiento de Síndrome de dificultad Respiratoria (RDS), y otros trastornos respiratorios, dicho método comprende administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un tensioactivo reconstituido que comprende un portador lípido, un polipéptido de fórmula general (I), y un polipéptido de fórmula general (II).

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 muestra la secuencia de una proteína humana SP-C. Los residuos Cys son palmitoilados en SP-C nativa.

La Figura 2 muestra la secuencia de proteína humana SP-B.

La Figura 3 muestra los resultados en términos de volúmenes de gas pulmonar (ml/kg).

La Figura 4 muestra los resultados en términos de volúmenes tidales (ml/kg) como una función de tiempo/presión.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

DEFINICIONES

La función respiratoria después de un tratamiento *in vivo* con las preparaciones de tensioactivo exógeno, se lleva a cabo por medición de dos parámetros:

i) el volumen tidal el cual es un índice del acatamiento pulmonar y

ii) el volumen de gas pulmonar, el cual es un índice de la expansión de aire alveolar o evidencia al final de la expiración y por lo tanto, la capacidad para formar una película fosfolipídica estable en el alvéolo al final de la expiración.

En la presente solicitud, el término "tensioactivo reconstituido", significa un portador lípido al cual los análogos de polipéptido de las proteínas tensioactivas, hechas a través de tecnología recombinante o métodos sintéticos, han sido agregados.

El término "portador lípido", significa una mezcla de fosfolípidos y opcionalmente componentes lípidos adicionales, por ejemplo lípidos neutrales tales como triacilglicerol, ácidos grasos libres y/o colesterol.

El término "análogos de polipéptido de la proteína tensioactiva nativa SP-C", incluye polipéptidos que tienen una secuencia de aminoácido en la cual, comparada con las proteínas nativas, uno o más aminoácidos son perdidos o han sido reemplazados por otros aminoácidos, tan pronto como los polipéptidos en una mezcla con un portador lípido, muestran actividad tensioactiva pulmonar.

El término "análogos de polipéptido de la proteína tensioactiva nativa SP-B", incluyen péptidos que tienen una

secuencia de aminoácido en la cual, comparada con las proteínas nativas, uno o más aminoácidos son perdidos tan pronto como los polipéptidos, en una mezcla en un portador lípido, muestran actividad de tensioactivo pulmonar.

5 El término "mini-B", significa un polipéptido de 34 residuos, basado en los residuos 8-25 N-terminales y residuos 63-78 C-terminales de la proteína SP-B nativa, cuya estructura fue primero genéricamente descrita en una presentación tomada a partir del sitio de red del Instituto NanoSystems California. Su secuencia completa ha sido
10 subsecuentemente descrita en el Banco de Datos de la Proteína RCSB.

En el documento Waring AJ et al., J Peptide Res 2005, 66, 364-374, se reportó más información acerca de su estructura y actividad.

El término "variantes", significa análogos de polipéptido
15 del péptido Mini-B que tienen una secuencia de aminoácido en la cual, uno o más aminoácidos han sido reemplazados por otros aminoácidos, tan pronto como los péptidos, en una mezcla con un portador lípido, retienen la actividad de Mini-B.

Las secuencias de aminoácido son mostradas de conformidad
20 con el código de tres letras con el aminoácido el cual porta el grupo amino al extremo izquierdo (término amino) y el aminoácido el cual porta el grupo carboxilo libre al extremo derecho (término carboxi).

El término "sinérgico", significa que la efectividad de los dos polipéptidos es más que la que podría esperarse sumando sus
25 respectivas efectividades individuales en un ensayo dado.

Todos los residuos de aminoácido identificados en la presente, están en la configuración L natural y las secuencias identificadas en la presente, son reportadas de conformidad con las abreviaturas estándares para residuos de aminoácido como se muestra

5 en la Siguiente Tabla de Correspondencia

TABLA DE CORRESPONDENCIA

	AMINOÁCIDO	SÍMBOLO	
		Una letra	Tres letras
10	Glicina	G	Gly
	L-prolina	P	Pro
	L-isoleucina	I	Ile
	L-leucina	L	Leu
	L-tirosina	Y	Tyr
	L-cisteína	C	Cys
	L-triptofano	W	Trp
	L-alanina	W	Ala
	L-lisina	K	Lys
	L-arginina	R	Arg
15	L-glutamina	Q	Glu
	L-metionina	M	Met
	L-serina	S	Ser
	L-valina	V	Val
	L-asparagina	N	Asn
	Ácido L-aspártico	D	Asp
	Ácido L-glutámico	E	Gln
	L-histidina	H	His
20	L-treonina	T	Thr
	L-fenilalanina	F	Phe
	L-nor-leucina	-	nLeu
	L-ornitina	-	Orn

La presente invención se dirige a un tensioactivo reconstituido que comprende un portador lípido y una combinación de análogos de polipéptido particulares de la

25 proteína tensioactiva nativa SP-C, con análogos de

polipéptido particulares de la proteína tensioactiva nativa SP-B, que incluyen el péptido Mini-B y variantes de los mismos.

Se ha encontrado sin embargo, que un modelo de RDS
5 en donde los recién nacidos inmaduros se trataron con preparaciones de tensioactivo exógenas sin aplicar PEEP, una combinación de un polipéptido de la fórmula general (I), con un polipéptido de la fórmula general (II), positivamente actuando sobre el acatamiento pulmonar.

10 En particular, la combinación de los dos polipéptidos se encontró por actuar en una forma sinérgica sobre los volúmenes de gas pulmonar, lo cual es un índice de la evidencia pulmonar al final de la expiración.

Dichos resultados demuestran que el tensioactivo
15 reconstituido de la invención, es capaz de estabilizar la película de fosfolípido en el alvéolo al final de la expiración en una mejor forma que la reconstituida que comprende solamente un análogo de la proteína SP-C o un análogo de la proteína SP-B.

20 Sin embargo, la preparación de tensioactivo reconstituido reivindicada, resulta para mejorar la función respiratoria como se expresa por los volúmenes tidales a una extensión comparable o aún ligeramente mejor que la lograda después de la administración de un tensioactivo natural
25 modificado.

Ventajosamente, el análogo de la proteína nativa SP-C, es un polipéptido de al menos 20 residuos de aminoácido y no más de 40 residuos de aminoácido, que tienen la secuencia representada por la fórmula general (I)

5



en donde:

10

X es un residuo de aminoácido seleccionado independientemente a partir del grupo que consiste de I, L y nL;

B es un residuo de aminoácido seleccionado independientemente a partir del grupo que consiste de K, R, H, W, F, Y y Orn;

15

S es opcionalmente sustituido con grupos acilo que contienen 12-22 átomos de carbono, preferiblemente 16 átomos de carbono, ligados a la cadena lateral vía un enlace éster;

20

Ω es un aminoácido seleccionado a partir del grupo que consiste de M o M oxidado sobre el átomo de azufre I, L y nL;

a es un número entero que tiene un valor comprendido desde 1 hasta 8;

b es un número entero que tiene un valor comprendido desde 1 hasta 19;

25

c es un número entero que tiene un valor

seleccionado independientemente desde 3 hasta 8;

e, f, g y p son números enteros que tienen un valor de 0 o 1;

5 n es un número entero que tiene un valor comprendido desde 0 hasta 3; y

con la condición de que el $X_aBX_b(BX_c)_n$ es una secuencia que tiene un máximo de 22 aminoácidos, preferiblemente comprendida entre 10 y 22 aminoácidos.

10 Preferiblemente, el polipéptido de la fórmula general (I), consiste de al menos 30 y no más de 35 aminoácidos, más preferiblemente no más de 33 aminoácidos.

En modalidades particulares, los polipéptidos de la fórmula general (I) consisten de 30 o 33 o 35 aminoácidos.

15 Preferiblemente, el análogo de polipéptido de la proteína SP-C, es representado por la fórmula general (Ia), en la cual, e y n son 0 y g es 1.



20 en donde

X, B y Ω son como se definen anteriormente;

a es desde 1 hasta 8, preferiblemente desde 1 hasta 3; más preferiblemente 1;

b es desde 1 hasta 19, preferiblemente 5 hasta 15; 25 más preferiblemente 14;

f y p son 0 u 1.

Más preferiblemente, el análogo de polipéptido de la proteína SP-C es representado por la fórmula general (Ib) en la cual, f es 1

5



en donde:

X , B , Ω , a y b , son como se definen anteriormente;

p es 0 o 1.

10

aún más preferiblemente, el análogo de polipéptido de la proteína SP-C, es representado por la fórmula general (Ic)



15

en donde:

Ω es como se define anteriormente

p es 0 o 1.

Ejemplos de polipéptidos de fórmula (Ic) son reportados abajo:

20

IPSSPVHLKRLKLLLLLLLLLILLLILGALLMGL (Id) (SEC ID:1)

IPSSPVHLKRLKLLLLLLLLLILLLILGALLIGL (Ie) (SEC ID:2)

IPSSPVHLKRLKLLLLLLLLLILLLILGALLLGL (If) (SEC ID:3)

IPSSPVHLKRLKLLLLLLLLLILLLILGALLnLGL (Ig) (SEC ID:4)

IPSSPVHLKRLKLLLLLLLLLILLLILGALL (Ih) (SEC ID:5)

25

El polipéptido (Id) ha sido también referido en la

técnica anterior como SP-C33.

Más preferiblemente, el análogo SP-C es un polipéptido seleccionado a partir del grupo de polipéptidos que tienen las fórmulas (Ie), (If), (Ig) e (Ih).

5 En una modalidad preferida de la invención, el polipéptido de fórmula general (I) es el polipéptido (If) aquí posteriormente referido como SP-C33(Leu)³¹.

Ventajosamente, el análogo de la proteína nativa SP-B, consiste de dos porciones que corresponden a los
10 residuos N-terminales 8-25 y a la parte C-terminal 63-78 de la proteína nativa SP-B (referida como péptido Mini-B) o una variante de la misma.

Más ventajosamente, el análogo de la proteína nativa SP-B es un polipéptido representado por la siguiente
15 fórmula general (II):



en donde:

Δ es un residuo de aminoácido seleccionado
20 independientemente a partir del grupo que consiste de W y L;

Ω es un residuo de aminoácido seleccionado independientemente a partir del grupo que consiste de M, I, L y nL;

Φ es un residuo de aminoácido seleccionado
25 independientemente a partir del grupo que consiste de R y T,

preferiblemente R; y

f es un número entero que tiene un valor de 0 u 1.

En una modalidad particular de la invención, el análogo SP-B es un polipéptido representado por la fórmula

5 (IIa)

CWLCRALIKRIQAMIPKGGRLPQLVCRLVLRCS (IIa) (SEC ID:6)

En otras modalidades de la invención, el análogo SP-B se selecciona de aquellos que tienen las siguientes

10 fórmulas

CLLCRALIKRIQAMIPKGGRLPQLVCRLVLRCS (IIb) (SEC ID:7)

CWLCRALIKRIQALIPKGGRLPQLVCRLVLRCS (IIc) (SEC ID:8)

CLLCRALIKRIQALIPKGGRLPQLVCRLVLRCS (IId) (SEC ID:9)

En una modalidad preferida, los polipéptidos (IIa),
15 (IIb), (IIc) y (IId), pueden estar en la forma de molécula enlazada a disulfuro, en donde el enlace disulfuro intramolecular es entre los dos residuos Cys en la posición 1 y 33 y/o entre los dos residuos Cys en la posición 4 y 27.

El polipéptido ligado al disulfuro (IIa), ha sido
20 referido en la técnica como un Mini-B oxidado (Mini-B ox).

El polipéptido (IIc) es posteriormente referido como un Mini-B(Lleu) y su forma ligada al disulfuro como Mini-B(Leu) ox.

Los polipéptidos de fórmulas generales (I) y (II),
25 pueden ser preparados de conformidad con métodos sintéticos o

técnicas recombinantes bien conocidas para la persona experta en la técnica.

Un excelente sumario de las muchas técnicas disponibles se puede encontrar en J.M. Steward and J.D. Young, "Solid Phase Peptide Synthesis", W.H. Freeman Co., San Francisco, 1969, y J. Meienhofer, "Hormonal Proteins and Peptides", Vol. 2, p. 46, Academic Press (New York), 1983 para síntesis de péptidos de fase sólida, y E. Schroder and K. Kubke, "The Peptides" Vol. 1, Academic Press (New York), 1965 para síntesis de solución clásica. Los polipéptidos de la invención también pueden ser preparados usando la técnica sintética de fase sólida inicialmente descrita por Merrifield, in J. Am. Chem. Soc. 85: 2149-2154 (1963). Otras técnicas de síntesis de polipéptido se pueden encontrar, por ejemplo, en M. Bodanszky et al., Peptide Synthesis, John Wiley & Sons, 2d Ed., (1976), así como también en otros trabajos de referencia conocidos por aquellos expertos en la técnica.

Los grupos protectores apropiados para uso en tales síntesis, se pueden encontrar en los textos anteriores así como también en, J.F.W. McOmie, Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press, New York, NY (1973).

Por ejemplo, los polipéptidos de la fórmula general (I) pueden ser preparados de conformidad con el método descrito en el documento WO 00/47623, mientras los

polipéptidos de la fórmula general (II) pueden ser preparados de conformidad con el método reportado en Waring AJ et al J Peptide Res 2005, 66, 364-374.

La invención también incluye las sales
5 farmacéuticamente aceptables, los polipéptidos de fórmulas generales (I) y (II), y sus derivados N y/o C-término bloqueados, por ejemplo, vía acetilación y amidación.

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen por ejemplo, sales de ácido clorhídrico, ácido acético y ácido
10 trifluoroacético.

El tensioactivo reconstituido de la invención, puede ser preparado mezclando una solución o una suspensión de os polipéptidos de la fórmula general (I) y (II) y lípidos y por secado subsecuentemente de la mezcla, de otro modo,
15 pueden ser preparados por liofilización o secado por atomización.

Preferiblemente, los polipéptidos de fórmula general (I), y los polipéptidos de fórmula general (II), están presentes en los tensioactivos reconstituidos de la
20 invención en una cantidad fija y relación cuantitativa como una combinación mezclada.

La proporción de los polipéptidos de las fórmulas generales (I) y (II), con relación al tensioactivo reconstituido puede variar. Ventajosamente, cada polipéptido
25 puede estar presente en una cantidad comprendida entre 0.5 y

10% con base en el peso del tensioactivo (p/p), preferiblemente entre 1 y 5%, más preferiblemente entre 1 y 3%.

En una modalidad preferida, el tensioactivo reconstituido comprende desde 1 hasta 3% en peso del polipéptido (If), desde 1 hasta 3% en peso del polipéptido (IIa), preferiblemente en la forma oxidada.

En otra modalidad preferida, el tensioactivo reconstituido comprende desde 1 hasta 3% en peso del polipéptido (If), desde 1 hasta 3% en peso del polipéptido (IIc), preferiblemente en la forma oxidada.

Ventajosamente, el portador lípido comprende los fosfolípidos que están contenidos en preparaciones de tensioactivo pulmonar naturales, por ejemplo, fosfatidilcolinas (PC), tales como dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC) y palmitoiloleoilfosfatidilcolina (POPC), y fosfatidilglicerol (PG), tales como palmitoiloleoilfosfatidilglicerol (POPG), y dipalmitoilfosfatidilglicerol (DPPG).

Otros fosfolípidos los cuales pueden ser ventajosamente usados son fosfatidilinositoles (PI), fosfatidiletanolaminas (PE), fosfatidilserinas y esfingomielinas (SM).

En una modalidad particular, el portador lípido

puede comprender componentes adicionales, por ejemplo, lípidos neutrales tales como triacilgliceroles, ácidos grasos libres y/o colesterol.

Ventajosamente, el tensioactivo reconstituido de conformidad con la invención, comprende 90 hasta 99% en peso de un portador lípido, preferiblemente 92 hasta 98%, más preferiblemente 94 hasta 96%, y 1 hasta 10% en peso de la suma de ambos péptidos, preferiblemente 2 hasta 8%, más preferiblemente 4 hasta 6%.

10 En una de las modalidades de la invención, el tensioactivo reconstituido comprende 96% en peso de un portador lípido, 2% en peso de un polipéptido de la fórmula general (I) y 2% en peso de un polipéptido de la fórmula general (II).

15 En una modalidad particular, el portador lípido consiste solamente de fosfolípidos, más preferiblemente, de una mezcla de DPPC y un palmitoiloleilfosfolípido seleccionado a partir de POPG, o una mezcla de los mismos, con POPC en relaciones en peso que varían desde 95:5 hasta 20 50:50, preferiblemente desde 80:20 hasta 60:40.

La relación en peso entre DPPC y POPG varía preferiblemente, desde 75:25 hasta 65:35, y es más preferiblemente 68:31. En el caso de mezclas de DPPC:POPG:POPC, los fosfolípidos son preferiblemente usados 25 en relaciones en peso de 60:20:20 o 68:15:16.

En otra modalidad, el portador lípido puede consistir de DPPC, DPPG y colesterol.

En una modalidad preferida de la invención, el tensioactivo reconstituido comprende desde 1 hasta 5% en peso de uno de los polipéptidos de la fórmula general (Ia), desde 1 hasta 5% en peso de uno de los polipéptidos de la fórmula general (II), y una mezcla de DPPC y POPG en una relación en peso de 68:31.

La administración del tensioactivo reconstituido de la invención, se lleva a cabo en una manera conocida por la persona experta en la técnica, preferiblemente por instalación intratraqueal (infusión o bolo) o por nebulización.

La presente invención también se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprenden el tensioactivo reconstituido de la invención. Dichas composiciones son ventajosamente administradas en la forma de una solución, dispersión, suspensión o polvo seco. Preferiblemente, dichas composiciones comprenden el tensioactivo reconstituido disuelto o suspendido en un solvente adecuado o medio de suspensión.

Preferiblemente, dichas composiciones farmacéuticas son suministradas como suspensión en una solución acuosa salina fisiológicamente amortiguada en viales de vidrio de uso único. Ventajosamente, la concentración de tensioactivo

reconstituido (expresado como contenido de fosfolípido), está en el intervalo desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 160 mg de tensioactivo por ml, preferiblemente entre 10 h 100 mg/ml, más preferiblemente entre 20 y 80 mg/ml.

5 Dichas composiciones pueden comprender además, electrolitos tales como sales de calcio, magnesio y/o sodio, preferiblemente cloruro de calcio.

10 Las composiciones farmacéuticas de conformidad con la invención, son adecuadas para la profilaxis y/o tratamiento de Síndrome de dificultad Respiratoria (RDS), en bebés nacidos prematuramente u otras enfermedades relacionadas con una deficiencia de tensioactivo o disfunción, que incluye RDS en adultos (ARDS), síndrome de aspiración de Meconio (MAS), y displasia broncopulmonar (BPD).

15 También pueden ser empleados para la profilaxis y/o tratamiento de otros trastornos respiratorios tales como neumonía, bronquitis, COPD (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), asma y fibrosis quística, así como también por el tratamiento de otitis media serosa (oído pegado).

20 Los siguientes ejemplos ilustran la invención en más detalles.

EJEMPLOS

Ejemplo 1 - Síntesis y purificación de los polipéptidos SP-C33(Leu)³¹ y SP-C33

25 El polipéptido SP-C33(Leu)³¹, se preparó por métodos

de SPPS estándares (Síntesis de Péptido en Fase Sólida), basados en química Fmoc y desdoblamiento TFA consecutivos.

En total, se obtuvieron 186.0 g SP-C33(Leu)³¹ crudo.

El polipéptido se purificó sometiendo el material a
5 distribución de corriente contadora (CCD) usando H₂O/n-BuOH/AcOEt/AcOH 4:1:4:1, como sistema de solvente bifásico.

Esta purificación proporciona 78.9 g de SP-C33(Leu)³¹, con una pureza de >60%.

La purificación final se llevó a cabo por HPLC
10 preparativo usando PLRP-S como fase estacionaria en una columna de acero de 50 x 300 mm aplicando un gradiente lineal de 25% B hasta 100% B en 75 minutos. La fase móvil consiste de amortiguador A = 0.1% TFA en ACN/H₂O 1:4 y amortiguador B = 0.1% TFA en IPA.

15 El polipéptido purificado se disolvió en AcOH al 90% y pasado a través de una columna envasada con resina de intercambio iónico Dowex (forma de acetato), para proporcionar después de la liofilización, 5.8 g (= 5.4%) del producto final como el acetato.

20 El polipéptido SP-C33 se preparó en una manera análoga.

Leyenda

ACN	Acetonitrilo
25 AcOEt	Acetato de etilo

AcOH	Ácido acético
Boc	t-butiloxycarbonilo
n-BuOH	n-butanol
Fmoc	9-fluorenilmetiloxycarbonilo
5 IPA	alcohol isopropílico
TFA	ácido trifluoroacético

Ejemplo 2 - Síntesis y purificación de los polipéptidos Mini-B(Leu) ox y ox-Mini-B.

10 Se preparó el polipéptido ox-Mini-B(Leu), por métodos SPPS estándares (Síntesis de Péptido en Fase Sólida), basados en química Fmoc y desdoblamientos TFA consecutivos.

El polipéptido crudo se purificó en HPLC preparativo usando un sistema TFA y se aisló por
15 liofilización.

La oxidación de aire del péptido purificado proporcionó la secuencia monocíclica con el enlace disulfuro entre Cys¹ y Cys³³. El péptido monocíclico se purificó con HPLC preparativa usando un sistema TFA y se aisló por
20 liofilización.

El segundo pueden disulfuro entre Cys⁴ y Cys²⁷ se formó usando yodo.

Después de la oxidación, el producto se purificó con HPLC preparativa usando un sistema TFA y se aisló por
25 liofilización. 1.12 g (=1.7%) del compuesto final se aislaron

con una pureza de >89%.

El polipéptido Mini-B ox se preparó en una manera análoga.

5 **Ejemplo 3 - Experimentos in vivo con un tensioactivo reconstituido basado en Mini-B ox y SP-C33**

Se sometieron a ensayo las preparaciones de tensioactivo en conejos recién nacidos prematuros, obtenidos por histerectomía en la edad gestacional de 27 días. Los
10 experimentos se realizaron sin aplicar una presión expiratoria y positiva (PEEP).

Como análogo SP-C, se usó el polipéptido referido como SP-C33, el cual se preparó de conformidad con el Ejemplo 1.

15 Como análogo de la proteína SP-B, se usó el Mini-B oxidado (Mini-B ox), el cual se preparó de conformidad con el Ejemplo 2.

Los animales se trataron al nacimiento con preparaciones de tensioactivo reconstituido que contiene,
20 como portador lípido, la mezcla de fosfolípido DPPC:POPG en la relación 68:31 p/p. Los fosfolípidos se mezclaron con 2 o 4% de p/p de SPC-33, 2% p/p de Mini-B ox o 2% en p/p de SPC-33 más 2% p/p de Mini-B ox.

Los animales que recibieron la misma dosis de
25 Curosurf®, sirvieron como controles positivos y las camadas

no tratadas como controles negativos.

Todas las preparaciones de tensioactivo se administraron a una concentración de 80 mg/ml y a una dosis estándar de 2.5 ml/kg.

5 Los conejos recién nacidos inmaduros fueron ventilados en paralelo con una secuencia estandarizada de presiones de insuflación máximas. Para abrir los pulmones, la presión primero se fijó a 35 cm de H₂O por 1 minuto. Después de esta maniobra de reclutamiento, la presión se
10 redujo a 25 cm de H₂O por 15 minutos y además a 20 y 15 cm de H₂O. Finalmente, la presión se elevó nuevamente a 25 cm de H₂O por 5 minutos, después de lo cual los pulmones se ventilaron por 5 minutos adicionales con nitrógeno y después se escindió por mediciones de volumen de gas.

15 Los volúmenes tanto de gases pulmonares como volúmenes tidales expresados como ml/kg, se midieron y los resultados, dados como valores medianos, se reportan en las Figuras 3 y 4, respectivamente.

A partir de la Figura 3, se puede apreciar que
20 animales tratados con la preparación de tensioactivo constituido, que contienen 25% en p/p de Mini-B ox, tienen volúmenes de gas pulmonares inferiores que los animales que reciben 2% en p/p de SP-C33 (aproximadamente 2 ml/kg contra aproximadamente 4 ml/kg).

25 La adición de 2% en p/p en tensioactivo Mini-B ox a

SP-C33, produjo un incremento significativamente mayor en volúmenes de gas pulmonar después de ya sea péptido solo (8 ml/kg contra aproximadamente 6 ml/kg).

5 Como se muestra en la Figura 4, se observó una tendencia similar para los volúmenes tidales y, se observó después de la administración de los péptidos en combinación, un mejoramiento comparable o aún ligeramente mejor que aquel logrado después de la administración de Curosurf®.

10 También se ha encontrado que el incremento de contenido de SP-C33 que forma 2 hasta 4% en p/p, no incrementa los volúmenes de gas pulmonar indicando que el efecto estabilizante de la película de fosfolípido en el alvéolo al final de la expiración, es debido a la adición de Mini-B ox.

15 Los resultados demuestran que el tensioactivo reconstituido de la invención, es capaz de estabilizar la película de fosfolípido en el alvéolo al final de la expiración en una forma mejor que la reconstituida que comprende solamente un análogo de la proteína SP-C o un
20 análogo de la proteína SP-B.

Sin embargo, la preparación tensioactiva reconstituida reivindicada resulta para mejorar la función respiratoria como se expresa por los volúmenes tidales a una extensión comparable o aún ligeramente mejor que la lograda después de la administración de un
25 tensioactivo natural modificado.

REIVINDICACIONES

1. Tensoactivo reconstituido que comprende un portador lípido y una combinación de un análogo de polipéptido de la proteína tensoactiva nativa SP-C, con un
 5 análogo de polipéptido de la proteína tensoactiva nativa SP-B,

caracterizado porque el análogo de polipéptido de la proteína tensoactiva nativa SP-C es un polipéptido de al menos 20 residuos de aminoácido y no más de 40 residuos de
 10 aminoácido que tienen la secuencia representada por la fórmula general (I)



en donde:

15 X es un residuo de aminoácido seleccionado independientemente a partir del grupo que consiste de I, L y nL;

20 B es un residuo de aminoácido seleccionado independientemente a partir del grupo que consiste de K, W, F, Y y Orn;

S es opcionalmente sustituido con grupos acilo que contienen 12-22 átomos de carbono, preferiblemente 16 átomos de carbono, ligados a la cadena lateral vía un enlace éster;

25 Ω es un aminoácido seleccionado a partir del

grupo que consiste de M o M oxidado sobre el átomo de azufre I, L y nL;

a es un número entero que tiene un valor comprendido desde 1 hasta 8;

5 b es un número entero que tiene un valor comprendido desde 1 hasta 19;

c es un número entero que tiene un valor seleccionado independientemente desde 3 hasta 8;

10 e, f, g y p son números enteros que tienen un valor de 0 o 1;

n es un número entero que tiene un valor comprendido desde 0 hasta 3;

con la condición de $X_a B X_b (B X_c)_n$ es una secuencia que
15 tiene un máximo de 22 aminoácidos; y

en donde el análogo de polipéptido de la proteína tensoactiva nativa SP-B, es un polipéptido de la fórmula general (II):

20

$C_7 \Delta L C R A L I K R I Q A \Omega I P K G G R \Omega L P Q L V C R L V L \Phi C S f (II)$

en donde:

Δ es un residuo de aminoácido seleccionado independientemente a partir del grupo que consiste de W y L;

25 Ω es un residuo de aminoácido seleccionado

independientemente a partir del grupo que consiste de M, I, L y nL;

Φ es un residuo de aminoácido seleccionado independientemente a partir del grupo que consiste de R y T;

5 y

f es un número entero que tiene un valor de 0 u 1.

2. Tensoactivo reconstituido de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque Φ es R.

3. Tensoactivo reconstituido de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque el análogo de la proteína tensoactiva nativa SP-C y el análogo de la proteína tensoactiva SP-B, están presentes en una combinación fija.

4. Composición tensoactiva reconstituida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque el polipéptido (II) está en la forma de molécula ligada a disulfuro con el enlace disulfuro intramolecular entre los dos residuos Cys en la posición 1 y 33 y/o entre los dos residuos Cys en la posición 4 y 27.

5. Composición tensoactiva reconstituida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque el análogo de la proteína tensoactiva nativa SP-B, es representado por la fórmula general (IIa).

25

CWLCRALIKRIQAMIPKGGRMLPQLVCRLVLRCS (IIa)

6. Tensoactivo reconstituido de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque el análogo de la proteína tensoactiva nativa SP-C, está representado por la
5 fórmula general (Ia)



en donde

X, B y Ω son como se definen anteriormente;

10 a es desde 1 hasta 8, preferiblemente desde 1 hasta 3; más preferiblemente 1;

b es desde 1 hasta 19, preferiblemente 5 hasta 15; más preferiblemente 14; y

f y p son 0 u 1.

15 7. Composición tensoactiva reconstituida de conformidad con la reivindicación 6, caracterizada porque el análogo de la proteína tensoactiva nativa SP-C, es representado por la fórmula general (Ib)



20

en donde:

X, B, Ω , a y b, son como se definen anteriormente;

y

p es 0 o 1.

25 8. Composición tensoactiva reconstituida de

conformidad con la reivindicación 7, caracterizada porque el análogo de la proteína tensoactiva nativa SP-C, es representado por la fórmula general (Ic)

5 **IPSSPVHLKRLKLLLLLLLLLLLLLILGALL Ω_p G $_p$ L $_p$ (Ic)**

en donde:

Ω es como se define anteriormente; y

p es 0 o 1.

9. Composición tensoactiva reconstituida de
10 conformidad con la reivindicación 8, caracterizada porque el análogo de la proteína tensoactiva nativa SP-C se selecciona a partir del grupo que consiste de:

15 **IPSSPVHLKRLKLLLLLLLLLLLLLILGALLMGL (Id)**
IPSSPVHLKRLKLLLLLLLLLLLLLILGALLIGL (Ie)
IPSSPVHLKRLKLLLLLLLLLLLLLILGALLLGL (If)
IPSSPVHLKRLKLLLLLLLLLLLLLILGALL n LGL (Ig)
IPSSPVHLKRLKLLLLLLLLLLLLLILGALL (Ih)

10. Tensoactivo reconstituido de conformidad con
20 la reivindicación 1, caracterizado porque el análogo de polipéptido de la proteína tensoactiva nativa SP-C es

IPSSPVHLKRLKLLLLLLLLLLLLLILGALLLGL (If)

y el análogo de polipéptido de la proteína
25 tensoactiva nativa SP-B es

CWLCRALIKRIQAMIPKGGRLPQLVCRLVLRCS (IIa)

11. Tensoactivo reconstituido de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el análogo de polipéptido de la proteína tensoactiva nativa SP-C es

IPSSPVHLKRLKLLLLLLLLLLLLLILGALLGL (If)

y el análogo de polipéptido de la proteína tensoactiva nativa SP-B es

10

CWLCRALIKRIQALIPKGGRLLPQLVCRLVLRCS (IIc)

12. Tensoactivo reconstituido de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el portador lípido comprende una mezcla de fosfolípidos.

13. Tensoactivo reconstituido de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque la mezcla de fosfolípido comprende dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC) y un palmitoiloleoilfosfolípido, seleccionado a partir de palmitoiloleoilfosfatidilglicerol (POPG) una mezcla de los mismos con palmitoiloleoilfosfatidilcolina (POPC), en relaciones en peso que varían desde 95:5 hasta 50:50.

14. Tensoactivo reconstituido de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque la mezcla de fosfolípido comprende DPPC y POPG en una relación en peso

de 68:31.

15. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende el tensoactivo reconstituido de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.

5 16. Composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 15, caracterizada porque está en la forma de una solución, dispersión, suspensión o polvo seco.

10 17. Composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 16, caracterizada porque está en la forma de suspensión acuosa.

18. Composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 17, caracterizada porque comprende el tensoactivo reconstituido en una concentración comprendida entre 2 y 160 mg/ml.

15 19. Composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 18, caracterizada porque la concentración del tensoactivo reconstituido está comprendida entre 20 y 80 mg/ml.

20 20. Uso de un tensoactivo reconstituido de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para el tratamiento de profilaxis de síndrome de angustia respiratoria (RDS) en bebés nacidos prematuramente o en el tratamiento o profilaxis de otras enfermedades relacionadas con una deficiencia de tensoactivo o disminución.

25 21. Uso de conformidad con la reivindicación 20,

en donde las enfermedades relacionadas con una deficiencia de tensoactivo o disfunción, incluyen RDS en adultos (ARDA), síndrome de aspiración de Meconio en adultos (MAS), y displasia broncopulmonar (BPD).

LISTADO DE SECUENCIA

<110> Chiesi Farmaceutici spa

<120> TENSOACTIVOS RECONSTITUIDOS QUE TIENEN PROPIEDADES MEJORADAS

<130> 1113PCT

<160> 9

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 33

<212> PRT

<213> Péptido Artificial

<220>

<223> Péptido Artificial

<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 Met Gly
20 25 30

Leu

<210> 2

<211> 33

<212> PRT

<213> Péptido Artificial

<220>

<223> IPSSPVHLKRLKLLLLLLLLLILLIIGALLIGL

<400> 2

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 Ile Gly
20 25 30

Leu

<210> 3

<211> 33

<212> PRT

<213> Péptido Artificial

<220>
<223> Péptido Artificial

<400> 3

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> 4
<211> 34
<212> PRT
<213> Péptido Artificial

<220>
<223> Péptido Artificial

<220>
<221> características_miscláneas
<222> (31) .. (31)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se origina naturalmente

<400> 4

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 Xaa Leu
20 25 30

Gly Leu

<210> 5
<211> 30
<212> PRT
<213> Péptido Artificial

<220>
<223> Péptido Artificial

<400> 5

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
20 25 30

<210> 6
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Péptido Artificial

<220>
 <223> Péptido Artificial

<400> 6

5

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

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

Cys Ser

10

<210> 7
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> Péptido Artificial

<220>
 <223> Péptido Artificial

<400> 7

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

15

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

Cys

20

<210> 8
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Péptido Artificial

<220>
 <223> Péptido Artificial

<400> 8

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

25

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

Cys Ser

<210> 9
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Péptido Artificial

5

<220>
 <223> Péptido Artificial

<400> 9

Cys Leu 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

10

Cys Ser

15

Figura 1

NH ₂	Phe	Gly	Ile	Pro	Cys	Cys	Pro	Val	His	Leu	Lys
1					5					10	
	Arg	Leu	Leu		Iso	Val	Val	Val	Val	Val	Val
					15					20	
	Leu	Ile	Val		Val	Val	Ile	Val	Gly	Ala	Leu
					25					30	
	Leu	Met	Gly		Leu	COOH					

Figura 2

Phe	Pro	Ile	Pro	Leu	Pro	Tyr	Cys	Trp	Leu	Cys	Arg	Ala	Leu	Ile	Lys
1				5					10					15	
Arg	Ile	Gln	Ala	Met	Ile	Pro	Lys	Gly	Ala	Leu	Ala	Val	Ala	Val	Ala
			20					25					30		
Gln	Val	Cys	Arg	Val	Val	Pro	Leu	Val	Ala	Gly	Gly	Ile	Cys	Gln	Cys
		35					40					45			
Leu	Ala	Glu	Arg	Tyr	Ser	Val	Ile	Leu	Leu	Asp	Thr	Leu	Leu	Gly	Arg
	50					55				60					
Met	Leu	Pro	Gln	Leu	Val	Cys	Arg	Leu	Val	Leu	Arg	Cys	Ser	Met	
65					70					75					

Figura 3

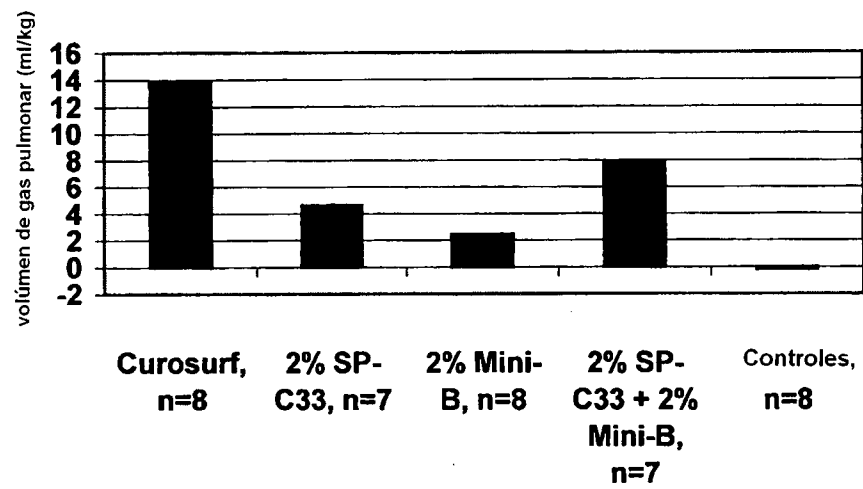
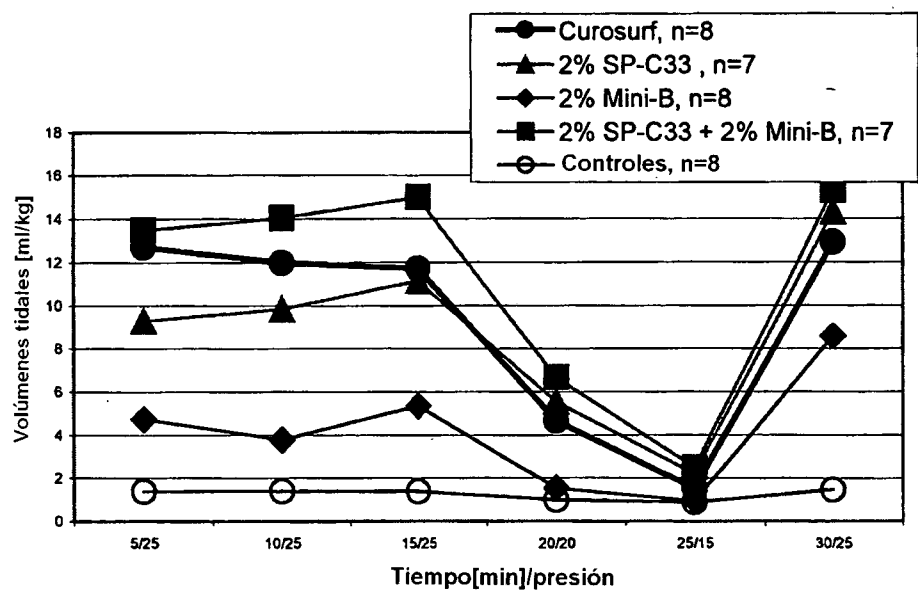


Figura 4



PCT

PETITORIO

El abajo firmante pide que la presente solicitud sea tramitada de conformidad con el Tratado de Cooperación en materia de Patentes.

Para uso de la Oficina receptora únicamente
PCT/IB2007/002841
Solicitud internacional N°
28 SEPTIEMBRE 2007
Fecha de presentación internacional
Nombre de la oficina receptora y "Solicitud internacional PCT"
Referencia al expediente del solicitante o del mandatario (si desea) (como máximo, 12 caracteres) SC 1113 PCT

Recuadro No. I TITULO DE LA INVENCIÓN	
TENSIOACTIVOS RECONSTITUIDOS QUE TIENEN PROPIEDADES MEJORADAS	
Recuadro No. II SOLICITANTE	
☐ Esta persona es también un inventor	
Nombre y dirección: (apellido seguido del nombre, en el caso de una persona jurídica la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país.) El país de la dirección indicada en este Cuadro es el declarado por el solicitante (esto es país) de residencia si no se declara la residencia es indicada de abajo).	No. de teléfono
CHIESI FARMACEUTICI S.p.A. Via Palermo 26/A 43100 PARMA Italia	No. de fax
	No. de registro del Solicitante con la Oficina
Estado de nacionalidad: IT	Estado de domicilio: IT
Esta persona es Solicitante para los propósitos de: ☐ Todos los Estados Designados: ☒ Todos los Estados designados salvo los Estados Unidos de América: ☐ Los Estados unidos de América únicamente: ☐ Los Estados indicados en el recuadro suplementario:	
Recuadro N° III OTRO (S) SOLICITANTES Y/O (OTRO (S)) INVENTOR (ES)	
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja de continuación.	
Recuadro N° IV MANDATARIO O REPRESENTANTE COMUN; O DIRECCION PARA LA CORRESPONDENCIA	
La persona abajo identificada se designa/ha sido designada para actuar en nombre del/ de los solicitante(s) ante las administraciones internacionales competentes como:	☒ mandatario ☐ representante común
Nombre y dirección: (apellido seguido del nombre, en el caso de una persona jurídica la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país.)	No. de teléfono
MINOJA, Fabrizio; BIANCHETTI, Giuseppe; BANFI, Paolo BIANCHETTI BRACCO MINOJA S.r.l. Via Plinio 63 20129 MILANO Italia	+39 02 76021218
	No. de fax
	+39 02 783078
	No. de registro del Solicitante con la Oficina
☐ Márquese en esta casilla cuando no se designe/se haya designado ningún mandatario o representante común y el espacio de arriba se utilice en su lugar indicar una dirección especial a la que debe enviarse la correspondencia.	

Continuación del recuadro N° III OTROS SOLICITANTES Y/O (OTROS) INVENTORES	
Si se ha de utilizar ninguno de estos sobrecuadros, esta hoja no debe ser incluida en el petitorio.	
Nombre y dirección: (apellido seguido del nombre, en el caso de una persona jurídica la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país.) El país de la dirección indicada en este Cuadro es el declarado por el solicitante (esto es país) de residencia si no se declara la residencia es indicada de bajo).	Esta persona es: ☐ Solicitante únicamente ☒ Solicitante e inventor ☐ Inventor únicamente (Si se marca esta casilla no debe rellenar lo que sigue.)
JOHANSSON, Jan Via Palermo, 26/A 43100 PARMA Italia	No. de registro del Solicitante con la Oficina
Estado de nacionalidad: SE	Estado de domicilio: IT
Esta persona es Solicitante para: ☐ Todos los Estados Designados: ☐ Todos los Estados designados salvo los Estados Unidos de América: ☒ Los Estados unidos de América únicamente: ☐ Los Estados indicados en el recuadro suplementario:	
Nombre y dirección: (apellido seguido del nombre, en el caso de una persona jurídica la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país.) El país de la dirección indicada en este Cuadro es el declarado por el solicitante (esto es país) de residencia si no se declara la residencia es indicada de bajo).	Esta persona es: ☐ Solicitante únicamente ☒ Solicitante e inventor ☐ Inventor únicamente (Si se marca esta casilla no debe rellenar lo que sigue.)
CURSTEDT, Tore Via Palermo 26/A 43100 PARMA Italia	No. de registro del Solicitante con la Oficina
Estado de nacionalidad: SE	Estado de domicilio: IT
Esta persona es Solicitante para: ☐ Todos los Estados Designados: ☐ Todos los Estados designados salvo los Estados Unidos de América: ☒ Los Estados unidos de América únicamente: ☐ Los Estados indicados en el recuadro suplementario:	
Nombre y dirección: (apellido seguido del nombre, en el caso de una persona jurídica la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país.) El país de la dirección indicada en este Cuadro es el declarado por el solicitante (esto es país) de residencia si no se declara la residencia es indicada de bajo).	Esta persona es: ☐ Solicitante únicamente ☒ Solicitante e inventor ☐ Inventor únicamente (Si se marca esta casilla no debe rellenar lo que sigue.)
ROBERTSON, Bengt Via Palermo 26/A 43100 PARMA Italia	No. de registro del Solicitante con la Oficina
Estado de nacionalidad: SE	Estado de domicilio: IT
Esta persona es Solicitante para: ☐ Todos los Estados Designados: ☐ Todos los Estados designados salvo los Estados Unidos de América: ☒ Los Estados unidos de América únicamente: ☐ Los Estados indicados en el recuadro suplementario:	
Nombre y dirección: (apellido seguido del nombre, en el caso de una persona jurídica la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país.) El país de la dirección indicada en este Cuadro es el declarado por el solicitante (esto es país) de residencia si no se declara la residencia es indicada de bajo).	Esta persona es: ☐ Solicitante únicamente ☐ Solicitante e inventor ☐ Inventor únicamente (Si se marca esta casilla no debe rellenar lo que sigue.)
	No. de Registro del Solicitante con la Oficina
Estado de nacionalidad:	Estado de domicilio:
Esta persona es Solicitante para: ☐ Todos los Estados Designados: ☐ Todos los Estados designados salvo los Estados Unidos de América: ☐ Los Estados unidos de América únicamente: ☐ Los Estados indicados en el recuadro suplementario:	
☐ Los demás solicitantes y/o demás inventores se indican en otra hoja de continuación.	

Cuadro No. V DESIGNACIONES				
Según la Regla 4.9.a), la presentación de este petitorio constituye la designación de todos los Estados contratantes vinculados por el PCT en la fecha de presentación internacional a efectos de todo tipo de protección disponible y, cuando proceda, de la concesión tanto de patentes regionales como de patentes nacionales. Sin embargo, ☐ DE Alemania no se designa para ningún tipo de protección nacional ☐ JP Japón no se designa para ningún tipo de protección nacional ☐ KR República de Corea no se designa para ningún tipo de protección nacional ☐ RU Federación de Rusia no se designa para ningún tipo de protección nacional <i>(Se puede utilizar las casillas de arriba para excluir (de manera irrevocable) las designaciones en cuestión para evitar que cesen los efectos, en virtud de la ley nacional, de una solicitud nacional anterior cuya prioridad se reivindica. Ver las Notas al Recuadro V para las consecuencias de tales disposiciones de la ley nacional de estos y de otros Estados).</i>				
Recuadro N° VI REIVINDICACION DE PRIORIDAD				
Se reivindica la prioridad de la/las solicitud(es) anterior(es) siguiente(s):				
Fecha de presentación (día/mes/año)	No. de la primera Solicitud	Cuando la primera Solicitud es:		
		Solicitud nacional: País o miembro de la WIPO	Solicitud regional: * Oficina regional	Solicitud internacional: Oficina receptora
Punto (1) 13 Octubre 2006 (13.10.2006)	06021521.7		EP	
Punto (2)				
Punto (3)				
☐ Además la prioridad de las reivindicaciones se indica en el cuadro suplementario.				
La Oficina receptora requiere para preparar y transmitir a la Oficina Internacional una copia certificada de la primera solicitud (únicamente si la primera solicitud se presentó con la Oficina la cual para los propósitos de esta solicitud internacional es la Oficina receptora) identificada abajo como: ☐ todos los puntos ☐ punto (1) ☐ punto (2) ☐ punto (3) ☐ otros, véase cuadro suplementario				
<i>Reestablecer el derecho de prioridad: La Oficina receptora requiere restituir el derecho de prioridad de la primera solicitud identificada anteriormente o en el Cuadro Complementario como puntos (_____). (Véase también Notas del Cuadro No. VI; la información debe ser proporcionada para soportar una petición de restitución del derecho de prioridad).</i>				
Incorporación por Referencia: en donde un elemento de la solicitud internacional referida en el Artículo 11(1)(iii)(d) o (e) o como parte de la descripción, reivindicaciones o dibujos referidos en la Regla 20.5(a) no es de otra forma contenido en esta solicitud internacional, pero es completamente contenido en la primera solicitud cuya prioridad es reivindicada en la fecha en la cual uno o más elementos referidos en el Artículo 11(1)(iii) primero se recibieron por la Oficina receptora, el elemento o parte es, sujeto a confirmación bajo la Regla 20.6, incorporada por referencia en esta solicitud internacional para los propósitos de Regla 20.6				
Recuadro N° VII AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL				
Elección de la Autoridad de Búsqueda Internacional (ISA) (Si dos o más Autoridades de Búsqueda Internacional son competentes para llevar a cabo la búsqueda internacional, se indica la elección de la Autoridad; pueden ser usados códigos de dos letras): ISA / EP				
Petición para usar resultados de la primera búsqueda; referencia de la búsqueda (si una primera búsqueda se ha llevado a cabo por una petición de la Autoridad de Búsqueda Internacional): Fecha (día/mes/año) Número País (u Oficina regional)				
Cuadro No. VIII DECLARACIONES				
Las siguientes declaraciones están contenidas en los Cuadros Nos. VIII(i) a (v) (marcar el cuadro de verificación aplicable abajo e indicar en la columna derecha el número de cada tipo de declaración):				Número de Declaraciones
☐ Cuadro No. VIII(i)	Declaración como a la identidad del inventor			
☐ Cuadro No. VIII(ii)	Declaración como el titular del solicitante, como en la fecha de presentación internacional, para aplicar por y ser otorgada una patente			
☐ Cuadro No. VIII(iii)	Declaración como el titular del solicitante, como la fecha de presentación internacional, para reivindicar la prioridad de la primera solicitud			
☐ Cuadro No. VIII(iv)	Declaración del inventor (únicamente para el propósito de la designación de los Estados Unidos de América)			
☐ Cuadro No. VIII(v)	Declaración como descripción no perjudicial o excepción de carencia de novedad			

La presente solicitud internacional contiene el siguiente número de hojas:	La presente solicitud internacional está acompañada de los documentos que se identifican a continuación (marcar los cuadros de verificación aplicables abajo e indicar en la columna derecha el número de cada punto):	Número de puntos
(a) la numeración siguiente de hojas en la forma del documento: Petitorio (incluyendo hojas de declaración) : 4	1. ☒ Hoja de cálculo de tasas	1
descripción (excluyendo parte del listado de secuencia) : 21	2. ☐ Original del poder separado del Abogado	
reivindicaciones : 5	3. ☐ Original del poder general del abogado	
resumen : 1	4. ☐ Copia del poder general del abogado; número de referencia, si lo hay:	
dibujos : 2	5. ☐ Declaración que explica la ausencia de una firma	
Número sub-total de hojas : 33	6. ☐ Documento(s) de prioridad identificado(s) en el Recuadro N° VI como punto o puntos:	
listado de secuencia : 4	7. ☐ Transmisión de la solicitud internacional en (lenguaje):.....	
tablas relacionadas a este :	8. ☐ Indicaciones separadas relativa a los microorganismos depositados u otro material biológico	
(para ambos, número actual de hojas si se presentan en forma de documento, si o no también presentada en forma legible por computadora: véase (c) abajo) : ____	9. ☒ Listado de secuencia en forma legible en computadora (indica también tipo y número de transportes (disquete, DC-ROM, CD-R u otro))	
Número total de hojas : 37	(i) ☒ copia admitida para la propuesta de la búsqueda internacional bajo la Regla 13 única (y no como parte de la solicitud internacional)	1 disquete
(b) ☐ únicamente en forma legible por computadora (sección 801(a)(i))	(ii) ☐ (únicamente se marcan los cuadros de verificación (b)(i) o (b)(ii) e la columna izquierda) se incluyen copias adicionales, donde la solicitud de la copia para la propuesta de la búsqueda internacional bajo la Regla 13	
(i) ☐ listado se secuencia	(iii) ☒ junto con la declaración relevante como a la identidad de la copia o copias con parte del listado de secuencia mencionada en la columna izquierda	1
(ii) ☐ tablas relacionadas a esta	10. ☐ tablas en forma legible en computadora relacionadas al listado se secuencia (indicar tipo y número de portadores)	
(c) ☐ también en forma legible en computadora (sección 801(a)(ii))	(i) ☐ copia proporcionada para el propósito de búsqueda internacional Sección 802 (b-cuarta) únicamente (y no como parte de la solicitud internacional)	
(i) ☐ listado se secuencia	(ii) ☐ (únicamente cuando el cuadro de verificación (b)(ii) o (c)(ii) de marca en la columna izquierda) se incluyen copias adicionales, donde se aplica, la copia para el propósito de búsqueda internacional bajo Sección 802(b-cuarta)	
(ii) ☐ tablas relacionadas a esta	(iii) ☐ junto con la declaración relevante como para identificar la copia o copias con las tablas mencionadas en la columna izquierda	
Tipo y número de transporte (disquete, CD-ROM, CD-R u otro) en el cual se contienen la ☐ listado se secuencia: 2 CDR ☐ tablas relacionadas a esta:	11. ☒ otro (especifique)	1
(copias adicionales a ser indicada bajo los puntos 9(ii) y/o 10(ii), en la columna derecha)		

Lenguaje de Presentación de la
Solicitud Internacional

(rúbrica)
Fabrizio MINOJA

1. Fecha efectiva de recepción de la pretendida solicitud internacional 28 SEPTIEMBRE 2007		2. Dibujos : ☐ recibidos ☐ no recibidos:
3. Fecha efectiva de recepción, rectificadora de la recepción ulterior pero dentro del plazo, de documentos o de dibujos que completa la pretendida solicitud internacional:		
4. Fecha de recepción, dentro del plazo de las correcciones solicitadas según el Artículo 11.2 del PCT:		
5. Administración de búsqueda internacional especificada por el solicitante ISA/	6. ☐ Transmisión de la copia para la búsqueda diferida hasta que se pague la tasa de búsqueda	

Fecha de recepción del ejemplar	
Original por la Oficina Internacional:	
Formulario PCT/RO/101 (última hoja) (Abril 2006)	Véanse las Notas al formulario del netitorio

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
17 April 2008 (17.04.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/044109 A1

(51) International Patent Classification:
C07K 14/785 (2006.01) A61K 38/16 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/IB2007/002841

(22) International Filing Date:
28 September 2007 (28.09.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
06021521.7 13 October 2006 (13.10.2006) 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): **JOHANSSON, Jan** [SE/TT]; Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma (IT). **CURST-EDT, Tore** [SE/TT]; Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma (IT). **ROBERTSON, Bengt** [SE/TT]; Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma (IT).

(74) Agent: **MINOJA, Fabrizio**; 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, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments
- with sequence listing part of description published separately in electronic form and available upon request from the International Bureau



WO 2008/044109 A1

(54) Title: RECONSTITUTED SURFACTANTS HAVING IMPROVED PROPERTIES

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

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES

PCT

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(Artículo 18 y Reglas 43 y 44 del PCT)

Referencia al expediente del solicitante o del mandatario SC 1113 PCT	PARA ACCION ADICIONAL Véase Forma PCT/ISA/220) así como, en donde aplique el inciso 5 posterior	
No. de solicitud internacional PCT/IB2007/002841	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 28/09/2007	(Fecha de Prioridad) (La más cercana) (día/mes/año) 13/10/2006
Solicitante CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.		

Este reporte de búsqueda internacional ha sido preparado por esta Autoridad de la Búsqueda Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 18. Se transmite una copia a la Oficina Internacional.

Este reporte de búsqueda internacional consiste de un total de 6 hojas

☒ También está acompañado de una copia de cada documento de la técnica anterior citado en este reporte.

1. Bases del Reporte

a. Con respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se realizó en las bases de la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otra manera bajo este punto.

☒ La solicitud internacional en el lenguaje en la cual se presentó

☐ una traducción de la solicitud internacional en _____, el cual es el lenguaje de una traducción proporcionada para los propósitos de búsqueda internacional (Reglas 12.3(a) y 23.1(b)).

b. ☐ Este reporte de búsqueda internacional se ha establecido tomando en cuenta la rectificación de un error obvio autorizado por o notificado a esta Autoridad bajo la Regla 91 (Regla 43.6bis(a)).

c. ☒ Con respecto a cualquier secuencia de nucleótido y/o aminoácido descrita en la solicitud internacional, véase, Cuadro No. I

2. ☐ Se encontró que ciertas reivindicaciones no son localizables (ver el Cuadro II).

3. ☐ La unidad de la invención es deficiente (ver el Cuadro III).

4. Con respecto al título,

☒ el texto se aprueba tal como lo presentó el solicitante,

☐ esta Autoridad ha establecido que el texto sea como sigue:

5. Con respecto al resumen,

☒ el texto se aprueba tal como lo presentó el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto, de acuerdo con la Regla 38.2(b), tal como aparece en el Cuadro IV. El solicitante puede, dentro de un mes a partir de la fecha de envío por correo de este reporte de búsqueda internacional, proporcionar comentarios a esta autoridad.

6. Con respecto a los dibujos

a. La figura de los dibujos que se va a publicar con el resumen es la Figura No. _____

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque al solicitante le faltó sugerir una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor la invención.

b. ☒ ninguna de las figuras es para ser publicada con el resumen.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Información sobre los miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.:

PCT/IB2007/002841

CUADRO No. I Secuencias de nucleótido y/o aminoácido (Continuación del punto 1.b de la primera hoja)

1. Con respecto a cualquier secuencia de nucleótido y/o aminoácido descrita en la solicitud internacional y necesariamente a la invención reivindicada, la búsqueda internacional se lleva a cabo en las bases de:

a. tipo de material

- ☒ un listado de secuencia
☐ tablas relacionadas al listado de secuencia

b. formato del material

- ☒ en papel
☒ en forma electrónica

c. tiempo de presentación/proporcionada

- ☒ contenido en la solicitud internacional como se presentó
☐ presentado junto con la solicitud internacional en forma electrónica
☒ proporcionada subsecuentemente por esta Autoridad para el propósito de búsqueda

2. ☒ Además, se proporcionaron en el caso que más de una versión o copia de un listado de secuencia y/o tabla relacionada a esto se ha presentado o proporcionado, las declaraciones requeridas de la información en las copias subsecuentes o adicionales se identifican en la solicitud como se presentó o no va más allá de la solicitud como se presentó, como sea apropiada.

3. Comentarios adicionales

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

No. de Solicitud Internacional
 PCT/IB2007/002841

A. CLASIFICACION DEL ASUNTO RELACIONADO INV C07K14/785 A61P11/00 A61K38/16		
De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o tanto la clasificación nacional como la IPC.		
B. CAMPOS BUSCADOS Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido por los símbolos de clasificación) C07K Documentación buscada diferente de la documentación mínima, al grado que estos documentos se incluyen en los campos buscados.		
Base de datos, electrónica, consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos, donde se puede practicar, términos de búsqueda usados). EPO Interno, BIOSIS, Datos CHEM ABS, Datos WPI		
C. DOCUMENTOS QUE SE CONSIDERAN PERTINENTES		
Categoría*	Citación del documento, con indicación, donde es apropiado, de los pasajes pertinentes	Reivindicaciones Relevantes No.
Y	WO 00/47623 A (CHIESI FARMA SPA [IT]; CURSTEDT TORE [IT]; JOHANSSON JAN [IT]; JOERNVA) 17 Agosto 2000 (2000-08-17) Resumen Página 1, línea 2-4 Página 5, línea 12 – página 7, línea 8 Página 7, línea 27 – página 8, línea 23 Tabla 2	1-21
☒ Documentos adicionales se listan en la continuación del cuadro C. ☒ Los miembros de la familia de patentes se listan en el anexo		
* Categoría especial de los documentos citados: "A" Documento que define el estado general de la técnica, que no se considera que es de pertinencia particular "T" Documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o la fecha de prioridad, y que no provoca conflicto con la solicitud, pero se cita para entender el principio o teoría que trata la invención "E" Documento anterior, pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional "X" Documento de pertinencia particular; la invención reivindicada no se puede considerar nueva o no se puede considerar que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo "L" Documento que puede crear dudas de la reivindicación(es) de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra situación u otra razón especial (como se especifique) "Y" Documento de pertinencia particular; la invención reivindicada no se puede considerar que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más de estos documentos, estas combinaciones son obvias para una persona experta en la técnica "O" Documento que se refiere a una descripción oral, uso, exhibición u otro medio "&" Documento miembro de la familia de patentes "P" Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional, pero después de la fecha de prioridad reivindicada		
Fecha de la actual terminación de la búsqueda internacional 27 Febrero 2008		Fecha de envío del reporte de búsqueda internacional 13/03/2008
Nombre y dirección de envío ISA/US Oficina Europea de Patentes, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 Hv Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Funcionario autorizado Montrone, Marco

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

No. Solicitud Internacional
PCT/IB2007/002841

DOCUMENTOS QUE SE CONSIDERAN PERTINENTES (continuación)		
Categoría*	Citación del documento, con indicación, donde es apropiado, de los pasajes pertinentes	Reivindicaciones Relevantes No.
Y	WARING A J ET AL: "The role of charged amphipathic helices in the structure and function of surfactant protein B" JOURNAL OF PEPTIDE RESEARCH, vol. 66, no. 6, Diciembre 2005 (2005-12), páginas 364-374, XP002470804 ISSN: 1397-002X resumen página 366, columna 1, párrafo 3 - columna 2, párrafo 1 página 367, columna 1, párrafo 3 página 370, columna 2, párrafo 1 - página 372, columna 2, párrafo 2	1-21
Y	EP 1 481 665 A (CHIESI FARMA SPA [IT]) 1 Diciembre 2004 (2004-12-01) resumen página 4, línea 13 - página 5, línea 39 reivindicaciones 15, 18-20	1-21
Y	PALMBLAD ET AL: "BIOPHYSICAL ACTIVITY OF AN ARTIFICIAL SURFACTANT CONTAINING AN ANALOGUE OF SURFACTANT PROTEIN (SP)-C AND NATIVE SP-B" BIOCHEMICAL JOURNAL, PORTLAND PRESS, LONDON, GB, vol. 339, no. 2, 1999, páginas 381-386, XP002139844 ISSN: 0264-6021 resumen página 382, columna 1, párrafo 1; figura 1 página 385; tabla 1 página 386, columna 1, párrafo 3	1-21
P, Y	WALTHER FRANS J ET AL: "Hydrophobic surfactant proteins and their analogues" NEONATOLOGY, KARGER, BASEL, CH, vol. 91, no. 4, 2007, páginas 303-310, XP009096497 ISSN: 1661-7800 resumen página 305, columna 2, párrafo 2 - página 306, columna 2, párrafo 2; tabla 1 página 307, columna 1, párrafo 2; figura 4 página 307, columna 2, párrafo 3 - página 308, columna 2, párrafo 3; tabla 2	1-21

Forma PCT/ISA/210 (Continuación de la segunda hoja) (Abril 2005).

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

No. Solicitud Internacional
 PCT/IB2007/002841

DOCUMENTOS QUE SE CONSIDERAN PERTINENTES (continuación)		
Categoría*	Citación del documento, con indicación, donde es apropiado, de los pasajes pertinentes	Reivindicaciones Relevantes No.
Y	WALTHER F J ET AL: "SURFACTANT PROTEIN B AND C ANALOGUES" MOLECULAR GENETICS AND METABOLISM, ACADEMIC PRESS, SAN DIEGO, CA, US, vol. 71, no. 1/2, 2000, páginas 342-351, XP000971669 ISSN: 1096-7192 resumen página 345, columna 1, párrafo 3 figura 5 página 348, columna 2, párrafo 2 -----	1-21

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Información sobre los miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.:

PCT/IB2007/002841

Documento de la patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembros de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 0047623 A	17-08-2000	AT 280181 T	15-11-2004
		AU 758735 B2	27-03-2003
		AU 3279300 A	29-08-2000
		BG 65196 B1	29-06-2007
		BG 105764 A	29-03-2002
		BR 0009964 A	09-04-2002
		CA 2362507 A1	17-08-2000
		CN 1340060 A	13-03-2002
		CZ 20012876 A3	12-06-2002
		DE 60015082 D1	25-11-2004
		DE 60015082 T2	09-02-2006
		EA 4058 B1	25-12-2003
		EE 200100413 A	16-12-2002
		EP 1151008 A1	07-11-2001
		ES 2228473 T3	16-04-2005
		HK 1042500 A1	03-02-2006
		HU 0200141 A2	29-06-2002
		IT MI990275 A1	14-08-2000
		JP 2002541062 T	03-12-2002
		MA 25381 A1	01-04-2002
		NO 20013888 A	09-08-2001
		NZ 513451 A	30-05-2003
		PL 349785 A1	09-09-2002
		PT 1151008 T	31-01-2005
		SK 11442001 A3	03-12-2001
		TR 200102308 T2	22-04-2002
		UA 72751 C2	15-03-2002
		US 7053044 B1	30-05-2006
		ZA 200106530 A	14-10-2002
EP 1481665 A	01-12-2004	BR PI0411259 A	01-08-2006
		CA 2527419 A1	09-12-2004
		CN 1809338 A	26-07-2006
		WO 2004105726 A1	09-12-2004
		JP 2007500199 T	11-01-2007
		US 2008045449 A1	21-02-2008

Forma PCT/ISA/210 (anexo de familia de patentes) (Abril 2005)

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

De la
AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Para:

véase forma PCT/ISA/220

PCT

OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE
BÚSQUEDA INTERNACIONAL
(Regla 43bis.1 del PCT)

Referencia de archivo del solicitante o mandatario Véase forma PCT/ISA/220		Fecha de envío (día/mes/año)	véase forma PCT/ISA/210 (segunda hoja)
ACCION ADICIONAL		dentro de 2 meses/días de la anterior fecha de envío	
No. de solicitud internacional: PCT/IB2007/002841	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 28.09.2007	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 13.10.2006	
Clasificación de Patente Internacional (IPC) o Clasificación nacional e IPC INV. C07K14/785 A61P11/00 A61K38/16			
Solicitante CHIESI FARMACEUTICI S.P.A			
1. Esta opinión contiene las indicaciones que están relacionadas con los siguientes ítems: ☒ Cuadro No. I Base de la opinión ☐ Cuadro No. II Prioridad ☐ Cuadro No. III Ningún establecimiento del reporte con respecto a la novedad, paso de la invención, o aplicabilidad industrial ☐ Cuadro No. IV Carencia de unidad de la invención ☒ Cuadro No. V Establecimiento razonado bajo la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a la novedad, paso de la invención o aplicabilidad industrial; las citas y explicaciones que soportan tal establecimiento o fundamento. ☒ Cuadro No. VI Ciertos documentos citados ☐ Cuadro No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional ☐ Cuadro No. VIII Ciertas observaciones en la solicitud internacional. 2. CONTINUACIÓN DE LA TRAMITACIÓN Si se hace una petición de examen preliminar internacional, esta opinión se considerará como una opinión escrita de la administración encargada del examen preliminar internacional ("IPEA") salvo en aquellos casos en los que el solicitante elija una Administración distinta a ésta y, la IPEA elegida haya notificado a la Oficina Internacional según lo previsto en la Regla 66.1bis(b) que las opiniones escritas de esta Administración encargada de la búsqueda internacional no serán consideradas como tales. Si esta opinión es, como se indica más arriba, considerada como una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a que presente ante la IPEA una respuesta por escrito junto con modificaciones, en su caso, antes de la expiración del plazo de 3 meses a contar desde la fecha de envío del formulario PCT/ISA/220 o antes de la expiración del plazo de 22 meses a contar desde la fecha de prioridad, aplicándose el plazo que expire más tarde. Para otras opciones, consultar el formulario PCT/ISA/220. 3. Para más detalles, ver las notas del formulario PCT/ISA/220.			
Nombre y dirección de envío de la IPEA/US Oficina Europea de Patente D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 – 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		Fecha de terminación de esta opinión véase forma PCT/ISA/210	Oficial autorizado/Examinador Montrone, Marco Teléfono No. +49 89 2399-8711

I. Bases de esta opinión

1. Con respecto al lenguaje, esta opinión se ha establecido en las bases de:

- ☒ la solicitud internacional en el lenguaje en la cual se presentó
- ☐ una traducción de la solicitud internacional en _____, que es el idioma de una traducción proporcionada a los fines de la búsqueda internacional (según las Reglas 12.3 y 23.1 (b)).

2. ☐ Esta opinión se ha establecido tomando en cuenta la rectificación de un error obvio autorizado por o notificado a esta Autoridad bajo la Regla 91 (Regla 43bis, I(a))

3. En lo que se refiere a **las secuencias de nucleótidos y/o de aminoácidos** divulgadas en la solicitud internacional y necesarias para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido sobre la base de:

a. Tipo de material

- ☒ una lista de secuencias
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias

b. Formato del material

- ☒ por escrito
- ☒ en soporte legible por ordenador

c. Fecha de presentación/entrega

- ☒ contenido en la solicitud internacional tal y como se presentó
- ☐ presentado junto con la solicitud internacional en formato legible por ordenador
- ☒ presentado posteriormente a esta Administración a los fines de la búsqueda

4. ☒ Además, en caso de que se haya presentado más de una versión o copia de una lista de secuencias y/o tabla relacionada con ella, se ha entregado la declaración requerida de que la información contenida en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a la de la solicitud tal y como se presentó o no va más allá de lo presentado inicialmente.

5. Comentarios adicionales:

OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/IB2007/002841

Cuadro V. Declaración razonada bajo la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a la novedad, etapa inventiva o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que soportan la declaración

1. Declaración

Novedad (N) SÍ Reivindicaciones 1-21
NO Reivindicaciones

Actividad inventiva (AI)	SÍ Reivindicaciones	
	NO Reivindicaciones	1-21

Aplicación industrial (AI)	SÍ	Reivindicaciones	1-21
	NO	Reivindicaciones	

2. Citas y explicaciones

Véase hoja separada

Cuadro No. VI Ciertos documentos citados

1. Ciertos documentos publicados (Reglas 43bis.1 y 70.10)

y/o

2. Descripciones no escritas (Reglas 43bis.1 y 70.9)

Véase forma 210

Respuesta al Punto V.

Se hacen referencia a los siguientes documento:

D1: WO 00/47623 A

D2: WARING J ET AL: "The role of charged amphipathic helices in the structure and function of surfactant protein B" JOURNAL OF PEPTIDE RESEARCH, vol. 66, no. 6, Diciembre 2005, páginas 364-374,

D3: EP 1 481 665 A

D4: PALMBLAD ET AL: "BIOPHYSICAL ACTIVITY OF AN ARTIFICIAL SURFACTANT CONTAINING AN ANALOGUE OF SURFACTANT PROTEIN (SP)-C AND NATIVE SP-B" BIOCHEMICAL JOURNAL, vol. 339, no. 2, 1999, páginas 381-386

D5: WALTHER F J ET AL: "SURFACTANT PROTEIN B AND C ANALOGUES" MOLECULAR GENETICS AND METABOLISM, vol. 71, no. 1/2, 2000, páginas 342-351

1. Novedad (Art. 33(2) del PCT)

La reivindicación 1 se refiere a un tensioactivo reconstituido que comprende un portador lípido y una combinación de un análogo de polipéptido de la proteína del tensioactivo nativo SP-C con un análogo de polipéptido de la proteína de tensioactivo nativa SP-B en donde el análogo de polipéptido de la proteína de tensioactivo nativa SP-C es un polipéptido de al menos 20 residuos de aminoácido y no más de 40 residuos de aminoácido que tiene en la secuencia representada por la fórmula general (I):



y en donde el análogo de polipéptido de la proteína de tensioactivo nativa SP-B es un polipéptido de la fórmula general (II):



Tal tensioactivo no se conoce de los documento de la técnica anterior disponible. De esta forma, se puede reconocer la novedad de la materia objeto de la reivindicación 1 (Art. 33(2) del PCT). Lo mismo aplica a la materia objeto de las reivindicaciones 2 a 21 dependientes al respecto.

2. Etapa Inventiva Art. 33(3) del PCT)

2.1 La presente solicitud no cubre el criterio del Artículo 33(1) del PCT, porque la materia objeto de la reivindicación 1 parece no involucrar una etapa inventiva en el sentido del Artículo 33(3) del PCT por las siguientes razones:

2.1.1 El documento D1 y D3, los cuales se consideran representar el estado más relevante de la técnica a la materia objeto de la reivindicación 1, describe análogos de SP-C específicos como se refiere en la reivindicación 1 en un tensioactivo reconstituido que comprende además un portador lípido y un análogo SP-B (véase D1, página 1, líneas 2 a 4, página 5, líneas 12 a página 7, línea 8, página 7, línea 27 a página 8, líneas 23 y tabla 2; D3, véase resumen, página 4, línea 13 a página 5, línea 39 y reivindicaciones 15, 18 a 20).

2.1.2 La materia objeto de la reivindicación independiente 1, difiere de la descripción de D1 y D3 en el análogo SP-B específico.

2.1.3 El problema a ser resuelto por la presente invención puede por lo tanto ser contemplada como la provisión de un tensioactivo reconstituido adicional.

2.1.4 En vista de D2, la solución propuesta en la reivindicación 1 de la presente solicitud no puede ser considerada por involucrar una etapa inventiva (Artículo 33(3) del PCT) por las siguientes razones:

El documento **D2 menciona** el análogo SP-B específico de la reivindicación 1 presente y es comparable en efectos in vitro e in vivo en comparación al péptido SP-B nativo. Las ventajas del análogo D2 se encuentra en el hecho que es más pequeño y por lo tanto más barato en su producción.

2.1.5 Por lo tanto, las características descritas en los documentos D1 y D2 podrían ser combinadas por la persona experta, sin ejercicio de algunas habilidades inventivas para resolver el problema propuesto. La solución propuesta en la reivindicación independiente 1 de este modo, no puede ser considerada inventiva (Artículo 33(3) del PCT). El uso terapéutico específico del tensioactivo y lípidos específicos como se ejemplifica en las

reivindicaciones 12 a 21, se conoce a partir de los documentos D1 y D3. Sin embargo, muchos de los péptidos SP-C específicos de las reivindicaciones 7 a 9 se conocen a partir del documento D3. En consecuencia, la presencia de una etapa inventiva para la materia objeto de las reivindicaciones 1 a 21, no se puede reconocer (Artículo 33(3) del PCT).

Respuesta al Punto V

Documento Neonatology, vol. 91, 2007, pg.: 303-310, podría llegar a ser relevante si la prioridad de la presente solicitud no es válida.

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

(Capítulo II del Tratado de Cooperación en materia de Patentes)

(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

Referencia del expediente del solicitante o del mandatario SCB 1113 PCT	PARA CONTINUAR LA TRAMITACIÓN Véase formulario PCT/IPEA/416	
Solicitud internacional N° PCT/IB2007/002841	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 28.09.2007	Fecha de prioridad (día/mes/año) 13.10.2006
Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o a la vez clasificación nacional y CIP INV. C07K14/785		
Solicitante CHIESI FARMACEUTICI S.p.A.		
1. El presente informe preliminar internacional sobre patentabilidad, se establece por esta Administración encargada del examen preliminar internacional según el Artículo 35 y se transmite al solicitante conforme al Artículo 36. 2. Este INFORME comprende 8 hojas, incluida la presente primera hoja. 3. Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden: a. ☒ (remitido al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de 5 hojas descritas a continuación: ☐ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas y que sirven de base al presente informe, y/o de hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración (véase la Regla 70.16 y la Instrucción Administrativa 607 del PCT). ☒ hojas que reemplazan a otras hojas anteriores, pero que esta Administración considera que contienen modificaciones que se extienden más allá de la divulgación de la invención tal como fue originalmente presentada, según se indica en el punto 4 del Recuadro I y en el Recuadro Suplementario. b. ☐ (remitido únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de soporte(s) electrónico(s)) , que contiene una lista de secuencias y/o tabla(s) relativas(s), solo en formato electrónico, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a listas de secuencias (ver Instrucción Administrativa 802).		
4. El presente informe contiene indicaciones relativas a los puntos siguientes: ☒ Recuadro I Base de este informe ☐ Recuadro II Prioridad ☒ Recuadro III No formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial ☐ Recuadro IV Falta de unidad de invención ☒ Recuadro V Declaración motivada según el Artículo 35.2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración ☒ Recuadro VI Ciertos documentos citados ☐ Recuadro VII Defectos en la solicitud internacional ☐ Recuadro VIII Observaciones relativas a la solicitud internacional		
Fecha de presentación de la solicitud 2008-08-04	Fecha de finalización del presente informe 23.01.2009	
Nombre y dirección postal de la Administración encargada del examen preliminar internacional Oficina Europea de Patentes D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 – 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Funcionario autorizado Montrone, Marco N° de teléfono: +49 89 2399-8711	

Forma PCT/IPEA/409 (primera hoja) (Abril 2005)

Recuadro I. Base de este informe

1. Por lo que respecta al **idioma**, este informe se ha establecido sobre la base:

- ☒ de la solicitud internacional en el idioma en el cual se depositó
- ☐ de una traducción del idioma original al siguiente idioma _____, que es el de una traducción proporcionada a los fines de:
- ☐ búsqueda internacional (según Reglas 12.3.a) y 23.1.b))
- ☐ publicación de la solicitud internacional (según Regla 12.4.a))
- ☐ examen preliminar internacional (según Reglas 55.2 y/o 55.3.a))

2. Por lo que respecta a los **elementos** de la solicitud internacional, esta opinión se ha establecido sobre la base de *(las hojas de reemplazo que hayan sido enviadas a la Oficina Receptora en respuesta a un requerimiento según el Artículo 14 se las denomina en este informe como "inicialmente presentadas" y no se anexan al informe)*:

Descripción, Páginas

1-21 como se presentaron originalmente

Listado de secuencia, Páginas

1-4 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Nos.

1-20 como se presentaron en 05.08.2008 con la carta de 04.08.2008

Dibujos, Hojas

1/2, 2/2 como se presentaron originalmente

☐ una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s) - ver Recuadro Suplementario relativo a listas de secuencias

3. Las modificaciones han ocasionado la anulación de:

- ☐ la descripción, hojas _____
- ☐ las reivindicaciones, Nos. _____
- ☐ los dibujos, hojas/fig. _____
- ☐ la lista de secuencias (precisar): _____
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (precisar): _____

4. ☐ El presente informe ha sido establecido como si no se hubiesen presentado (algunas de) las modificaciones anexadas a este informe y listadas abajo, ya que se ha considerado que iban más allá de la divulgación de la invención tal como fue presentada, como se indica en el Recuadro Suplementario (Regla 70.2.c)).

- ☐ la descripción, hojas _____
- ☐ las reivindicaciones, Nos. _____
- ☐ los dibujos, hojas/fig. _____
- ☐ la lista de secuencias (precisar): _____
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (precisar): _____

5. ☐ Esta opinión se ha establecido tomando en cuenta la rectificación de un error autorizado por o notificado por esta Autoridad bajo la Regla 91 (Regla 70.2 (e)).

Cuadro No. III. Sin establecimiento de opinión con respecto a la novedad, etapa inventiva y la aplicabilidad industrial

La cuestión de si la invención reivindicada parece ser nueva, por involucrar una etapa inventiva (por no ser obvia) o por ser aplicable industrialmente con respecto de:

☐ la aplicación internacional completa

☒ reivindicaciones Nos. 19,20

por que:

☒ dicha solicitud internacional o dichas reivindicaciones Nos. 19, 20 con respecto a IA se refieren al siguiente tema el cual no requiere un examen preliminar internacional (especificar):

Véase hoja separada

☐ La descripción, reivindicaciones o dibujos (se indican elementos particulares) o dichas reivindicaciones Nos. son tan claras que no se puede formar una opinión significativa (especificar):

☐ Las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. no tienen el apoyo adecuado por la descripción que no se puede formar una opinión significativa.

☐ No se ha establecido el reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.

☐ no debe ser formada una opinión significativa con el listado de secuencia; no hacia la solicitud; dentro del tiempo límite preescrito

☐ una lista de secuencias en papel de acuerdo a la norma prevista en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas y dicha lista no estuvo a disposición de la Administración encargada del examen preliminar internacional en forma y manera aceptable para ella.

☐ una lista de secuencias en formato electrónico de acuerdo con la norma prevista en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y dicha lista no estuvo a disposición de la Administración encargada del examen preliminar internacional en forma y manera aceptable para ella

☐ la tasa por presentación tardía de una lista de secuencias en respuesta a un requerimiento según las Reglas 13ter.1.a) o b)

☐ no se pudo formular una opinión significativa sin las tablas relativas a las listas de secuencias; el solicitante no presentó en el plazo establecido dichas tablas en formato electrónico de acuerdo con los requisitos técnicos establecidos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas, y dichas tablas no estuvieron a disposición de la Administración encargada de la búsqueda internacional en forma y manera aceptable para ella.

☐ las tablas relativas a las listas de secuencias de nucleótidos y/o de aminoácidos, si se han presentado únicamente en formato electrónico, no cumplen con los requisitos técnicos previstos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas

☐ Ver Recuadro Suplementario para más detalles

Cuadro No. V Declaración motivada según el Artículo 35.2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

1. Declaración
- Novedad (N)

SÍ Reivindicaciones 1-20

NO Reivindicaciones
- Actividad inventiva (AI)

SÍ Reivindicaciones 1-20

NO Reivindicaciones
- Aplicación industrial (AI)

SÍ Reivindicaciones 1-18

NO Reivindicaciones

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7):

Véase hoja separada

Cuadro No. VI Ciertos documentos citados

1. Ciertos documentos publicados (Regla 70.10)
- y/o
2. Descripción no escrita (Regla 70.9)

Véase hoja separada

Respuesta al Punto III

Las reivindicaciones 19 y 20 se refieren a la materia objeto considerada por esta Autoridad para ser cubiertas por las provisiones de la Regla 67.1(iv) del PCT. Consecuentemente, no se formulará opinión con respecto a la aplicabilidad industrial de la materia objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(I)PCT).3.

Respuesta al Punto V.

Se hacen referencia a los siguientes documento:

D1: WO 00/47623 A

D2: WARING J ET AL: "The role of charged amphipathic helices in the structure and function of surfactant protein B" JOURNAL OF PEPTIDE RESEARCH, vol. 66, no. 6, Diciembre 2005, páginas 364-374,

D3: EP 1 481 665 A

D4: PALMBLAD ET AL: "BIOPHYSICAL ACTIVITY OF AN ARTIFICIAL SURFACTANT CONTAINING AN ANALOGUE OF SURFACTANT PROTEIN (SP)-C AND NATIVE SP-B" BIOCHEMICAL JOURNAL, vol. 339, no. 2, 1999, páginas 381-386

D5: WALTHER F J ET AL: "SURFACTANT PROTEIN B AND C ANALOGUES" MOLECULAR GENETICS AND METABOLISM, vol. 71, no. 1/2, 2000, páginas 342-351

1. Artículo 34(2)b del PCT

Las enmiendas presentadas con la carta fechada el 04.08.2008, introducen la materia objeto la cual se extiende más allá del contenido de la solicitud como se presenta, contrario al Artículo 34(3)(b) del PCT. Las enmiendas relacionadas son la sustitución del término "que consiste" en reivindicaciones originales 13 y 14 por "que comprende", en las presentes reivindicaciones 12 y 13. El solicitante no ha indicado alguna base para dicha enmienda en la solicitud como se presentó originalmente. Parece que, en la página 16, líneas 2 a 8 podría servir como una base para dicha enmienda. Sin embargo, dichos pasajes se refieren así también solamente al término "que consiste". Además, el campo del término "que comprende" como se usa en las presentes reivindicaciones 12 y 13, es abierto en el campo contrario a "que consiste", por lo cual, ampliando el campo de la solicitud como se presentó originalmente, contrario a los requerimientos del Artículo 34(2)(b) del PCT.

1. Novedad (Art. 33(2) del PCT)

La reivindicación 1 se refiere a un tensioactivo reconstituido que comprende un portador lípido y una combinación de un análogo de polipéptido de la proteína del tensioactivo nativo SP-C con un análogo de polipéptido de la proteína de tensioactivo nativa SP-B, en donde el análogo de polipéptido de la proteína de tensioactivo nativa SP-C es un polipéptido de al menos 20 residuos de aminoácido y no más de 40 residuos de aminoácido que tiene en la secuencia representada por la fórmula general (I):



y en donde el análogo de polipéptido de la proteína de tensioactivo nativa SP-B es un polipéptido de la fórmula general (II):



Tal tensioactivo no se conoce de los documento de la técnica anterior disponible. De esta forma, se puede reconocer la novedad de la materia objeto de la reivindicación 1 (Art. 33(2) del PCT). Lo mismo aplica a la materia objeto de las reivindicaciones 2 a 21 dependientes al respecto.

3. Etapa Inventiva Art. 33(3) del PCT)

3.1 Los argumentos proporcionados por el solicitante con su carta de réplica fechada el 04.08.2008, han sido cuidadosamente considerados. La IPEA es capaz de estar de acuerdo con la argumentación del solicitante como se busca posteriormente en su carta de réplica con respecto a la inventividad de la reivindicación 1 sobre el documento D1 y D2 o sobre D3 y D2 (Art. 33(3) del PCT). Las objeciones originadas bajo el punto 2 del documento WO-ISA son por lo tanto retiradas. En consecuencia, la presencia de una etapa inventiva para la materia objeto de las reivindicaciones 1 a 20 se puede reconocer (Artículo 33(3) del PCT).

4. Para la valoración de las presentes reivindicaciones 19 y 20 en la cuestión de si son aplicables industrialmente, no existe un criterio unificado en el PCT. La patentabilidad

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD
(HOJA SEPARADA)**

Solicitud Internacional No.

PCT/IB2007/002841

puede también depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como aplicable industrialmente la materia objeto de las reivindicaciones al uso de un compuesto en tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo, reivindicaciones a un compuesto conocido para primer uso en tratamiento médico y el uso de tal compuesto para la manufactura de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

Respuesta al Punto VI.

Documento Neonatology, vol. 91, 2007, pg.: 303-310, podría llegar a ser relevante si la prioridad de la presente solicitud no es válida.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
17 April 2008 (17.04.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/044109 A1

- (51) International Patent Classification:
C07K 14/785 (2006.01) A61K 38/16 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/IB2007/002841
- (22) International Filing Date:
28 September 2007 (28.09.2007)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
06021521.7 13 October 2006 (13.10.2006) 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): **JOHANSSON, Jan** [SE/IT]; Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma (IT). **CURST-EDT, Tore** [SE/IT]; Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma (IT). **ROBERTSON, Bengt** [SE/IT]; Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma (IT).
- (74) Agent: **MINOJA, Fabrizio**; 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, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments
- with sequence listing part of description published separately in electronic form and available upon request from the International Bureau

(54) Title: RECONSTITUTED SURFACTANTS HAVING IMPROVED PROPERTIES

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

WO 2008/044109 A1

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

BIANCHETTI BRACCO MINOJA S.R.L.
Via Plinio, 63
20129 Milano
ITALIE

**RICEVUTO IL
RECEIVED ON**

26 GEN. 2009

BIANCHETTI-BRACCO-MINOJA s.r.l.

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing

(day/month/year)

23.01.2009

Applicant's or agent's file reference

SCB 1113 PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/IB2007/002841

International filing date (day/month/year)

28.09.2007

Priority date (day/month/year)

13.10.2006

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.

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Papiol Rovira, M

Tel. +49 89 2399-7199



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 1113 PCT	FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA/416																								
International application No. PCT/B2007/002841	International filing date (day/month/year) 28.09.2007	Priority date (day/month/year) 13.10.2006																									
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>7</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>5</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 and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).																											
4. This report contains indications relating to the following items: <table style="width: 100%; border: none;"><tr><td style="width: 10%;">☒</td><td style="width: 10%;">Box No. I</td><td>Basis of the report</td></tr><tr><td>☐</td><td>Box No. II</td><td>Priority</td></tr><tr><td>☒</td><td>Box No. III</td><td>Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</td></tr><tr><td>☐</td><td>Box No. IV</td><td>Lack of unity of invention</td></tr><tr><td>☒</td><td>Box No. V</td><td>Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</td></tr><tr><td>☒</td><td>Box No. VI</td><td>Certain documents cited</td></tr><tr><td>☐</td><td>Box No. VII</td><td>Certain defects in the international application</td></tr><tr><td>☐</td><td>Box No. VIII</td><td>Certain observations on the international application</td></tr></table>				☒	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
☒	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 2008-08-04		Date of completion of this report 23.01.2009																									
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		Authorized officer Montrone, Marco Telephone No. +49 89 2399-8711																									



**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2007/002841

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

1-21 as originally filed

Sequence listings, Pages

1-4 as originally filed

Claims, Numbers

1-20 received on 05.08.2008 with letter of 04.08.2008

Drawings, Sheets

1/2, 2/2 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - 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 they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

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

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/IB2007/002841

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 19,20

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 19,20 with respect to IA relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*).
- ☐ no international search report has been established for the said claims Nos.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
- ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b) and 13ter.2.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/B2007/002841

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>1-20</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-20</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-18</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

see separate sheet

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

International application No.

PCT/IB2007/002841

Re Item III.

Claims 19 and 20 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(I) PCT).3.

Re Item V.

Reference is made to the following documents:

D1 : WO 00/47623 A

D2 : WARING A J ET AL: "The role of charged amphipathic helices in the structure and function of surfactant protein B" JOURNAL OF PEPTIDE RESEARCH, vol. 66, no. 6, December 2005, pages 364-374,

D3 : EP 1 481 665 A

D4 : PALMBLAD ET AL: "BIOPHYSICAL ACTIVITY OF AN ARTIFICIAL SURFACTANT CONTAINING AN ANALOGUE OF SURFACTANT PROTEIN (SP)-C AND NATIVE SP-B" BIOCHEMICAL JOURNAL, vol. 339, no. 2, 1999, pages 381-386

D5 : WALTHER F J ET AL: "SURFACTANT PROTEIN B AND C ANALOGUES" MOLECULAR GENETICS AND METABOLISM, vol. 71, no. 1/2, 2000, pages 342-351

1. Article 34(2)(b) PCT

The amendments filed with the letter dated 04.08.2008 introduce subject-matter which extends beyond the content of the application as filed, contrary to Article 34(2)(b) PCT. The amendments concerned are the substitution of the term "consisting" in original claims 13 and 14 by "comprising" in present claims 12 and 13. Applicant has not indicated any basis for said amendment in the application as originally filed. It appears, that page 16, lines 2 to 8 could serve as a basis for said amendment. However, said

passage refers as well only to the term "consisting". In addition, the scope of the term "comprising" as used in present claims 12 and 13 is open in its scope in contrast to "consisting", thereby enlarging the scope of the application as originally filed, contrary to the requirements of Art. 34(2)(b) PCT.

2. Novelty (Art. 33(2) PCT)

Claim 1 refers to a reconstituted surfactant comprising a lipid carrier and a combination of a polypeptide analogue of the native surfactant protein SP-C with a polypeptide analogue of the native surfactant protein SP-B wherein said polypeptide analogue of the native surfactant protein SP-C is a polypeptide of at least 20 amino acid residues and no more than 40 amino acid residues having the sequence represented by the general formula (I):



and wherein said polypeptide analogue of the native surfactant protein SP-B is a polypeptide of the general formula (II):



Such a surfactant is not known from the available prior art documents. Thus, novelty of the subject-matter of claim 1 can be acknowledged (Art. 33(2) PCT). The same applies to the subject-matter of claims 2 to 20 dependent thereon.

3. Inventive Step (Art. 33(3) PCT)

- 3.1 The arguments provided by applicant with his letter of reply dated 04.08.2008 have been carefully considered. The IPEA is able to agree with the argumentation of the applicant as brought forward in his letter of reply concerning inventiveness of claim 1 over D1 and D2 or over D3 and D2 (Art. 33(3) PCT). The objections raised under item 2 of the WO-

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

International application No.

PCT/IB2007/002841

ISA are therefore withdrawn. In consequence, presence of an inventive step for the subject-matter of claims 1 to 20 can be acknowledged (Article 33(3) PCT).

4. For the assessment of the present claims 19 and 20 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Re Item VI.

Document Neonatology, vol. 91, 2007, pg.: 303-310 might become relevant if the priority of the present application is not valid.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2007/002841

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07K14/785 A61P11/00 A61K38/16

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07K

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

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

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 00/47623 A (CHIESI FARMA SPA [IT]; CURSTEDT TORE [IT]; JOHANSSON JAN [IT]; JOERNVA) 17 August 2000 (2000-08-17) abstract page 1, lines 2-4 page 5, line 12 - page 7, line 8 page 7, line 27 - page 8, line 23 table 2 ----- -/--	1-21

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

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 February 2008

Date of mailing of the international search report

13/03/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Montrone, Marco

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2007/002841

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WARING A J ET AL: "The role of charged amphipathic helices in the structure and function of surfactant protein B" JOURNAL OF PEPTIDE RESEARCH, vol. 66, no. 6, December 2005 (2005-12), pages 364-374, XP002470804 ISSN: 1397-002X abstract page 366, column 1, paragraph 3 - column 2, paragraph 1 page 367, column 1, paragraph 3 page 370, column 2, paragraph 1 - page 372, column 2, paragraph 2	1-21
Y	EP 1 481 665 A (CHIESI FARMA SPA [IT]) 1 December 2004 (2004-12-01) abstract page 4, line 13 - page 5, line 39 claims 15,18-20	1-21
Y	PALMBLAD ET AL: "BIOPHYSICAL ACTIVITY OF AN ARTIFICIAL SURFACTANT CONTAINING AN ANALOGUE OF SURFACTANT PROTEIN (SP)-C AND NATIVE SP-B" BIOCHEMICAL JOURNAL, PORTLAND PRESS, LONDON, GB, vol. 339, no. 2, 1999, pages 381-386, XP002139844 ISSN: 0264-6021 abstract page 382, column 1, paragraph 1; figure 1 page 385; table 1 page 386, column 1, paragraph 3	1-21
P, Y	WALTHER FRANS J ET AL: "Hydrophobic surfactant proteins and their analogues" NEONATOLOGY, KARGER, BASEL, CH, vol. 91, no. 4, 2007, pages 303-310, XP009096497 ISSN: 1661-7800 abstract page 305, column 2, paragraph 2 - page 306; column 2, paragraph 2; table 1 page 307, column 1, paragraph 2; figure 4 page 307, column 2, paragraph 3 - page 308; column 2, paragraph 3; table 2 -/--	1-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2007/002841

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WALTHER F J ET AL: "SURFACTANT PROTEIN B AND C ANALOGUES" MOLECULAR GENETICS AND METABOLISM, ACADEMIC PRESS, SAN DIEGO, CA, US, vol. 71, no. 1/2, 2000, pages 342-351; XP000971669 ISSN: 1096-7192 abstract page 345, column 1, paragraph 3 figure 5 page 348, column 2, paragraph 2 -----	1-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

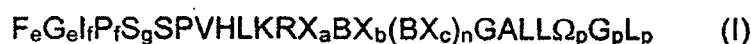
PCT/IB2007/002841

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0047623	A	17-08-2000	AT 280181 T 15-11-2004
			AU 758735 B2 27-03-2003
			AU 3279300 A 29-08-2000
			BG 65196 B1 29-06-2007
			BG 105764 A 29-03-2002
			BR 0009964 A 09-04-2002
			CA 2362507 A1 17-08-2000
			CN 1340060 A 13-03-2002
			CZ 20012876 A3 12-06-2002
			DE 60015082 D1 25-11-2004
			DE 60015082 T2 09-02-2006
			EA 4058 B1 25-12-2003
			EE 200100413 A 16-12-2002
			EP 1151008 A1 07-11-2001
			ES 2228473 T3 16-04-2005
			HK 1042500 A1 03-02-2006
			HU 0200141 A2 29-06-2002
			IT MI990275 A1 14-08-2000
			JP 2002541062 T 03-12-2002
			MA 25381 A1 01-04-2002
			NO 20013888 A 09-08-2001
			NZ 513451 A 30-05-2003
			PL 349785 A1 09-09-2002
			PT 1151008 T 31-01-2005
			SK 11442001 A3 03-12-2001
			TR 200102308 T2 22-04-2002
			UA 72751 C2 15-03-2002
			US 7053044 B1 30-05-2006
			ZA 200106530 A 14-10-2002
EP 1481665	A	01-12-2004	BR PI0411259 A 01-08-2006
			CA 2527419 A1 09-12-2004
			CN 1809338 A 26-07-2006
			WO 2004105726 A1 09-12-2004
			JP 2007500199 T 11-01-2007
			US 2008045449 A1 21-02-2008

CLAIMS

1. A reconstituted surfactant comprising a mixture of phospholipids and a combination of a polypeptide analog of the native surfactant protein SP-C
5 with a polypeptide analog of the native surfactant protein SP-B

wherein said polypeptide analog of the native surfactant protein SP-C is a polypeptide of at least 20 aminoacid residues and no more than 40 aminoacid residues having the sequence represented by the general formula (I)



10 wherein:

X is an amino acid residue independently selected from the group consisting of I, L, and nL;

B is an amino acid residue independently selected from the group consisting of K, W, F, Y, and Orn;

15 S is optionally substituted with acyl groups containing 12-22 carbon atoms, preferably 16 carbon atoms, linked to the side chain via an ester bond;

Ω is an amino acid residue selected from the group consisting of M or its oxidized on the sulfur atom, I, L, and nL;

20 a is an integer having a value comprised from 1 to 8;

b is an integer having a value comprised from 1 to 19;

c is an integer having a value independently selected from 3 to 8;

e, f, g and p are integers having a value of 0 or 1;

N is an integer having a value comprised from 0 to 3;

25 with the condition that the $\text{X}_a\text{BX}_b(\text{BX}_c)_n$ is a sequence having a maximum of 22 aminoacids; and

wherein said polypeptide analog of the native surfactant protein SP-B is a polypeptide of general formula (II):

23



wherein:

- Δ is an amino acid residue selected from the group consisting of W and L;
- 5 Ω is an amino acid residue independently selected from the group consisting of M, I, L, and nL;
- Φ is an amino acid residue selected from the group consisting of R and T; and
- f is an integer having a value of 0 or 1.
- 10 2. The reconstituted surfactant according to claim 1 wherein Φ is R.
3. The reconstituted surfactant according to claim 1 or 2 wherein the analog of the native surfactant protein SP-C and the analog of the native surfactant protein SP-B are present in a fixed combination.
4. The reconstituted surfactant composition according to any one of
- 15 claims 1 to 3 wherein the polypeptide (II) is in the form of disulfide linked molecule with the intramolecular disulfide linkage between the two Cys residues in position 1 and 33 and/or between the two Cys residues in position 4 and 27.
5. The reconstituted surfactant composition according to any one of
- 20 claims 1 to 3 wherein the analog of the native surfactant protein SP-B is represented by the general formula (IIa)



6. The reconstituted surfactant according to claim 5 wherein the analog of the native surfactant protein SP-C is represented by the general formula (Ia)



wherein

X, B and Ω are as defined above;

a is from 1 to 8, preferably from 1 to 3; more preferably 1;

24

b is from 1 to 19, preferably from 5 to 15; more preferably 14; and

f and p are 0 or 1.

7. The reconstituted surfactant composition according to claim 6 wherein the analog of the native surfactant protein SP-C is represented by the

5 general formula (Ib)



wherein:

X, B, Ω , a and b are as defined above; and

p is 0 or 1.

10 8. The reconstituted surfactant composition according to claim 7 wherein the analog of the native surfactant protein SP-C is represented by the general formula (Ic)



wherein:

15 Ω is as defined above; and

p is 0 or 1.

9. The reconstituted surfactant composition according to claim 8 wherein the analog of the native surfactant protein SP-C is selected from the group consisting of:

20 IPSSPVHLKRLKLLLLLLLLLLLLLILGALLMGL (Id)

IPSSPVHLKRLKLLLLLLLLLLLLLILGALLIGL (Ie)

IPSSPVHLKRLKLLLLLLLLLLLLLILGALLLGL (If)

IPSSPVHLKRLKLLLLLLLLLLLLLILGALLnLGL (Ig)

IPSSPVHLKRLKLLLLLLLLLLLLLILGALL (Ih)

25 10. The reconstituted surfactant according to claim 1 wherein the polypeptide analog of the native surfactant protein SP-C is

IPSSPVHLKRLKLLLLLLLLLLLLLILGALLLGL (If),

and the polypeptide analog of the native surfactant protein SP-B is

CWLCRALIKRIQAMIPKGGRMLPQLVCRLVLRCS (IIa)

11. The reconstituted surfactant according to claim 1 wherein the polypeptide analog of the native surfactant protein SP-C is

IPSSPVHLKRLKLLLLLLLLLILLLILGALLLGL (If),

5 and the polypeptide analog of the native surfactant protein SP-B is

CWLCRALIKRIQALIPKGGRLLPQLVCRLVLRCS (IIc)

12. The reconstituted surfactant according to any of the preceding claims wherein the phospholipid mixture comprises of dipalmitoyl phosphatidylcholine (DPPC) and a palmitoyl oleoyl phospholipid selected from palmitoyl oleoyl phosphatidylglycerol (POPG) or a mixture thereof with palmitoyl oleoyl phosphatidylcholine (POPC) in weight ratios ranging from 95:5 to 50:50.

13. The reconstituted surfactant according to claim 12 wherein the phospholipid mixture comprises DPPC and POPG in a weight ratio of 68:31.

15 14. A pharmaceutical composition comprising the reconstituted surfactant according to any one of claims 1 to 13.

15. The pharmaceutical composition according to claim 14 in the form of either a solution, or dispersion, or suspension or dry powder.

20 16. The pharmaceutical composition according to claim 15 in the form of aqueous suspension.

17. The pharmaceutical composition according to claim 16 comprising the reconstituted surfactant in a concentration comprised between 2 and 160 mg/ml.

25 18. The pharmaceutical composition according to claim 17 wherein the concentration of the reconstituted surfactant is comprised between 20 and 80 mg/ml.

19. Use of a reconstituted surfactant according to any one of claims 1 to 13 for the treatment of prophylaxis of respiratory distress syndrome (RDS) in

prematurely born babies or in the treatment or prophylaxis of other diseases related to a surfactant-deficiency or dysfunction.

20. The use according to claim 19 wherein the diseases related to a surfactant-deficiency or dysfunction include RDS in adults (ARDS) meconium
5 aspiration syndrome (MAS), and bronchopulmonary dysplasia (BPD).

SEQUENCE 1113PCT
SEQUENCE LISTING

<110> Chiesi Farmaceutici spa

<120> RECONSTITUTED SURFACTANTS HAVING IMPROVED PROPERTIES

<130> 1113PCT

<160> 9

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial peptide

<220>

<223> Artificial peptide

<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 Met Gly
20 25 30

Leu

<210> 2

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial peptide

<220>

<223> IPSSPVHLKRLKLLLLLLLLLILLLILGALLIGL

<400> 2

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 Ile Gly
20 25 30

Leu

<210> 3

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial peptide

<220>

<223> Artificial peptide

<400> 3

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

REIVINDICACIONES

1. Tensioactivo reconstituido que comprende una mezcla de fosfolípidos y una combinación de un análogo de polipéptido de la proteína tensioactiva nativa SP-C, con un
5 análogo de polipéptido de la proteína tensioactiva nativa SP-B,

caracterizado porque el análogo de polipéptido de la proteína tensioactiva nativa SP-C es un polipéptido de al
10 menos 20 residuos de aminoácido y no más de 40 residuos de aminoácido que tienen la secuencia representada por la fórmula general (I)



15 en donde:

X es un residuo de aminoácido seleccionado independientemente a partir del grupo que consiste de I, L y nL;

B es un residuo de aminoácido seleccionado
20 independientemente a partir del grupo que consiste de K, W, F, Y y Orn;

S es opcionalmente sustituido con grupos acilo que contienen 12-22 átomos de carbono, preferiblemente 16 átomos de carbono, ligados a la cadena lateral vía un enlace éster;

25 Ω es un aminoácido seleccionado a partir del grupo

que consiste de M o su oxidizado sobre el átomo de azufre I, L y nL;

a es un número entero que tiene un valor comprendido desde 1 hasta 8;

5 b es un número entero que tiene un valor comprendido desde 1 hasta 19;

c es un número entero que tiene un valor seleccionado independientemente desde 3 hasta 8;

10 e, f, g y p son números enteros que tienen un valor de 0 o 1;

N es un número entero que tiene un valor comprendido desde 0 hasta 3; y

con la condición de que el $X_aBX_b(BX_c)_n$ es una secuencia que tiene un máximo de 22 aminoácidos, y

15 en donde el análogo de polipéptido de la proteína tensioactiva nativa SP-B, es un polipéptido de la fórmula general (II):



20 en donde:

Δ es un residuo de aminoácido seleccionado independientemente a partir del grupo que consiste de W y L;

Ω es un residuo de aminoácido seleccionado independientemente a partir del grupo que consiste de M, I, L

25 y nL;

Φ es un residuo de aminoácido seleccionado independientemente a partir del grupo que consiste de R y T, preferiblemente R; y

f es un número entero que tiene un valor de 0 u 1.

5 2. Tensioactivo reconstituido de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque Φ es R.

3. Tensioactivo reconstituido de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque el análogo de la proteína tensioactiva nativa SP-C y el análogo de la proteína
10 tensioactiva SP-B, están presentes en una combinación fija.

4. Composición tensioactiva reconstituida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque el polipéptido (II) está en la forma de molécula ligada a disulfuro con el enlace disulfuro
15 intramolecular entre los dos residuos Cys en la posición 1 y 33 y/o entre los dos residuos Cys en la posición 4 y 27.

5. Composición tensioactiva reconstituida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque el análogo de la proteína tensioactiva
20 nativa SP-B, es representado por la fórmula general (IIa).

CWLCRALIKRIQAMIPKGGRMLPQLVCRLVLRCS (IIa)

6. Tensioactivo reconstituido de conformidad con la
25 reivindicación 5, caracterizado porque el análogo de la

proteína tensioactiva nativa SP-C, está representado por la fórmula general (Ia)



5 en donde

X, B y Ω son como se definen anteriormente;

a es desde 1 hasta 8, preferiblemente desde 1 hasta 3; más preferiblemente 1;

10 b es desde 1 hasta 19, preferiblemente 5 hasta 15; más preferiblemente 14; y

f y p son 0 u 1.

7. Composición tensioactiva reconstituida de conformidad con la reivindicación 6, caracterizada porque el análogo de la proteína tensioactiva nativa SP-C, es
15 representado por la fórmula general (Ib)



en donde:

X, B, Ω , a y b, son como se definen anteriormente; y

p es 0 o 1.

20 8. Composición tensioactiva reconstituida de conformidad con la reivindicación 7, caracterizada porque el análogo de la proteína tensioactiva nativa SP-C, es representado por la fórmula general (Ic)



25 en donde:

Ω es como se define anteriormente; y
p es 0 o 1.

9. Composición tensioactiva reconstituida de
conformidad con la reivindicación 8, caracterizada porque el
5 análogo de la proteína tensioactiva nativa SP-C se selecciona
a partir del grupo que consiste de:

- 10
- IPSSPVHLKRLKLLLLLLLLLLLLLILGALLMGL

(Id)
- IPSSPVHLKRLKLLLLLLLLLLLLLILGALLIGL

(Ie)
- IPSSPVHLKRLKLLLLLLLLLLLLLILGALLLGL

(If)
- IPSSPVHLKRLKLLLLLLLLLLLLLILGALLnLGL

(Ig)
- IPSSPVHLKRLKLLLLLLLLLLLLLILGALL

(Ih)

10. Tensioactivo reconstituido de conformidad con la
reivindicación 1, caracterizado porque el análogo de
15 polipéptido de la proteína tensioactiva nativa SP-C es

IPSSPVHLKRLKLLLLLLLLLLLLLILGALLLGL

(If)

y el análogo de polipéptido de la proteína tensioactiva
nativa SP-B es
20

CWLCRALIKRIQAMIPKGGRMLPQLVCRLVLRCS

(IIa)

11. Tensioactivo reconstituido de conformidad con la
reivindicación 1, caracterizado porque el análogo de
polipéptido de la proteína tensioactiva nativa SP-C es

25

IPSSPVHLKRLKLLLLLLLLLLLLLILGALLLGL

(If)

y el análogo de polipéptido de la proteína tensioactiva nativa SP-B es

CWLCRALIKRIQALIPKGGRLLPQLVCRLVLRCS (IIc)

5 12. Tensioactivo reconstituido de conformidad con
cualquiera de las reivindicaciones precedentes,
caracterizado porque la mezcla de fosfolípido comprende
dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC) y un
palmitoiloleoilfosfolípido, seleccionado a partir de
10 palmitoiloleoilfosfatidilglicerol (POPG) una mezcla de los
mismos con palmitoiloleoilfosfatidilcolina (POPC), en
relaciones en peso que varían desde 95:5 hasta 50:50.

13. Tensioactivo reconstituido de conformidad con la
reivindicación 12, caracterizado porque la mezcla de
15 fosfolípido comprende DPPC y POPG en una relación en peso
de 68:31.

14. Composición farmacéutica, caracterizada porque
comprende el tensioactivo reconstituido de conformidad con
cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

20 15. Composición farmacéutica de conformidad con la
reivindicación 14, caracterizada porque está en la forma de
ya sea una solución, o dispersión o suspensión o polvo seco.

16. Composición farmacéutica de conformidad con la
reivindicación 15, caracterizada porque está en la forma de una
25 suspensión acuosa.

17. Composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 16, caracterizada porque comprende el tensioactivo reconstituido en una concentración comprendida entre 2 y 160 mg/ml.

18. Composición farmacéutica de conformidad con la
5 reivindicación 17, caracterizada porque la concentración del tensioactivo reconstituido está comprendida entre 20 y 80 mg/ml.

19. Uso de un tensioactivo reconstituido de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para el tratamiento de profilaxis de síndrome de dificultad respiratoria (RDS) en bebés
10 nacidos prematuramente o en el tratamiento o profilaxis de otras enfermedades relacionadas con una deficiencia de tensioactivo o disfunción.

20. Uso de conformidad con la reivindicación 19, en donde las enfermedades relacionadas con una deficiencia de
15 tensioactivo o disfunción, incluyen RDS en adultos (ARDA), síndrome de aspiración de Meconio en adultos (MAS), y displasia broncopulmonar (BPD).

ANEXOS

INVENTORES

1.)

JOHANSSON, Jan

(Via Palermo, 26/A. I-43100 Parma, Italia);

2.)

CURSTEDT, Tore

(Via Palermo, 26/A I-43100 Parma, Italia);

3.)

ROBERTSON, Bengt

(Via Palermo, 26/A; I-43100 Parma, Italia).



No. 09-036247- -00000-0000

Fecha: 2009-04-08 13:22:49

Dep. 2020 NUECREACION

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 379 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 107

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD [.]

- ◇ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]
- ◇ Descripción de la invención [X]
- ◇ Dibujos de ser estos pertinentes [X]
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas [1]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Sando Balboa

Firma Responsable

Fecha 12/11/09

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5,7y10'
Conmutador: 3 82 0840
Fax: 3505220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

109

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RODRIGUEZ D^a ALEMAN DILIA MARIA
Apoderado(a) y/o Representante de
CHIESI FARMACEUTICI S.P.A

REFERENCIA	Radicación No.	9 36247
	Solicitud internacional	PCT/IB2007/002841
	Fecha inicio fase nacional	13/05/2009
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	Nº 5895

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

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

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

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

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
jfernand

22 MAYO 2009