



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

04-22467

54. TITULO

Formas Polimórficas de Ripaximina,
procesos para su producción y uso de las
mismas en preparaciones

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K31/4164; 31/437

71. SOLICITANTE

Alfa Wassermann S.A.

DOMICILIO

Alanno, Italia

74. APODERADO

Dilia Maria Rodriguez D'Alema

22. BOGOTA, D.C.,

Marzo 11, 2004

P 202099

[Handwritten signature]

7275-
1969



FORMULARIO ÚNICO DE REGISTRO DE SOLICITUD DE PATENTE
2000-3

SOLICITUD DE:	
☒ PATENTE DE INVENCION	☐ PATENTE DE MODELO DE UTILIDAD

2) SOLICITANTE (71)	Nombre: ALFA WASSERMANN S.p.A.	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT: ☐ C.E. ☐ OTRO ☐ NÚMERO _____
	Dirección: Contrada S. Emidio ALANNO, Italy	
	Nacionalidad o Domicilio: Italiana	
	Lugar de constitución: Italia	
Teléfono: _____ Fax: _____		
E. Mail: _____		

3) REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT: ☐ C.E. ☐ OTRO ☐ NÚMERO: 41.654.882 TP: 20824 CSJ
	Dirección: Carrera 11 N°. 93-43 Of. 404 Santafé de Bogotá D.C.	
	Teléfono: 6350835 Fax: 6350824	
	E. Mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co	

4) INVENTOR (ES) (72)	Nombre: 1. VISCOMI Giuseppe C. 2. CAMPANA Manuela 3. BRAGA Dario 4. CONFORTINI Donatella 5. CANNATA Vincenzo 6. SERVERINI DENIS 7. RIGHI Paolo 8. ROSINI Goffredo	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT: ☐ C.E. ☐ OTRO ☐ NÚMERO _____
	Dirección: TODOS LOS ANTERIORES EN: Via Ragazzi del '99 n. 5-BOLOGNA, Italia	
	Nacionalidad o Domicilio: TODOS LOS ANTERIORES: ITALIANOS	

5) Título (54) FORMAS POLIMÓRFICAS DE RIFAXIMINA, PROCESOS PARA SU PRODUCCIÓN Y USO DE LAS MISMAS EN PREPARACIONES

6) Clasificación Internacional (51)

7) PRIORIDAD SI ☒ NO ☐	33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	ITALIA	NOV. 7, 2003	MI2003A002144

8) Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los:

6 Meses ☐ 12 Meses ☐ 18 Meses ☐ Otro ☐

9) Comprobante de pago N° 04- 12,363 de Febrero 16, 2004
04-18,683 de Marzo 8 de 2004

2

SUPERINTENDENCIA Y CANCELACION
Radicacion : 0402246/ 00000000
Fecha (MM/DD) : 2004-03-11 16:16:31
Tramite : 002, PATENTES 0 1 RESOLUCION/ 411 PATENTES
Dependencia: 0020 DIVISION DE MARCAS COMERCIALES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 18,683
FECHA : MARZO 8 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE NUDET Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00176-2	15584542	08/03/2004	6,414,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
TOTAL :			\$ 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

9

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 04022467 00000000 Folio 36
Fecha (MM): 2004-02-11 16:16:01
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PATENTES
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 12,363
FECHA : FEBRERO 16 DE 2004

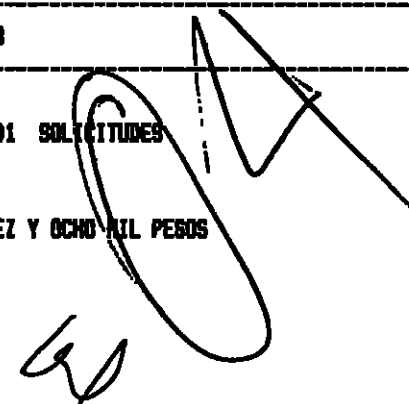
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	vr. PAGO
CLARKE NODET Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	15587194	16/02/2004	1,546,000.

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NI	118,000.00
TOTAL :			118,000.00

SON: CIENTO DIEZ Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

4

10)	ANEXOS
☒	Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
☐	Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación
☒	Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
☐	Certificado de existencia representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
☐	Poderes, si fuera el caso
☐	Copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
☐	Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
☐	Documento de cesión del Inventor al solicitante o a su causante
☒	Descripción de la invención
☒	Una o más reivindicaciones
☐	Dibujos y/o planos
☐	De ser el caso, copia del contrato de acceso
☐	De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
☐	De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
☐	Arte final 12 x 12
11) FIGURA CARACTERÍSTICA:	
12)	
NOMBRE: DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN	
FIRMA 	
C.C. 41.854.882 de Bogotá TP 20824 CSJ	

5

**FORMAS POLIMÓRFICAS DE RIFAXIMINA, PROCESOS PARA SU
PRODUCCIÓN Y USO DE LAS MISMAS EN PREPARACIONES
MEDICINALES**

Antecedentes de la Invención

La rifaximina (INN; véase el Índice Merck [*The Merck Index*], XIII Ed., 8304) es un antibiótico que pertenece a la clase de las rifamicinas, específicamente se trata de una piridoimidazo rifamicina que se describe y reivindica en la Patente de Italia IT 1154655. En la Patente Europea EP 0161534 se describe y reivindica un proceso para su producción a partir de rifamicina O (*The Merck Index*, XIII Ed., 8301).

En ambas patentes se describe la purificación de rifaximina de manera genérica especificando que la cristalización se puede llevar a cabo en solventes o sistemas de solventes adecuados y muestran brevemente en algunos ejemplos que el producto resultante de la reacción puede ser cristalizado a partir de una mezcla 7:3 de alcohol etílico/agua y se puede secar tanto bajo presión atmosférica como bajo vacío. En ninguna de estas patentes se describen las condiciones experimentales de la cristalización y el secado, ni tampoco las características cristalográficas distintivas del producto resultante.

La presencia de diferentes polimorfos era desconocida previamente y por ello las condiciones experimentales descritas en ambas patentes fueron desarrolladas para producir un producto homogéneo con un grado de pureza adecuado desde un punto de vista químico, además de los aspectos cristalográficos del producto propiamente dicho.

Ahora se ha encontrado, inesperadamente, que existen algunas

formas polimórficas cuya formación depende, además del solvente, de las condiciones de tiempo y temperatura a las cuales se llevan a cabo tanto la cristalización como el secado.

Estas formas polimórficas ordenadas se identifican como rifaximina α (figura 1) y rifaximina β (figura 2) sobre la base de sus respectivos difractogramas específicos, en tanto la forma pobremente cristalina con un alto contenido de componentes amorfos se identifica como rifaximina γ (figura 3) en la presente solicitud.

Las formas polimórficas de rifaximina fueron caracterizadas usando difracción de polvo de rayos X.

La identificación y caracterización de estas formas polimórficas y, al mismo tiempo, la definición de las condiciones experimentales para obtenerlas son muy importantes para un compuesto dotado de actividad farmacológica que, como la rifaximina, es comercializado como una preparación medicinal para uso en seres humanos así como en veterinaria. Se sabe que el polimorfismo de un compuesto que se puede utilizar como principio activo en una preparación medicinal puede afectar las propiedades farmacotoxicológicas de la droga. Las diferentes formas polimórficas de un principio activo pueden tener distintas características de biodisponibilidad, solubilidad, estabilidad, color, capacidad de compresión, aptitud de fluencia y maleabilidad con la consiguiente modificación de los perfiles de seguridad toxicológica, eficiencia clínica y eficacia productiva.

El significado de las diferentes formas polimórficas queda confirmado por el hecho que las autoridades que reglamentan la concesión de autorizaciones para la comercialización de drogas requiere la

normalización y el control de los métodos de elaboración de los principios activos de manera tal que permitan obtener resultados homogéneos y coherentes en términos del polimorfismo de los lotes de producción (CPMP/QWP/96, 2003: *Note for Guidance on Chemistry of new Active Substance*; CPMP/ICH/367/96: *Note for guidance specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances*; Fecha de entrada en vigencia: mayo de 2000).

La necesidad de la normalización mencionada precedentemente se ha fortalecido aún más, precisamente en el campo de los antibióticos rifamicina, según Henwood S.Q., de Villiers M.M., Liebenberg W. y Lötter A.P., *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 26 (4), 403-408, (2000), quienes han determinado que los diferentes lotes de producción de rifampicina (INN) elaborados por los distintos proveedores presentan características polimorfas diferentes, y en consecuencia presentan perfiles de disolución diferentes junto con la consecuente alteración de las respectivas propiedades farmacológicas.

Con la aplicación de los procesos de cristalización y secado que se describieron genéricamente en las patentes anteriores IT 1154655 y EP 0161534 se ha encontrado que bajo ciertas condiciones experimentales se obtiene la forma pobremente cristalina de rifaximina en tanto bajo otras condiciones experimentales se obtienen las otras formas cristalinas polimórficas de rifaximina. Más aún, se ha encontrado que algunos parámetros, que no se describieron en las patentes mencionadas precedentemente (por ejemplo las condiciones de conservación y la

humedad relativa del ambiente), tienen un efecto inesperado sobre la forma del polimorfo.

Las formas polimórficas de rifaximina de la presente solicitud de patente no se han observado o propuesto con anterioridad. La creencia general considerada en ese momento era que siempre se iba a obtener un solo producto homogéneo independientemente del método elegido dentro del rango de las condiciones descritas, sin tener en cuenta las condiciones empleadas para la cristalización, el secado y la conservación.

Ahora se ha encontrado que la formación de las formas α , β y γ depende de la presencia de agua en el solvente de cristalización, de la temperatura a la cual se cristaliza el producto y de la cantidad de agua presente en el producto al finalizar la fase de secado.

Se ha sintetizado la forma α , la forma β y la forma γ de rifaximina y constituyen el objeto de la presente invención.

Más aún, se ha encontrado que la presencia de agua en rifaximina en estado sólido es reversible, de modo que la absorción y/o cesión de agua puede tener lugar bajo condiciones ambientales adecuadas. En consecuencia, la rifaximina es susceptible a una transición de una forma a otra, permaneciendo también en el estado sólido, sin necesidad de disolución y recristalización. Por ejemplo, en el caso del polimorfo α , la adición de agua por hidratación hasta alcanzar un contenido mayor que un 4,5% lo convierte en el polimorfo β , el cual, a su vez, por pérdida de agua por secado hasta alcanzar un contenido menor que un 4,5% lo convierte en el polimorfo α .

Estos resultados son de una destacada importancia ya que

determinan las condiciones de la fabricación industrial para algunos pasos que no habían sido consideradas críticas previamente para la determinación del polimorfismo de un producto, como, por ejemplo, el lavado del producto cristalizado o las condiciones de conservación del producto final o las características del contenedor en el cual se guarda el producto.

Las formas α , β y γ mencionadas previamente se pueden utilizar ventajosamente como productos puros y homogéneos en la elaboración de las preparaciones medicinales que contienen rifaximina.

Como ya se indicara previamente, el proceso de elaboración de rifaximina a partir de rifamicina O que se describe y reivindica en la patente EP 0161534 es deficiente desde el punto de vista de la purificación e identificación del producto obtenido. También presenta algunas limitaciones con respecto, por ejemplo, a los tiempos de reacción muy prolongados, de 16 a 72 horas, que son inadecuados para el uso industrial y más aún porque no proporcionan una reducción in situ de la rifaximina oxidada que se puede formar dentro de la mezcla de reacción.

Por ello, un objeto adicional de la presente invención es un proceso mejorado para la elaboración industrial de las formas α , β y γ de rifaximina, reivindicados en la presente como productos y utilizables como principios activos definidos y homogéneos en la elaboración de preparaciones medicinales que contengan dichos principios activos.

Descripción de la Invención

Según se determinó precedentemente, la forma α , la forma β y la forma γ del antibiótico conocido como rifaximina (INN), los procesos para

su producción y el uso de las mismas en la elaboración de preparaciones medicinales para una administración por vía oral o tópica, constituyen los objetos de la presente invención.

Una realización de la presente Invención comprende la reacción de un equivalente molar de rifamicina O con un exceso de 2-amino-4-metilpiridina, preferentemente entre 2,0 y 3,5 equivalentes molares, en una mezcla de solventes conformada por agua y alcohol etílico en relaciones volumétricas que comprenden entre 1:1 y 2:1, por un período de tiempo entre 2 y 8 horas a una temperatura entre 40 °C y 60 °C.

Al final de la reacción, se permite que la masa de reacción alcance temperatura ambiente y se agrega a una solución de ácido ascórbico en una mezcla de agua, alcohol etílico y ácido clorhídrico acuoso concentrado, bajo agitación fuerte, con el fin de reducir la pequeña cantidad de rifaximina oxidada que se formó durante la reacción. Finalmente el pH se lleva a un valor de 2,0 aproximadamente por adición de una solución acuosa concentrada de ácido clorhídrico, con el fin de poder eliminar mejor el exceso de 2-amino-4-metilpiridina utilizado en la reacción. La suspensión se filtra y el sólido obtenido se lava con la misma mezcla de solventes de agua/alcohol etílico que se utilizó en la reacción. Dicho producto semiterminado se denomina "rifaximina cruda".

La rifaximina cruda puede ser sometida directamente al paso siguiente de purificación. Como alternativa, si se debe conservar el producto semiterminado por un tiempo prolongado, es posible secar la rifaximina cruda bajo vacío a una temperatura menor que 65 °C por un período de tiempo entre 6 y 24 horas, y dicho producto semiterminado se

denomina "rifaximina cruda seca".

La rifaximina cruda y/o rifaximina cruda seca obtenida es purificada por disolución de la misma en alcohol etílico a una temperatura entre 45 °C y 65 °C y por cristalización de la misma por adición de agua, preferentemente en cantidades en peso entre 15% y 70% con respecto a la cantidad en peso del alcohol etílico utilizado para la disolución, y manteniendo la suspensión obtenida a una temperatura entre 50 °C y 0 °C bajo agitación durante un periodo de tiempo entre 4 y 36 horas.

Se filtra la suspensión y el sólido obtenido se lava con agua y se seca bajo vacío o bajo condiciones de presión normal, con o sin un agente de secado, a una temperatura entre temperatura ambiente y 105 °C por un periodo de tiempo entre 2 y 72 horas.

La obtención de las formas α , β y γ depende de las condiciones seleccionadas para la cristalización. En particular, se ha podido comprobar que es crítica la composición de la mezcla de solventes a partir de la cual se realiza la cristalización, la temperatura a la cual se mantiene la mezcla de reacción después de la cristalización y el periodo de tiempo a la cual se mantiene dicha temperatura.

Más precisamente, se obtiene rifaximina γ cuando la solución se lleva a una temperatura entre 28 °C y 32 °C para comenzar la precipitación y luego se enfría aún más la suspensión obtenida hasta 0 °C y se mantiene a esta temperatura por un periodo de tiempo entre 6 y 24 horas.

La suspensión se filtra, el sólido se lava con agua desmineralizada y se seca hasta alcanzar un contenido de agua entre 1,0% y 2,0%.

Las rifaximinas α y β se obtienen cuando la temperatura se lleva

primer a un valor entre 28 °C y 32 °C para comenzar la cristalización, a continuación la suspensión se lleva a una temperatura entre 40 °C y 50 °C y se mantiene en este valor por un período de tiempo entre 6 y 24 horas, luego se enfría rápidamente la suspensión hasta 0 °C, sobre un período de tiempo entre 15 minutos y una hora, se filtra, el sólido se lava con agua y después se seca.

El paso de secado constituye una parte importante en la obtención de las formas polimórficas α y β de la rifaximina y debe ser comprobado utilizando para ello un método adecuado para determinar el contenido de agua, tal como por ejemplo el método de Karl Fisher, con el fin de verificar la cantidad de agua remanente presente en el producto después del secado.

La producción de rifaximina α o de rifaximina β durante el secado depende de la cantidad de agua remanente al final, mayor o menor que un 4,5%, y no de las condiciones experimentales de presión y temperatura a las cuales se alcanza este límite crítico de porcentaje de agua. De hecho, las dos formas polimórficas, con mayor o menor contenido de agua, se pueden obtener por secado bajo vacío o a presión atmosférica, a temperatura ambiente o a temperaturas altas, en presencia o ausencia de agentes de secado, siempre que el secado se haya realizado por el tiempo necesario para alcanzar el porcentaje de agua característico para cada forma polimorfa.

La forma polimorfa β se obtiene cuando el secado del producto, cristalizado y lavado con agua, se detiene a valores de agua mayores que un 4,5%, según mediciones con el método de Karl Fisher, preferentemente

entre 5,0% y 6,0%. La forma polimorfa α se obtiene continuando con el secado hasta alcanzar valores inferiores al 4,5%, preferentemente entre 2,0% y 3,0%. Tanto la forma γ como las formas α y β de rifaximina son higroscópicas, es decir que absorben agua de manera reversible en presencia de condiciones adecuadas de presión y humedad ambiental y son susceptibles de transformación de una forma en la otra.

La forma polimorfa α , conservada en un ambiente con una humedad relativa mayor que un 50% por un período de tiempo entre 12 y 48 horas, se convierte en la forma polimorfa β , que a su vez, por secado hasta alcanzar una cantidad de agua inferior al 4,5%, preferentemente entre un 2,0% y 3,0%, se convierte en la forma polimorfa α .

Otro tipo de transición tiene lugar entre la forma γ y las formas α y β . Dicha transición se produce según las temperaturas que se mantuvieron durante la precipitación de rifaximina.

En particular, la forma γ se convierte en las formas α o β manteniendo una suspensión de la forma γ de rifaximina en una mezcla de solventes de alcohol etílico/agua 7:3 (V/V) a una temperatura entre 38 °C y 50 °C con agitación fuerte por un período de tiempo prolongado, preferentemente entre 6 y 36 horas.

La filtración y el lavado con agua desmineralizada, luego un secado hasta alcanzar un contenido de agua mayor que un 4,5%, preferentemente entre 5,0% y 6,0%, dan como resultado la forma polimorfa β , en tanto si se continúa con el secado hasta alcanzar un contenido de agua menor que un 4,5%, preferentemente entre 2,0% y 3,0%, se obtiene la forma α .

Las rifaximinas α y β se pueden convertir en rifaximina γ por

disolución de las mismas en alcohol etílico y posterior tratamiento de la solución resultante como se describió precedentemente para la preparación de la forma γ .

Estas transiciones de una forma en otra son muy importantes en el ámbito de la presente invención, porque pueden constituir un método de elaboración alternativo para obtener la forma deseada para la producción de las preparaciones medicinales. Por ello es que el proceso que permite la conversión de rifaximina γ en rifaximina α o β de una manera aceptable a nivel industrial, el proceso que permite la conversión de rifaximina α o β en rifaximina γ de una manera aceptable a nivel industrial, el proceso que permite la conversión de rifaximina α en rifaximina β de una manera aceptable a nivel industrial o rifaximina β en rifaximina α , constituyen partes importantes de la presente invención.

El proceso referido a la transformación de rifaximina γ en rifaximina α o rifaximina β comprende la suspensión de rifaximina γ en una mezcla de solventes de alcohol etílico/agua en una relación volumétrica de 7:3, el calentamiento de la suspensión hasta alcanzar una temperatura entre 38 °C y 50 °C y manteniéndola a esta temperatura bajo agitación fuerte por un período de tiempo entre 6 y 36 horas. Después se filtra la suspensión, el sólido se lava con agua y se seca dando como resultado la forma polimorfa β cuando dicho secado se lleva a cabo hasta alcanzar un porcentaje de agua entre 5,0% y 6,0% medido con el método de Karl Fisher y dando como resultado la forma polimorfa α cuando se continúa con dicho secado hasta alcanzar un porcentaje de agua entre 2,0% y 3,0%.

El proceso para obtener la forma γ a partir de rifaximina α o β

comprende la disolución de la forma α o β en alcohol etílico con agitación, a una temperatura entre 50 °C y 60 °C, la adición de agua desmineralizada hasta alcanzar una relación volumétrica de alcohol etílico/agua de 7:3, el enfriamiento de la solución bajo agitación fuerte hasta 30 °C, enfriamiento del precipitado abundante hasta 0 °C y mantenimiento de la suspensión bajo agitación a 0 °C por un período de tiempo entre 6 y 24 horas. Luego se filtra la suspensión, el sólido se lava con agua y se seca hasta alcanzar un porcentaje de agua menor que un 2,0%, con lo cual se obtiene rifaximina γ .

El proceso referido a la transformación de la forma α en la forma β consiste en mantener la rifaximina α , en la forma de un polvo, en un entorno ambiental con un grado de humedad relativa mayor que un 50% por el período de tiempo necesario, en general entre 12 y 48 horas, con el fin de alcanzar un contenido de agua en el polvo mayor que un 4,5%.

El proceso referido a la transformación de la forma β en la forma α consiste en someter el polvo de rifaximina β a un proceso de secado bajo vacío o bajo condiciones de presión normal, con o sin un agente de secado, a una temperatura entre temperatura ambiente y 105 °C, por un período de tiempo entre 2 y 72 horas, con el fin de alcanzar un contenido de agua en el polvo menor que 4,5%, preferentemente entre 2,0% y 3,0%.

A partir de la descripción anterior, queda aclarado que durante la fase de conservación del producto se debe tener especial cuidado para que las condiciones ambientales no cambien el contenido de agua del producto. Esto se puede lograr conservando el producto en ambientes de humedad controlada o en contenedores cerrados que no permiten un intercambio

significativo de agua con el entorno ambiental externo.

El polimorfo denominado rifaximina α está caracterizado por un contenido de agua menor que 4,5%, preferentemente entre 2,0% y 3,0% y por un difractograma de polvo por rayos X (se muestra en la figura 1) que presenta picos en los valores de ángulos de difracción 2θ de 6,6°; 7,4°; 7,9°; 8,8°; 10,5°; 11,1°; 11,8°; 12,9°; 17,6°; 18,5°; 19,7°; 21,0°; 21,4°; 22,1°. El polimorfo denominado rifaximina β está caracterizado por un contenido de agua mayor que 4,5%, preferentemente entre 5,0% y 6,0%, y por un difractograma de polvo por rayos X (se muestra en la figura 2) que presenta picos en los valores de ángulos de difracción de 2θ de 5,4°; 6,4°; 7,0°; 7,8°; 9,0°; 10,4°; 13,1°; 14,4°; 17,1°; 17,9°; 18,3°; 20,9°.

El polimorfo denominado rifaximina γ está caracterizado por un difractograma de polvo por rayos X mucho más pobre debido a la pobre cristalinidad; los picos significativos se observan en los valores de ángulos de difracción de 2θ de 5,0°; 7,1°; 8,4°, tal como se muestra en la figura 3.

Los difractogramas se llevaron a cabo con el instrumento Philips X'Pert equipado con geometría Bragg-Brentano y bajo las siguientes condiciones de trabajo:

Tubo de rayos X: Cobre

Radiación utilizada: K (α_1), K (α_2)

Tensión y corriente del generador: 40 KV, 40 mA

Monocromador: Grafito

Tamaño del paso: 0,02

Tiempo por paso: 1,25 segundos

Valor angular 2θ inicial y final: 3,0°+30,0°

La evaluación del contenido de agua presente en las muestras analizadas siempre se llevó a cabo utilizando el método de Karl Fisher.

Las formas α , β y γ se pueden emplear ventajosamente en la producción de preparaciones medicinales con actividad antibiótica, que contienen rifaximina, para su uso por vía oral y tópica. La dosificación comprende generalmente entre 10 mg y 10 g, preferentemente entre 20 mg y 5 g por día por adulto. Si las rifaximinas α , β o γ se combinan con otros antibióticos conocidos, tal como eritromicina, fluoroquinolonas, vancomicina, tetraciclinas, trimetoprim, ácido fusídico, isoniazid, fosfomicina, clofazmin, dapsona o aminósido, es posible ajustar apropiadamente la dosificación de rifaximina.

Las preparaciones medicinales para uso por vía oral contienen rifaximina α o β o γ junto con excipientes comunes tal como agentes de dilución como por ejemplo manitol, lactosa y sorbitol; agentes aglutinantes como por ejemplo almidones, gelatinas, azúcares, derivados de celulosa, gomas naturales y polivinilpirrolidona; agentes lubricantes como por ejemplo talco, estearatos, aceites vegetales hidrogenados, polietilenglicol y dióxido de siliconas coloidal; agentes desintegrantes como por ejemplo almidones, celulosas, alginatos, gomas y polímeros reticulados; agentes colorantes, saborizantes y edulcorantes.

Se pueden utilizar todas las preparaciones sólidas que se pueden administrar por vía oral en el ámbito de la presente invención, por ejemplo tabletas recubiertas y no recubiertas, cápsulas de gelatina blanda y dura, píldoras recubiertas con azúcares, grageas, obleas, pelets y polvos en paquetes sellados.

Las preparaciones medicinales para uso tópico contienen rifaximina α o β o γ junto con excipientes comunes, tal como vaselina blanca, cera blanca, lanolina y derivados de las mismas, alcohol estearílico, propilenglicol, laurilsulfato de sodio, éteres de alcoholes de polioxietileno grasos, ésteres de ácidos de polioxietileno grasos, monoestearato de sorbitano, monoestearato de glicerilo, monoestearato de propilenglicol, polietilenglicoles, metilcelulosa, hidroximetilpropilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, aluminio coloidal y silicato de magnesio, alginato de sodio.

Se puede utilizar todo tipo de preparaciones tópicas en el ámbito de la presente invención, por ejemplo ungüentos, pomadas, cremas, geles y lociones.

La invención se ilustra de aquí en adelante con algunos ejemplos que no pretenden limitar la invención. Los resultados muestran que las formas α , β y γ se pueden obtener por manipulación de las condiciones de cristalización y secado mencionados precedentemente.

Ejemplo 1

Preparación de rifaximina cruda y de rifaximina cruda seca

En un balón de tres bocas equipado con agitador mecánico, termómetro y condensador de reflujo, se cargaron sucesivamente 120 ml de agua desmineralizada, 96 ml de alcohol etílico, 63,5 g de rifamicina O y 27,2 g de 2-amino-4-metilpiridina a temperatura ambiente. Una vez cargada, la masa se calentó a 47 ± 3 °C, manteniéndola bajo agitación a esta temperatura durante 5 horas, luego se enfrió hasta 20 ± 3 °C y, sobre un período de 30 minutos, se agregó una mezcla, preparada por separado,

de 9 ml de agua desmineralizada, 12,6 ml de alcohol etílico, 1,68 g de ácido ascórbico y 9,28 g de ácido clorhídrico acuoso concentrado. Al finalizar la adición, la masa se mantuvo bajo agitación durante 30 minutos a una temperatura interna de 20 ± 3 °C y luego, a la misma temperatura, se agregó por gotas 7,72 g de ácido clorhídrico concentrado hasta alcanzar un valor de pH igual a 2,0.

Una vez finalizada la adición, la masa se mantuvo bajo agitación, siempre a una temperatura interna igual a 20 °C, durante 30 minutos, luego se filtró el precipitado y se lavó con una mezcla constituida de 32 ml de agua desmineralizada y de 25 ml de alcohol etílico. La "rifaximina cruda" (89,2 g) así obtenida, se secó bajo vacío a temperatura ambiente durante 12 horas, después de lo cual se obtuvieron 64,4 g de "rifaximina cruda seca" que presenta un contenido de agua igual a 5,6% y un difractograma correspondiente a la forma polimorfa β . El secado adicional del producto bajo vacío hasta lograr un peso constante permite obtener 62,2 g de rifaximina cruda seca con un contenido de agua igual a 2,2%, cuyo difractograma corresponde a la forma polimorfa α .

El producto es higroscópico y la forma polimorfa obtenida es reversible: la forma polimorfa α absorbe agua de la humedad atmosférica hasta alcanzar, dependiendo de la humedad relativa y del tiempo de exposición, un contenido de agua mayor que 4,5% y convertirse en la forma polimorfa β que, a su vez, por secado pierde parte del agua convirtiéndose en la forma polimorfa α con un contenido de agua entre 2,0% y 3,0%.

Ejemplo 2

Preparación de rifaximina γ

Se cargaron 163 ml de alcohol etílico y 62,2 g de rifaximina cruda seca a temperatura ambiente en un balón de tres bocas equipado con agitador mecánico, termómetro y condensador de reflujo. La suspensión se calentó a $57 \pm 3^\circ\text{C}$ bajo agitación hasta lograr la disolución completa del sólido y a esta temperatura se agregaron 70 ml de agua desmineralizada sobre un período de 30 minutos. Una vez finalizada la adición, la temperatura se llevó a 30°C sobre 40 minutos y se mantuvo en este valor hasta lograr cristalización abundante, luego la temperatura se disminuyó aún más hasta 0°C durante 2 horas y se mantuvo en este por 6 horas. Luego se filtró la suspensión y el sólido se lavó con 180 g de agua desmineralizada.

Después de secar bajo vacío a temperatura ambiente hasta alcanzar peso constante, se obtuvieron 52,7 g de rifaximina γ pura con un contenido de agua igual a 1,5%.

La forma γ se caracterizó por un difractograma de polvo por rayos X que presentaba picos en los ángulos de difracción 2θ de $5,0^\circ$; $7,1^\circ$; $8,4^\circ$.

Ejemplo 3

Preparación de rifaximina α

Se cargaron 62,2 gramos de rifaximina cruda seca y 163 ml de alcohol etílico a temperatura ambiente en un balón de tres bocas equipado con agitador mecánico, termómetro y condensador de reflujo. La suspensión se calentó a $57 \pm 3^\circ\text{C}$ hasta lograr una disolución completa del sólido y luego se agregaron 70 ml de agua desmineralizada a esta temperatura durante 30 minutos. Una vez finalizada la adición, la

temperatura se llevó a 30 °C sobre un período de 40 minutos y se mantuvo en este valor hasta lograr una cristalización abundante. Después se llevó la temperatura de la suspensión a 40 °C aproximadamente y se mantuvo en este valor durante 20 horas bajo agitación; luego la temperatura se llevó a 0 °C durante 30 minutos y la suspensión se filtró de inmediato. El sólido se lavó con 180 ml de agua desmineralizada y se secó bajo vacío a temperatura ambiente hasta alcanzar peso constante, obteniéndose 51,9 g de la forma α de rifaximina con un contenido de agua igual a 2,5% y un difractograma de polvo por rayos X que presenta picos en valores de ángulos 2θ de 6,6°; 7,4°; 7,9°; 8,8°; 10,5°; 11,1°; 11,8°; 12,9°; 17,6°; 18,5°; 19,7°; 21,0°; 21,4°; 22,1°.

Ejemplo 4

Preparación de rifaximina α

Se cargaron 89,2 gramos de rifaximina cruda y 170 ml de alcohol etílico a temperatura ambiente en un balón de tres bocas equipado con agitador mecánico, termómetro y condensador de reflujo, luego se calentó la suspensión a 57 ± 3 °C hasta lograr la disolución completa del sólido. La temperatura se llevó a 50 °C y luego se agregaron 51,7 ml de agua desmineralizada a esta temperatura durante 30 minutos. Una vez finalizada la adición, la temperatura se llevó a 30 °C por una hora y la suspensión se mantuvo durante 30 minutos a esta temperatura con lo cual se obtuvo una cristalización abundante. La temperatura de la suspensión se llevó a 40 °C y se mantuvo en este valor durante 20 horas bajo agitación y luego se disminuyó aún más a 0 °C durante 30 minutos después de lo cual la suspensión se filtró de inmediato. El sólido se lavó con 240 ml de agua

desmineralizada y se secó bajo vacío a 65 °C hasta alcanzar peso constante, obteniéndose 46,7 g de rifaximina α con un contenido de agua igual a 2,5%.

Ejemplo 5

Preparación de rifaximina α

Se repitió el procedimiento del ejemplo 3 pero incrementando la temperatura a 50 °C, en la cual se mantuvo la suspensión y disminuyendo el tiempo por el cual la suspensión se mantuvo a esta temperatura a 7 horas. El producto obtenido es igual al del ejemplo 3.

Ejemplo 6

Preparación de rifaximina β

La cristalización de la rifaximina cruda seca se llevó a cabo de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 3. El secado bajo vacío a temperatura ambiente se comprobó utilizando el método de Karl Fisher y se detuvo cuando el contenido de agua alcanzó un 5,0%: se obtuvieron 52,6 g de rifaximina β caracterizados con un difractograma de polvo por rayos X que presentaba picos en valores de ángulos 2θ de 5,4°; 6,4°; 7,0°; 7,8°; 9,0°; 10,4°; 13,1°; 14,4°; 17,1°; 17,9°; 18,3°; 20,9°.

Ejemplo 7

Preparación de rifaximina α a partir de rifaximina γ

Se suspendieron 5 gramos de rifaximina γ en una mezcla que consistía de 13 ml de alcohol etílico y 5,6 ml de agua y la suspensión se calentó a 40 °C durante 24 horas bajo agitación en un balón de 50 ml equipado con condensador, termómetro y agitador mecánico. Luego se filtró la suspensión y el sólido se lavó con agua y a continuación se secó

bajo vacío a temperatura ambiente hasta alcanzar peso constante. Se obtuvieron 4 gramos de rifaximina que presentaba un difractograma de polvo por rayos X correspondiente al de la forma polimorfa α y un contenido de agua igual a 2,6%.

Ejemplo 8

Preparación de rifaximina γ a partir de rifaximina α

Se cargaron 15 gramos de la forma α de rifaximina y 52,4 ml de alcohol etílico en un ml balón de tres bocas de 250 ml equipado con condensador de reflujo, termómetro y agitador mecánico; la suspensión se calentó bajo agitación a una temperatura de 50 °C hasta lograr la disolución completa del sólido.

A la solución límpida se le agregaron 22,5 ml de agua durante 30 minutos bajo agitación, se enfrió a 30 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 30 minutos. La suspensión formada se enfrió a 0 °C bajo agitación fuerte y se mantuvo a esta temperatura durante 6 horas. Después de este lapso se separó una parte de la suspensión, se filtró, se lavó con agua desmineralizada y se secó bajo vacío a 30 °C hasta alcanzar peso constante.

El producto así obtenido, 3,7 g, presenta un difractograma coherente con el de la forma γ y un contenido de agua igual a 1,7%.

La parte restante de la suspensión se mantuvo a 0 °C durante otras 18 horas bajo agitación fuerte y luego se filtró, se lavó con agua desmineralizada y se secó a 30 °C bajo vacío hasta alcanzar peso constante. Se obtuvieron 9 gramos de producto que presentaba un difractograma coherente con el de la forma γ y un contenido de agua igual

a 1,6%.

Ejemplo 9

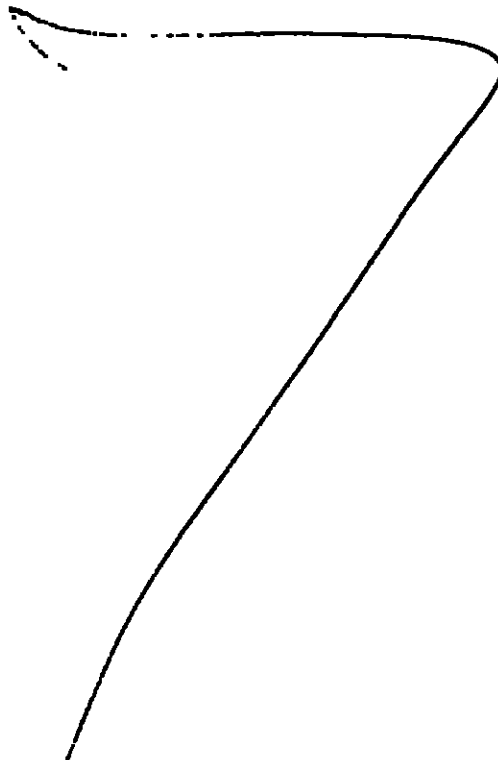
Preparación de rifaximina α a partir de rifaximina β

Se secaron 5 gramos de rifaximina β que presentaba un contenido de agua igual a 5,0% bajo vacío a +30 °C durante 8 horas después de lo cual se obtuvieron 4,85 g de rifaximina α con un contenido de agua igual a 2,3%.

Ejemplo 10

Preparación de rifaximina β a partir de rifaximina α

Se mantuvieron 5 gramos de rifaximina α que presenta un contenido de agua igual a 2,5% durante 40 horas en una atmósfera que contiene una humedad relativa igual al 56% obtenida con una solución acuosa saturada de nitrato de calcio tetrahidrato. Se obtuvieron 5,17 gramos de rifaximina β con un contenido de agua igual al 5,9% después de este lapso.



REIVINDICACIONES:

1. Una rifaximina α purificada, un polimorfo del antibiótico rifaximina, CARACTERIZADA PORQUE dicha rifaximina α presenta un contenido de agua menor que un 4,5% y produce un difractograma de polvo por rayos X que presenta picos en valores de ángulos de difracción 2θ de 6,6°; 7,4°; 7,9°; 8,8°; 10,5°; 11,1°; 11,8°; 12,9°; 17,6°; 18,5°; 19,7°; 21,0°; 21,4°; 22,1°.
2. La rifaximina α acorde con la cláusula 1, CARACTERIZADA PORQUE dicho contenido de agua comprende entre 2,0% y 3,0%.
3. Una rifaximina β purificada, un polimorfo del antibiótico rifaximina, CARACTERIZADA PORQUE dicha rifaximina β presenta un contenido de agua mayor que un 4,5% y produce un difractograma de polvo por rayos X que presenta picos en valores de ángulos de difracción 2θ de 5,4°; 6,4°; 7,0°; 7,8°; 9,0°; 10,4°; 13,1°; 14,4°; 17,1°; 17,9°; 18,3°; 20,9°.
4. La rifaximina β acorde con la cláusula 3, CARACTERIZADA PORQUE dicho contenido de agua comprende entre 5,0% y 6,0%.
5. Una rifaximina γ purificada, un polimorfo del antibiótico rifaximina, CARACTERIZADA PORQUE dicha rifaximina γ presenta un contenido de agua entre 1,0% y 2,0% y produce un difractograma de polvo por rayos X que presenta un perfil fundamentalmente amorfo y pocos picos significativos en valores de ángulos de difracción 2θ de 5,0°; 7,1°; 8,4°.
6. Un proceso para la producción de las rifaximinas α , β y γ , CARACTERIZADO PORQUE comprende:

hacer reaccionar un equivalente molar de rifamicina O con un exceso de 2-amino-4-metilpiridina en una mezcla de solventes compuesta de agua

y alcohol etílico en una relación volumétrica que comprende entre 1:1 y 2:1, por un período de tiempo entre 2 y 8 horas, a una temperatura entre 40 °C y 60 °C,

tratar la masa de reacción a temperatura ambiente con una solución de ácido ascórbico en una mezcla de agua, alcohol etílico y ácido clorhídrico acuoso concentrado,

ajustar el pH de la masa de reacción en pH 2,0 con una solución acuosa concentrada de ácido clorhídrico,

filtrar la suspensión,

lavar todo sólido resultante con la mezcla de solventes de agua/alcohol etílico para obtener una rifaximina cruda,

purificar la rifaximina cruda por disolución de la misma en alcohol etílico a una temperatura que comprende entre 45 °C y 65 °C,

hacer precipitar la rifaximina cruda por adición de agua y por disminución de la temperatura de la suspensión a un valor entre 0 °C y 50 °C bajo agitación por un período de tiempo entre 4 y 36 horas,

filtrar la suspensión,

lavar el sólido resultante con agua, y

secarlo bajo vacío o bajo condiciones de presión normal, con o sin un agente de secado, a una temperatura entre temperatura ambiente y 105 °C, por un período de tiempo entre 2 y 72 horas.

7. El proceso acorde con la cláusula 6, CARACTERIZADO PORQUE dicha 2-amino-4-metilpiridina comprende entre 2,0 y 3,5 equivalentes molares.

8. El proceso acorde con la cláusula 6, CARACTERIZADO PORQUE

dicha agua que se agregó para hacer precipitar la rifaximina cruda presenta una relación ponderal entre un 15% y 70% con respecto a la relación ponderal de alcohol etílico utilizada para la disolución.

9. El proceso acorde con la cláusula 6 para la producción de rifaximina α , CARACTERIZADO PORQUE

después de la adición de agua a la rifaximina cruda, la temperatura se disminuye a un valor entre 28 °C y 32 °C con el fin de iniciar la cristalización,

se agita la suspensión resultante a una temperatura que comprende entre 40 °C y 50 °C por un período de tiempo entre 6 y 24 horas,

se enfría la suspensión a 0 °C por un período de tiempo entre 15 minutos y una hora,

se filtra la suspensión, se lava el sólido resultante con agua y

se seca el sólido lavado hasta alcanzar un contenido de agua menor que un 4,5%.

10. El proceso acorde con la cláusula 9, CARACTERIZADO PORQUE dicho contenido de agua comprende entre 2,0% y 3,0%.

11. El proceso acorde con la cláusula 6 para la producción de rifaximina β , CARACTERIZADO PORQUE

después de la adición de agua a la rifaximina cruda, la temperatura se disminuye a un valor entre 28 °C y 32 °C con el fin de iniciar la cristalización,

se agita la suspensión resultante a una temperatura que comprende entre 40 °C y 50 °C por un período de tiempo entre 6 y 24 horas,

se enfría la suspensión a 0 °C por un período de tiempo entre 15

minutos y una hora,

se filtra la suspensión, se lava el sólido resultante con agua y

se seca el sólido lavado hasta alcanzar un contenido de agua mayor que un 4,5%.

12. El proceso acorde con la cláusula 11, CARACTERIZADO PORQUE dicho contenido de agua comprende entre un 5,0% y 6,0%.

13. El proceso acorde con la cláusula 6 para la producción de rifaximina γ , CARACTERIZADO PORQUE

después de la adición de agua a la rifaximina cruda, la temperatura se disminuye hasta un valor entre 28 °C y 32 °C con el fin de iniciar la cristalización,

se enfría la suspensión a 0 °C por un período de tiempo que comprende entre 6 y 24 horas,

se filtra la suspensión, se lava el sólido resultante con agua y

se seca el sólido lavado hasta alcanzar un contenido de agua entre un 1,0% y 2,0%.

14. Un proceso para la producción de rifaximina α , CARACTERIZADO PORQUE comprende:

suspender rifaximina γ en una mezcla de solventes de alcohol etílico/agua en una relación volumétrica de 7:3,

calentar la suspensión a una temperatura entre 38 °C y 50 °C, bajo agitación, por un período de tiempo entre 6 y 36 horas,

filtrar la suspensión,

lavar el sólido resultante con agua y

secar el sólido lavado hasta alcanzar un contenido de agua menor

que un 4,5%.

15. El proceso acorde con la cláusula 14, CARACTERIZADO PORQUE dicho contenido de agua comprende entre un 2,0% y 3,0%.

16. Un proceso para la producción de rifaximina β , CARACTERIZADO PORQUE comprende:

suspender rifaximina γ en una mezcla de solventes de alcohol etílico/agua en una relación volumétrica de 7:3,

calentar la suspensión a una temperatura entre 38 °C y 50 °C, bajo agitación, por un período de tiempo entre 6 y 36 horas,

filtrar la suspensión,

lavar el sólido resultante con agua y

secar el sólido lavado hasta alcanzar un contenido de agua mayor que un 4,5%.

17. El proceso acorde con la cláusula 16, CARACTERIZADO PORQUE dicho contenido de agua comprende entre un 5,0% y 6,0%.

18. Un proceso para la producción de rifaximina γ , CARACTERIZADO PORQUE comprende:

disolver rifaximina α o β en alcohol etílico a una temperatura entre 50 °C y 60 °C,

agregar agua desmineralizada hasta alcanzar una relación volumétrica de alcohol etílico/agua igual a 7:3,

enfriar la solución a 30 °C bajo agitación fuerte,

enfriar aún más la suspensión resultante a 0 °C por un período de tiempo entre 6 y 24 horas,

filtrar dicha suspensión,

lavar el sólido resultante con agua y
secar el sólido hasta alcanzar un contenido de agua menor que
2,0%.

19. Un proceso para la producción de rifaximina β , CARACTERIZADO PORQUE comprende mantener la rifaximina α en un ambiente con una humedad relativa mayor que un 50% por un período de tiempo entre 12 y 48 horas hasta que dicha rifaximina α es convertida en rifaximina β .

20. Un proceso para la producción de rifaximina α , CARACTERIZADO PORQUE comprende secar la rifaximina β bajo presión atmosférica, o bajo vacío, o en presencia de un agente de secado, a una temperatura entre temperatura ambiente y 105 °C, por un período de tiempo entre 2 y 72 horas hasta que dicha rifaximina β es convertida en rifaximina α .

21. Una composición, CARACTERIZADA PORQUE comprende una cantidad predeterminada de rifaximina α , rifaximina β o rifaximina γ en combinación con excipientes adecuados para una administración por vía oral.

22. La composición acorde con la cláusula 21, CARACTERIZADA PORQUE dichos excipientes son adecuados para la producción de tabletas recubiertas y no recubiertas, cápsulas de gelatina dura y blanda, píldoras recubiertas con azúcares, grageas, obleas, pelets y/o polvos.

23. Una composición, CARACTERIZADA PORQUE comprende una cantidad predeterminada de rifaximina α , rifaximina β o rifaximina γ en combinación con excipientes adecuados para una administración por vía tópica.

24. La composición acorde con la cláusula 23, CARACTERIZADA

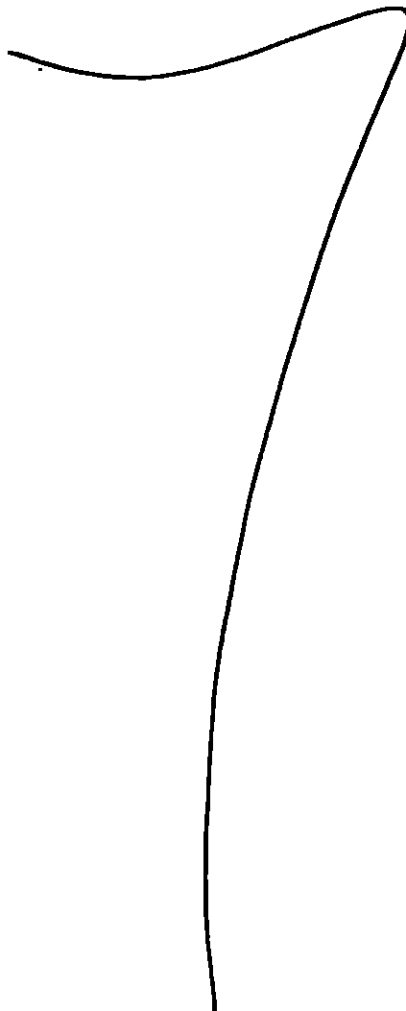
PORQUE dichos excipientes son adecuados para la producción de ungüentos, pomadas, cremas, geles y lociones.

25. Una composición, **CARACTERIZADA PORQUE** comprende cantidades predeterminadas de rifaximina α , rifaximina β o rifaximina γ o cualquier combinación de las mismas, en combinación con excipientes aceptables para uso farmacéutico.

26. Una composición, **CARACTERIZADA PORQUE** comprende la rifaximina α acorde con la cláusula 1 en combinación con excipientes aceptables para uso farmacéutico.

27. Una composición, **CARACTERIZADA PORQUE** comprende la rifaximina β acorde con la cláusula 3 en combinación con excipientes aceptables para uso farmacéutico.

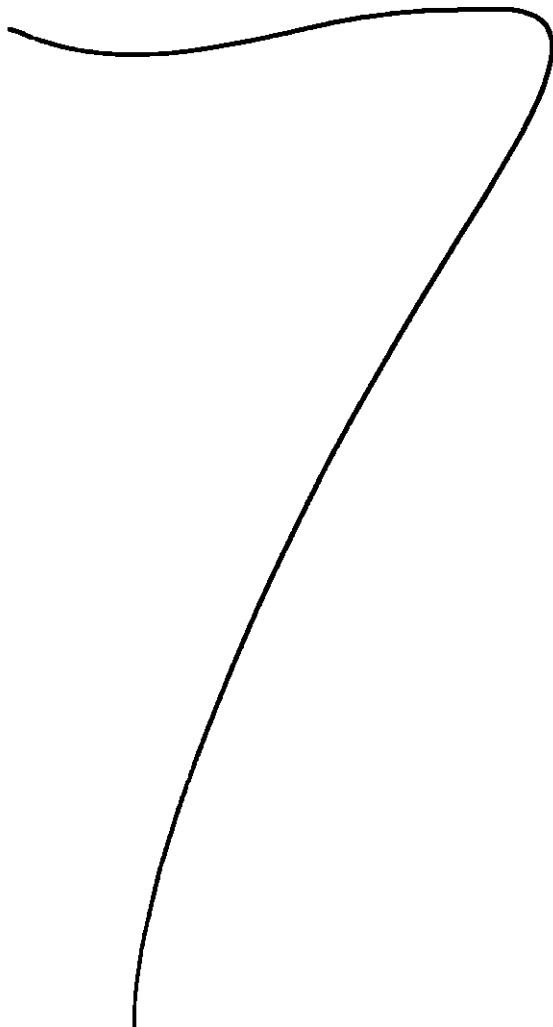
28. Una composición, **CARACTERIZADA PORQUE** la rifaximina γ acorde con la cláusula 5 en combinación con excipientes aceptables para uso farmacéutico.



FORMAS POLIMÓRFICAS DE RIFAXIMINA, PROCESOS PARA SU PRODUCCIÓN Y USO DE LAS MISMAS EN PREPARACIONES MEDICINALES

RESUMEN

Formas cristalinas polimórficas del antibiótico rifaximina (INN) denominadas rifaximina α y rifaximina β y una forma pobremente cristalina denominada rifaximina γ . Estas formas son de utilidad en la producción de preparaciones medicinales para uso por vía oral y tópica y se pueden obtener por medio de un proceso de cristalización llevado a cabo por disolución en caliente de la rifaximina cruda en alcohol etílico y por cristalización del producto mediante la adición de agua a una temperatura determinada y por un período de tiempo determinado. La cristalización es seguida de un secado llevado a cabo bajo condiciones controladas hasta alcanzar un contenido de agua específico en el producto final.



TEXTO FIGURAS

INGLES	ESPAÑOL
FIGURA 1	
Counts	Cuentas
Angle 2θ/deg	Ángulo 2θ/grado
FIGURA 2	
Counts	Cuentas
Angle 2θ/deg	Ángulo 2θ/grado
FIGURA 3	
Counts	Cuentas
Angle 2θ/deg	Ángulo 2θ/grado

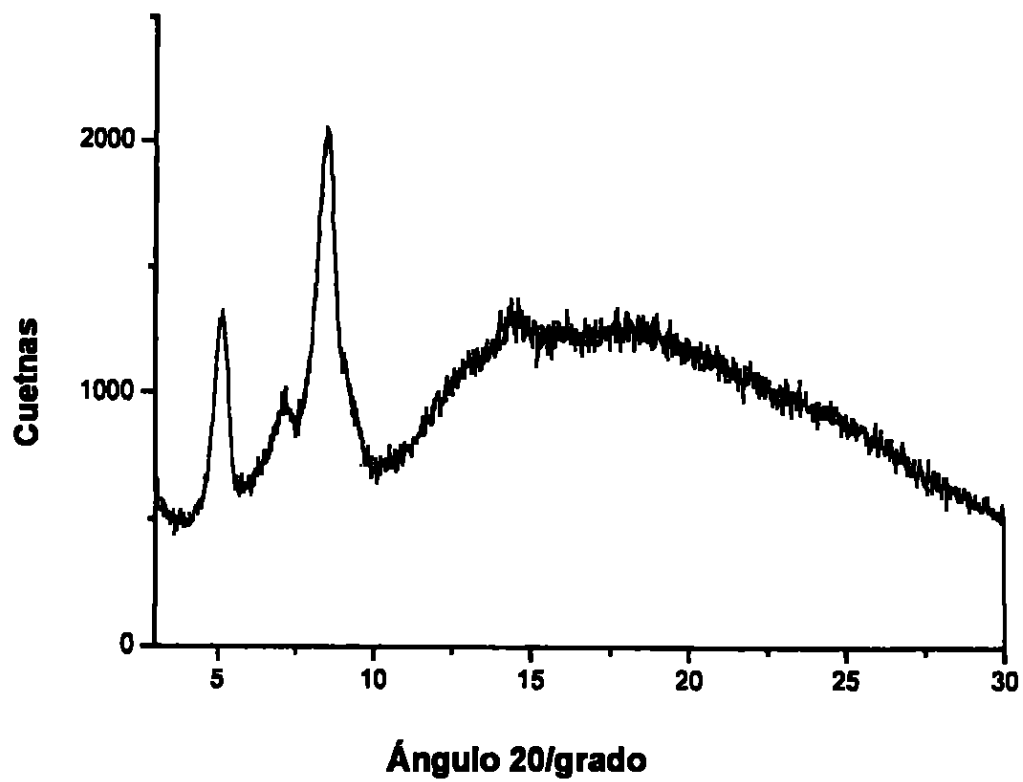


FIGURA 3

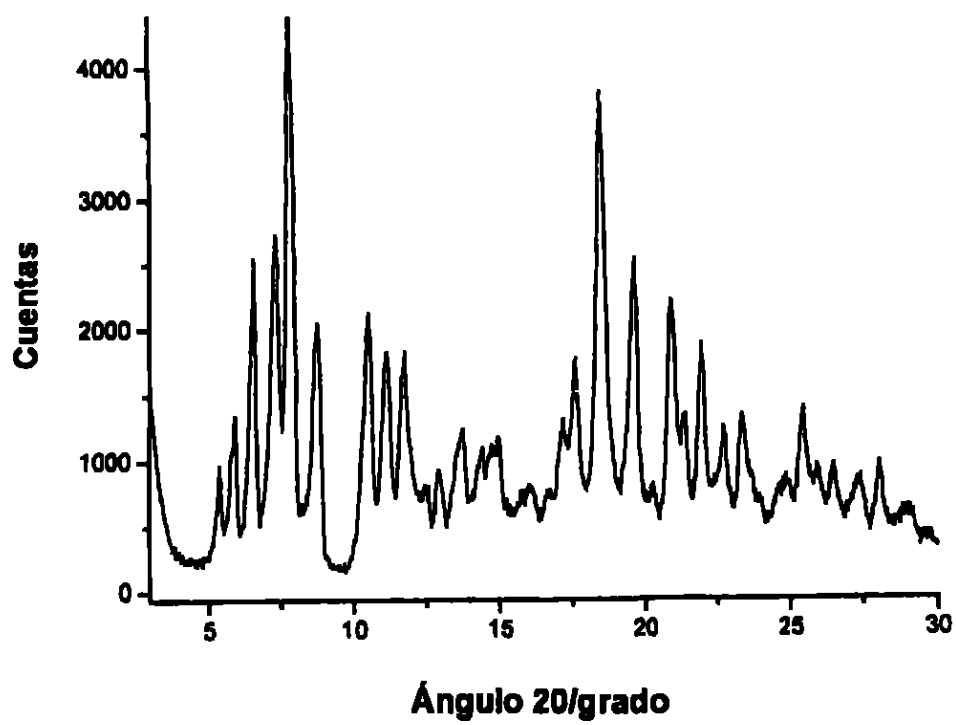


FIGURA 1

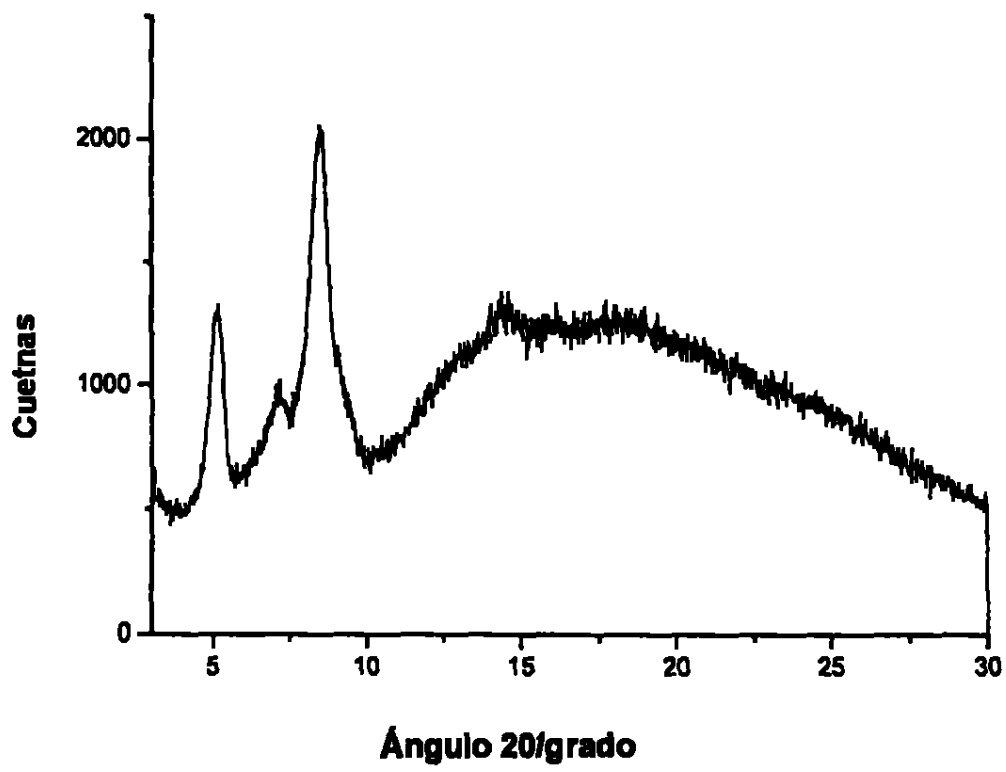


FIGURA 3

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA () **INCOMPLETA** ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () **INCOMPLETA** ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

- Indicación de que 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 de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA () **INCOMPLETA** ()

Firma Responsable:

Claudia Neira

Fecha: