



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

05-130115

54. TITULO

Composiciones farmacéuticas sólidas que comprenden una combinación de Drospirenona, Ethinilestradiol y un Agente Surfactante adecuado que presenta una homogeneidad de contenido y Uniformidad de disolución asegurada para la droga no micronizada, procedimiento para preparar dicha composición y uso de esta composición para preparar un medicamento"

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K9/20, A61P15/18

71. SOLICITANTE

GADOR SA.

DOMICILIO

Buenos Aires - Argentina

74. APODERADO

Jorge E. Vera Vargas

22. BOGOTA, D.C.,

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 101.00115 00000000 Folios: 2/
Fecha (Mes): 2005-12-12/ 09:37:20
Fuente: 002 PATENTES 0 1 REGISTRADO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
2000-3

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **GADOR S.A.**

Dirección: **Darwin 429**

Teléfono:

Fax:

E-Mail:

Domicilio: **BUENOS AIRES ARGENTINA**

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT



C.E. ☐

Otro



Número: _____

REPRESENTANTE
APODERADO
(74)

Nombre: **JORGE E VERA VARGAS**

Dirección: **Calle 70 A No. 11 -43**

Teléfono: **317 66 60**

Fax: **212 61 67**

E-Mail: **vera@veraabogadosa.com**

Domicilio: **Bogotá D.C. Colombia**

IDENTIFICACION

C.C. ☒

NIT



C.E. ☐

Otro



Número: **17.160.455**
TP. 12122

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: **DANIEL ZANETTI Y GUSTAVO ANDRADE**

Dirección:

Teléfono:

Fax:

E-Mail:

Domicilio: **BUENOS AIRES - ARGENTINA**

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT



C.E. ☐

Otro



Número: _____

€ Título (84): COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS SÓLIDAS QUE
COMPRENEN UNA COMBINACIÓN...(Ver anexo N°. 1)

€ Clasificación Internacional (51): A61K9/20, A61P15/18

Priority

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

ARGENTINA

(32) Fecha

28/12/2004

(31) N° de Solicitud

P04 01 04028



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

6 meses ☐

12 meses ☐

18 meses ☐

Otro ☐

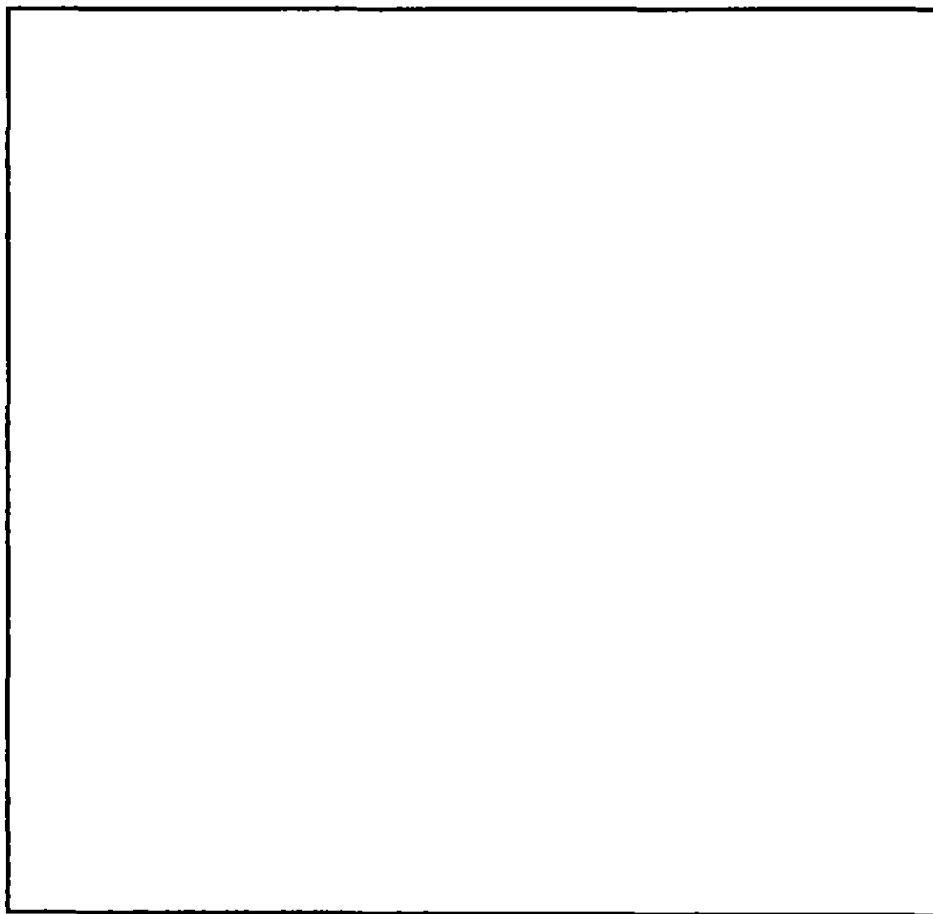
Comprobante de Pago N°:

Fecha

ANEXO N° 1

"COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS SÓLIDAS QUE COMPRENDEN UNA COMBINACIÓN DE DROSPIRENONA, ETINILESTRADIOL Y UN AGENTE SURFACTANTE ADECUADO QUE PRESENTA UNA HOMOGENEIDAD DE CONTENIDO Y VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN ASEGURADA PARA LA DROGA NO MICRONIZADA, PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DICHA COMPOSICIÓN Y USO DE ESTA COMPOSICIÓN PARA PREPARAR UN MEDICAMENTO"

- ☒ 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 de la tasa por concepto de reivindicación de prioridad.
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ 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 necesarios.
- ☐ 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 la comunidad de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12 y 6x6 cm.

11) FIGURA CARACTERÍSTICA:**12)****NOMBRE: JORGE E VERA VARGAS****FIRMA:****C.C.: 17.160.486****TP. 12122**

MEMORIA DESCRIPTIVA Y

REIVINDICACIONES

De la

Patente de Invención

“Composiciones Farmacéuticas sólidas que comprenden una combinación de Drospirenona, Etinilestradiol y un Agente Surfactante adecuado que presentan una homogeneidad de contenido y velocidad de disolución asegurada para la droga no micronizada, procedimiento para preparar dicha composición y uso de esta composición para preparar un medicamento”

Por el plazo de 20 (VEINTE) años

Solicitante: GADOR S.A.

**Domicilio real y legal:
Darwin 429, 1414CUI- Ciudad de Buenos Aires**

Buenos Aires

Argentina

Memoria Descriptiva

5 "Composiciones Farmacéuticas sólidas que comprenden una combinación de Drospirenona, Etinilestradiol y un Agente Surfactante adecuado que presentan una homogeneidad de contenido y velocidad de disolución asegurada para la droga no micronizada, procedimiento para preparar dicha composición y uso de esta composición para preparar un medicamento".

10

La presente invención se relaciona con la obtención de una formulación y la formulación en sí misma, asegurando una velocidad de disolución y homogenización de la droga *no micronizada* logrando una estabilidad físico-química inesperada. También se relaciona con la composición

15

farmacéutica obtenida por ese proceso y el uso de la composición farmacéutica para preparar un medicamento.

Arte Previo

20 Los anticonceptivos orales que contienen una combinación de un componente *gestágeno* y un componente *estrógeno* han sido utilizados desde hace mucho tiempo. La función más importante la aporta el componente gestágeno, cuya dosis mínima necesaria debería ser tal que permita inhibir la ovulación en forma eficiente. A su vez el componente

25

estrógeno actúa para aumentar el efecto inhibitorio de la ovulación del gestágeno y para asegurar la estabilidad del ciclo.

El componente gestágeno sería la drospirenona, que es químicamente conocida como 6 β , 7 β , 15 β , 16 β -dimetilen-3-oxo-17 α -pregna-4-en-21,17-carbolactona y revelada en la patente DE 2652761 con una actividad como

30

diurético. La drospirenona es solo apenas soluble en medios acuosos a diferentes valores de pH. La solubilidad en agua de un compuesto es extremadamente relevante con respecto a su utilidad en la industria farmacéutica donde existe una fuerte relación entre la solubilidad en agua y la biodisponibilidad. Se puede mejorar la eficiencia terapéutica de la

35

drospirenona aumentando su solubilidad global en agua, proporcionando así rutas de administración alternativas a aquellas que proceden por medio del tracto gastrointestinal, donde su absorción es lenta y luego es rápidamente eliminada de la circulación sanguínea por el hígado.

40

La actividad como gestágeno y su utilidad como anticonceptivo, se describe en la patente DE 3022337 para niveles de dosificación de 0.5-50 mg por día. El mecanismo de acción del compuesto es similar al que presenta la hormona natural del cuerpo lúteo, progesterona, y que no origina presión sanguínea aumentada.

45

La patente EP 398460 describe niveles de dosificación para drospirenona de 0.5-50 mg y etinilestradiol 0.02-0.04 mg por día.

Así, el etinilestradiol es un compuesto estrogénico posible. La degradación de los estrógenos, tales como el etinilestradiol, en formulaciones convencionales es uno de los asuntos más críticos respecto de la vida de almacenamiento de dicho producto medicinal.

- 5 Los productos farmacéuticos que comprenden hormonas sexuales naturales o derivados por vía sintética consisten comúnmente en dosificaciones bajas de estos ingredientes activos. Dadas las pequeñas cantidades de ingrediente activo requerido por dosificación única es problemático fabricar formulaciones de unidades de dosificación con
10 cantidades confiablemente consistentes de agente activo que no fluctúen dentro de un lote o entre lotes. Así, pueden no satisfacerse los requerimientos de uniformidad de contenido indicados. Más aun, la degradación de estas cantidades de ingredientes activos es otro factor contribuyente para las fuertes fluctuaciones de ingredientes activos en las
15 formulaciones con bajas dosificaciones.

Se describen algunas formulaciones farmacéuticas en el estado de la técnica de la combinación de drospirenona y etinilestradiol, en WO 0115701 (SCHERING) publicada 08/03/2001, que dependen del tamaño de
20 partícula de la drospirenona, se define un área superficial mayor a 10.000 cm²/g o lo que el solicitante denomina "forma micronizada". Estas formulaciones aseguran una buena disponibilidad logrando una rápida disolución.

Otra forma de proveer la combinación de drospirenona y etinilestradiol es por medio de un complejo de inclusión, por ejemplo una ciclodextrina, aumentando la solubilidad en agua de la drospirenona. Esto se describe en EP 1216712 (SCHERING) publicada 26/06/2002.

25 Sin embargo, se ha encontrado que no es suficiente. En general, estas formulaciones con baja dosis que comprenden agentes activos inestables son problemáticos en términos de su preparación, almacenamiento y uso, y existe la necesidad de tales formulaciones.

30 Esta degradación significativa de los agentes activos es la mayor responsable de las dificultades en el arte previo para proveer una formulación farmacéutica aceptable como un producto comercial.

35 Sorprendentemente, se ha encontrado que puede mejorarse la estabilidad de los **ACTIVOS** en *forma no micronizada*, especialmente la drospirenona cuya superficie específica es inferior a 10.000 cm²/g por medio de la selección de un agente surfactante, especialmente no iónico que forme
40 parte de la composición, asegurando la velocidad de disolución y la homogeneización de los principios activos. Además resulta importante lograr una composición estabilizada para solucionar así el problema de agregación de los principios activos. La energía libre de las partículas puede ser controlada por la inclusión de dichos agentes surfactantes en la
45 composición farmacéutica modificando la tensión interfasial por adsorción en la interfase sólido/líquido (medio de disolución) y favoreciendo una

rápida humectación de la partícula sólida a través de la disminución del ángulo de contacto. La estabilización de la composición por medio de surfactantes esta relacionada con la naturaleza antipática o anfifílica de los grupos moleculares que forman parte de la estructura y que por lo tanto, le confieren simultáneamente ambas propiedades: hidrofílicas y lipofílicas. La combinación del surfactante y los activos provee un mejoramiento sinérgico de la estabilización de la composición de la presente invención.

10 Objeto de la Invención

La presente solicitud se refiere a una composición farmacéutica sólida que comprende una combinación de dos principios activos, a saber drospirenona y etinilestradiol, un agente surfactante y excipientes farmacéuticamente aceptables con la condición de que la drospirenona presente la siguiente distribución: que aproximadamente el 95% de ellos presenten un tamaño de partícula inferior a 100 μm , aproximadamente el 26% presente un tamaño de partícula inferior a 20 μm y aproximadamente el 15 % presente un tamaño de partícula inferior a 10 μm .

La incorporación de un agente surfactante provee un perfil de estabilidad sorprendentemente mejorado que asegura obtener composiciones farmacéuticas orales, como cápsulas y/o comprimidos dentro de parámetros experimentales que aseguren una composición efectiva, reproducible y estable en el tiempo. Así la presencia de agentes surfactantes aumenta la solubilidad y la estabilidad en la composición de la presente solicitud, especialmente cuando es preparada por el método que aquí se describe, proveyendo una composición sólida que aumenta la solubilidad sin pérdida significativa de su actividad biológica comparado con la combinación de los activos solos.

Otro objeto, es el procedimiento para preparar dicha composición, además del uso de la nueva composición farmacéutica para preparar un medicamento indicado para evitar la concepción, y para inhibir la ovulación y los cambios en la secreción cervical.

35 Ventajas de la Composición

La utilización de un tensioactivo no-iónico para mejorar la humectación de una droga hidrofóbica y por consiguiente, la disminución del ángulo de contacto de la droga en cuestión y el medio de disolución de naturaleza hidrofílica, permite una mejora sustancial en el perfil de disolución de la combinación.

En la presente invención se logra asegurar una distribución homogénea de los activos con excipientes adecuados y disminuir la probabilidad de obtener una mezcla no apropiada por medio de la utilización directa de un

8 2

método convencional de mezcla de polvos en seco, es decir activos mas excipientes convencionales. Así, se logra un beneficio terapéutico con la reducción potencial de las fluctuaciones de concentración de los principios activos de la combinación, proveyendo una composición homogénea de los activos y por consiguiente, la correcta aplicación terapéutica del medicamento.

A modo de ejemplo se presenta el cuadro adjunto donde se puede observar el grado de disolución de la combinación de droga no micronizada con el agente surfactante de la presente invención junto con otra combinación de activos sin dicho agente surfactante.

Tabla I: Comparación de combinaciones de los activos

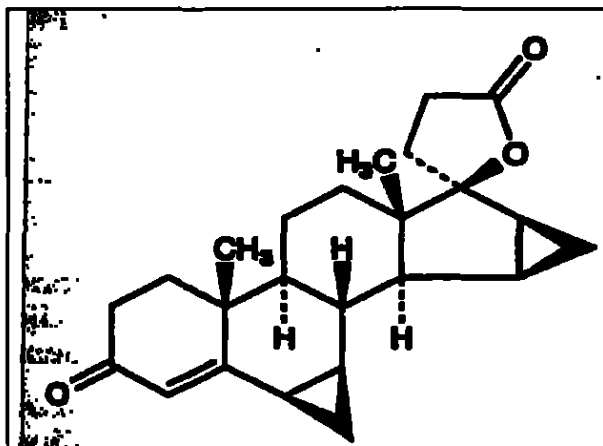
Tiempo (minutos)	Muestra no micronizada con a. surfactante	Muestra no micronizada sin a. surfactante
0	0	0
10	80	63
20	95	83
30	98	90
45	99	95
60	100	98

La compresión por vía húmeda con el agente surfactante seleccionado en la presente solicitud mejora la cinética de disolución en comparación con un comprimido granulado por vía húmeda sin agente surfactante.

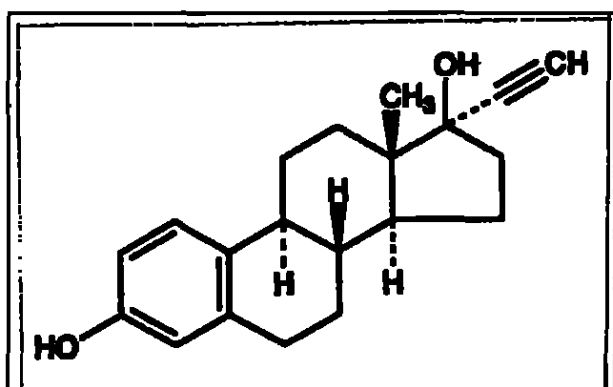
Descripción detallada de la invención

Los principios activos de la combinación son drospirenona y etnilestradiol.

La *drospirenona* es (6R, 7R, 8R, 9S, 10R, 13S, 14S, 15S, 16S, 17S)-1, 3', 4', 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 15a, 16-hexadecahidro-10, 13-dimetilespiro-[17H-diciclopropa-6, 7:15, 16] ciclopenta[a]fenantreno-17, 2'(2H)-diona, compuesto progestacional sintético que presenta actividad antimineralocorticoide y antiandrogénica. Su estructura química es la siguiente:



- 5 El *etinilestradiol* es 19-nor-17 α -pregna-1, 3, 5 (10)-trien-20-in-3,17-diol, compuesto esteroideo sintético con gran potencia estrogénica en forma oral. Su estructura química es la siguiente:

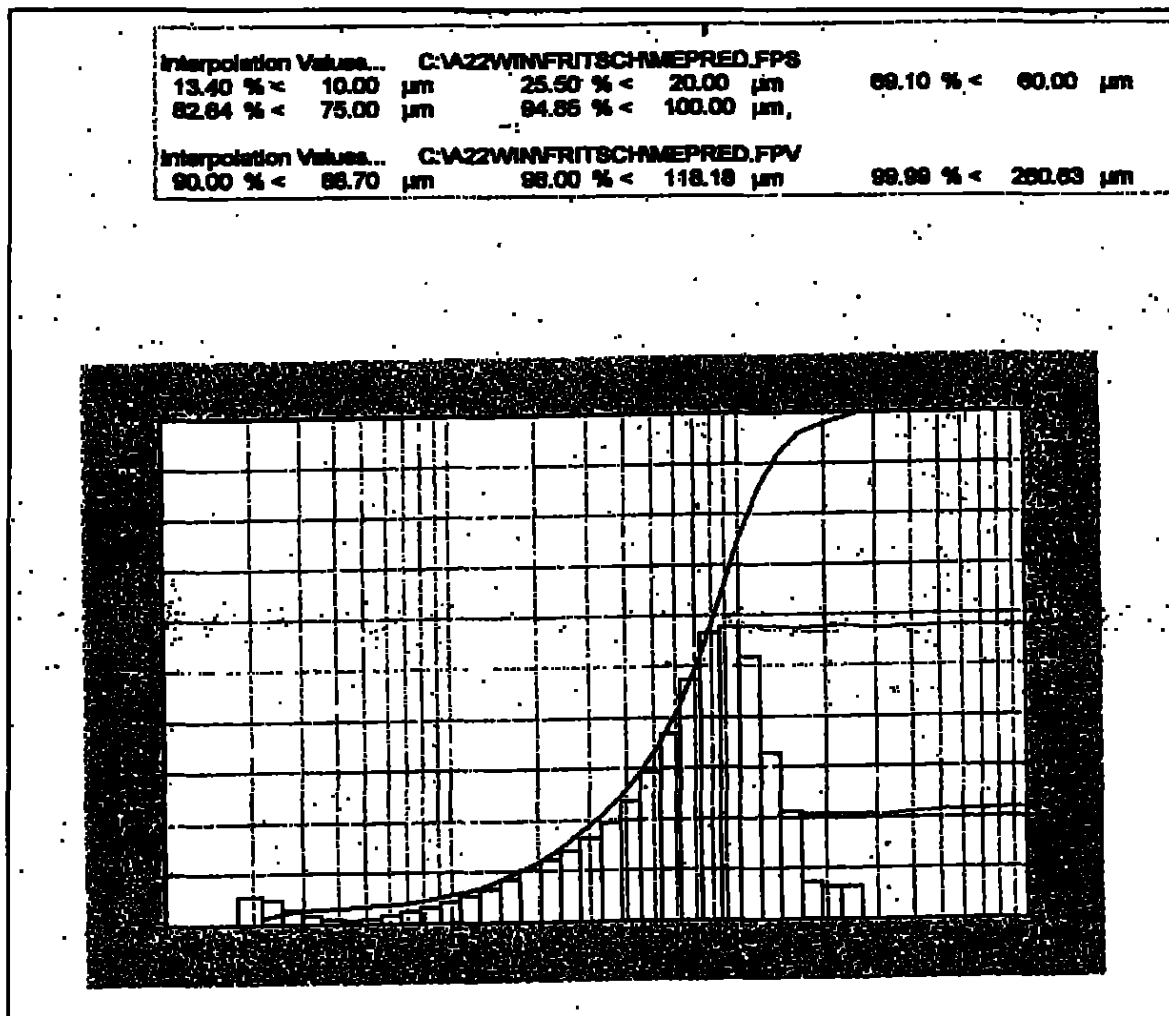


10

- Las características preferidas en la presente solicitud son aquellas composiciones donde uno de los principios activos, especialmente la drospirenona se encuentra en forma no micronizada. Se entiende por forma "no micronizada" aquellos activos que presenten la siguiente distribución: aproximadamente el 95 % de ellos presentan un tamaño de partícula inferior a 100 μm , aproximadamente el 26 % presente un tamaño de partícula inferior a 20 μm y aproximadamente el 15 % presente un tamaño de partícula de 10 μm . También se entiende por forma "no micronizada" principios activos presenten una área superficial menor a 10.000 cm^2/g . La disolución de la drospirenona sigue el siguiente perfil aproximadamente el 80% se disuelve dentro de un periodo de 10 minutos y aproximadamente el 95% se disuelve en un periodo de 20 minutos, donde la disolución esta determinada por un método de paletas USP II usando

laurilsulfato de sodio al 0.5% como medio de disolución y una velocidad de agitación de 75 rpm.

- 5 Para determinar el tamaño de partícula de la drospirenona se ha realizado el correspondiente análisis de tamaño de partícula que presento los siguientes resultados:



- 10 Las condiciones del respectivo análisis son las siguientes:

Rango de medición: 1.83 μm - 263.81 μm ,
 Resolución: 31 Canales (100 mm)
 Absorción: 15.00 %

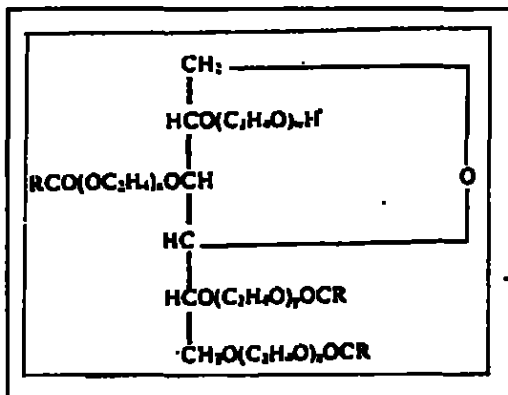
- 15 Duración de la medición: 20 escaneos
 Bomba: 95 rpm
 Mezclador: 80 rpm
 Ultrasonido: 95

Otras características preferidas son aquellas composiciones donde la cantidad de drosiprenona se encuentra en el rango de 500 a 5000 µg, preferentemente el rango de 2000 a 4000 µg y especialmente 3000 µg y la cantidad de etinilestradiol se encuentra en el rango de 20 µg a 50 µg.

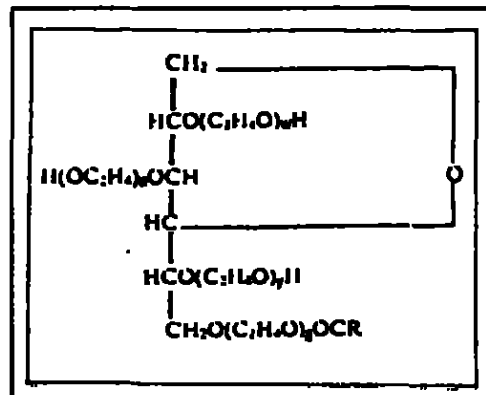
5 Preferentemente, en el rango de 20 a 40 µg, y mas especialmente 30 µg.

El termino "agente surfactante" se refiere a uno o mas compuestos que son capaces de disminuir la tensión superficial entre dos fases o superficies y/o mejorar su disolución. Pueden ser no iónicos o iónicos. Se prefieren dentro de los surfactantes no iónicos, los esteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitan (polisorbitan) o sus combinaciones. Algunos de los polisorbitan preferidos son polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60 y polisorbato 80. El polisorbato mas utilizado preferentemente es el polisorbato 80.

15 Los polisorbitan utilizados en la presente composición tienen la siguiente formula general:



Monoéster de sorbitan



Triéster de sorbitan

30 Polioxietileno

Polioxietileno

Donde w+x+y+z es igual a 20.

Tabla II: Características Físicas de los Polisorbatos utilizados

35

Nombre Comercial	Formula	Tensión Superficial a 20°C (mN/m)	HLB	Viscosidad (mPa s)	Gravedad Especifica a 25°C	Peso Molecular
Tween 20	C ₃₈ H ₁₁₄ O ₂₆	-	16.7	400	1.1	1128

Tween 40	$C_{82}H_{122}O_{26}$	41.5	15.6	500	1.08	1284
Tween 60	$C_{64}H_{126}O_{26}$	42.5	14.9	600	1.1	1312
Tween 80	$C_{64}H_{126}O_{26}$	42.5	15.0	425	1.08	1310

Se prefiere los polisorbatos que tiene las siguientes propiedades: HLB o punto de niebla (°C) menor a 20, preferentemente entre 14.9 a 15.6, la viscosidad a 25°C o punto de fluidez (mPa s) esta entre 400 a 650, preferentemente 425 a 600, solubilidad en agua y etanol, tensión superficial entre 40 a 45 mN/m, preferentemente 41.5 a 42.5 medido en solución acuosa a temperatura ambiente y a concentración de 0.1% y gravedad específica a 25 °C entre 1.05 a 1.5, preferentemente entre 1.08 a 1.1. Preferentemente el agente surfactante Tween 80® tiene las siguientes propiedades HLB o punto de niebla (°C) 15.0, viscosidad a 25°C 425 mPa s, tensión superficial de 42.5 mN/m y gravedad específica 1.08. También se prefiere Tween 60® que tiene las características físicas enumeradas en la Tabla II. Otro polisorbato preferido es el Tween 20®, donde las características físicas estas detalladas en la Tabla II.

La relación en peso (P/P) de los activos y el agente surfactante se encuentra entre 75:1 hasta 150:1. Se prefiere una relación entre 90:1 hasta 120:1.

La composición farmacéutica de la presente invención es para administración oral. Se ha encontrado una buena absorción del activo en los fluidos gastrointestinales, por esto se prefiere una composición con revestimiento gastrosoluble.

En la presente invención se asocia la rápida solubilización de los activos en el tracto gastrointestinal con los agentes surfactantes definidos en la presente solicitud.

Es también preferible que la composición farmacéutica como tal tenga una buena tasa de fluidez para asistir en el procesamiento de formas de unidades de dosificación para administración oral, por ejemplo, en comprimidos, y que posea buenas características de desintegración y de disolución cuando se la procese en comprimidos para administración oral, las cuales pueden tener distintas fuerzas de dosificación.

Preferiblemente, la composición farmacéutica de la invención se formula en una forma de dosificación oral, tal como un comprimido y/o cápsula rígida. De acuerdo con otro aspecto, la invención comprende una composición farmacéutica oral que contiene la combinación de los activos antes mencionada, un agente surfactante no-iónico y excipientes farmacéuticamente aceptables.

La composición de la presente invención puede contener excipientes de uso farmacéutico entre los que podemos mencionar agentes diluyentes, disgregantes, lubricantes, aglutinantes y agentes de revestimiento.

5 Otro aspecto de la invención se relaciona con una composición para administración oral que comprende los Activos y el agente surfactante, junto con uno o más diluyentes, con uno o más disgregantes, con uno o más lubricantes, con uno o más aglutinantes y con uno o mas agentes de recubrimiento.

10 Los "agentes diluyentes" adecuados incluyen lactosa monohidratada, almidón, almidones modificados, derivados de celulosa (por ejemplo celulosa microcristalina), o mezclas de estos, por ejemplo Cellactose 80. Dentro de los tipos de lactosa monohidratada se eligen Lactosa NF para compresión directa o spray dried.

15 Los "agentes disgregantes" incluyen croscarmelosa de sodio, crospovidona, glicolato sodico de almidón.

La composición de la presente invención puede contener Ludipress para usarse directamente en compresión directa. Esta formado por 93.4% de alfa-lactosa monohidrato como diluyente, 3% de polivinilpirrolidona como aglutinante-ligante y 3.4% de crospovidona como disgregante. Tiene una excelente fluidez porque el material consiste en partículas esféricas hechas de un gran número de pequeños cristales, que permite obtener un excelente perfil de presión y de dureza. A pesar de brindarle al comprimido un alto valor de dureza, Ludipress posee un disgregante muy eficaz que provoca la rápida liberación del principio activo.

25 Los "agentes lubricantes" adecuados incluyen estearato de Magnesio, ácido esteárico, estearato de Calcio, polietilenglicoles y estearil fumarato de sodio. Preferentemente, estearato de magnesio.

30 Los agentes "aglutinantes-ligantes" pueden ser naturales, por ejemplo gelatina y goma arábica o sintéticos, la polivinilpirrolidona, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa. Preferentemente Polivinilpirrolidona (Povidona) cuya Marca® corresponde a Kollidon25®, 30® y 90®.

Los agentes de recubrimiento preferidos son derivados de la hidroxipropilmetilcelulosa.

35 Los excipientes convencionales adicionales que pueden agregarse incluyen conservadores, estabilizadores, antioxidantes, deslizantes, antiadherentes, y colorantes. Se prefiere como deslizante un derivado de silicio, en especial anhídrido silícico coloidal.

40 Se describen otros diluyentes, disgregantes, lubricantes, aglutinantes, agentes de revestimiento y excipientes adicionales que pueden usarse en Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2da. Edition, American Pharmaceutical Association; The Theory & Practice of Industrial Pharmacy, 2da. Edition, Lachman Leon, 1976; Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets
45 Volume 1, 2da. Edition, Lieberman, Hebert A, et al, 1989; Modern

14-15

Pharmaceutics, Banker, Gilbert y Rhodes, Christopher T, 1979; y Remington's Pharmaceutical sciences, 15ª edición, 1975.

5 La relación de los activos drospirenona y etinilestradiol junto con el agente surfactante preferida responde a lo siguiente: drospirenona 3000 µg, etinilestradiol 30 µg y 30 µg del agente surfactante, teniendo presente que completan dicha composición, Povidona, almidón de maíz, lactosa anhidra, estearato de magnesio vegetal, croscarmelosa de sodio, entre los mas preferidos.

10 Las composiciones anteriores se completan a un peso final con excipientes de uso farmacéutico y se dosifica en cápsulas rígidas o se obtienen comprimidos que luego se revisten para obtener un producto final estéticamente agradable.

15 El termino "aproximadamente" comprende valores en un rango 5 % inferiores al valor original o superiores al mismo.

20 La composición farmacéutica de la invención puede prepararse usando técnicas comunes y procesos de fabricación conocidos generalmente en la técnica, por ejemplo mezclando los componentes en seco.

25 Otro objeto de la invención es el procedimiento para la obtención de la mezcla física entre los Activos y el agente surfactante que comprende las siguientes etapas:

A) pasar por tamiz # 60 la drospirenona y etinilestradiol. Se coloca en un recipiente adecuado el agua y el agente surfactante, dejar de mezclar e incorporar los activos previamente tamizados. Dejar con agitación durante 4 horas,

30 B) se incorpora el agente aglutinante-ligante y se mezcla durante 15 minutos, humectar y amasar hasta el punto optimo la mezcla de lactosa monohidrato, almidón y una parte del desintegrante,

35 C) pasar por molino Fitz Mill equipado con malla adecuada (granulación húmeda) la mezcla humectada de polvos. Secar los gránulos obtenidos hasta una humedad de 2.0 a 4.0 % y granular en seco con Molino Fitz Mill con malla adecuada. A la mezcla molida obtenida en el paso anterior se le incorporan el resto de los excipientes de uso farmacéutico (es decir, el resto del disgregante y la totalidad del agente lubricante), se mezcla y se dosifica en cápsulas o comprimidos.

40 Técnica de fabricación

Componentes

Utilizados en el Paso I: agua purificada, Tween 80, Drospirenona, y Etinilestradiol. Componente utilizado en el Paso II: Povidona K25. Componentes utilizados en el Paso III: Lactosa monohidratada NF, almidón de maíz, una parte de croscarmelosa de sodio. Componente utilizado en el Paso IV: Agua purificada. Componente utilizado en el Paso V: Croscarmelosa de sodio restante. Componente utilizado en el Paso VI: estearato de magnesio. Componentes utilizados en el Paso VII: Opadry Y S-1 7003 blanco, óxido de hierro amarillo y agua purificada. Componentes utilizados en el Paso VIII: Opaglos AG-7350 y alcohol etílico 96 USP 24.

10 Procedimiento de preparación detallado

Etapas I: en un recipiente de acero inoxidable de capacidad adecuada, colocar el agua purificada y con agitación constante incorporar el agente surfactante. Dejar de mezclar por 5 minutos e incorporar previamente tamizados por malla 60 la drospirenona y el etinilestradiol. Dejar con agitación durante 4 horas.

Etapas II: Incorporar a la suspensión que contiene los activos y el aglutinante-ligante, luego mezclar durante 15 minutos.

Etapas III: Pasar por el molino Fitz Mill equipado con malla adecuada, los componentes del paso III (ver punto de técnica de fabricación). Incorporar al mezclador-amasador. Mezclar durante 15 minutos.

Etapas IV: Incorporar lentamente sobre la mezcla de polvos la suspensión obtenida en la etapa 2. Enjuagar con la cantidad de agua del paso IV, el recipiente que tenía los principios activos, e incorporar a la mezcla de polvos. Seguir amasando e incorporar mas agua purificada de ser necesario, hasta llegar a un punto apto para granulación. Pasar el granulado húmedo a través de malla 5 o similar por el molino oscilante. Secar el granulado en estufa a 40°C, hasta una humedad de 2.0-4.0%. Una vez seco pasar por molino oscilante equipado con malla 20 o similar.

Etapas V: Incorporar el granulado molidos al mezclador doble cono, junto con el disgregante, mezclar durante 5 minutos.

Etapas VI: Tamizar por malla 30 el lubricante e incorporarlo al mezclador. Mezclar por 5 minutos. Comprimir la mezcla resultante en comprimidora rotativa a un peso teórico de 80 mg.

Etapas VII: Pasar a través de un molino coloidal, operando con el máximo cierre y recirculando durante 10 minutos: agua purificada junto con el óxido de hierro amarillo. Enjuagar el molino operando en las mismas condiciones que el paso anterior con una fracción de agua purificada. Cargar en el tanque de preparación los productos de las etapas anteriores junto con el resto del agua purificada. Incorporar al tanque de preparación

bajo constante agitación el Opadry Y S-1 7003. Continuar agitando durante 45 minutos. Cargar los núcleos en una paila apropiada para recubrimientos acuosos, precalentarlos adecuadamente y revestirlos con la suspensión preparada anteriormente hasta un incremento de 1 a 3mg/comprimido.

5 **Etapa VIII:** Preparar, en un recipiente de capacidad adecuada, una suspensión con las materias primas: alcohol 96° y Opaglos AG-7350. Lustrar los comprimidos recubiertos obtenidos en el paso anterior aplicando la suspensión.

10 Otro aspecto de la presente invención es la composición farmacéutica obtenida por el procedimiento antes revelado.

Además la composición farmacéutica de la presente invención es usada para inhibir la ovulación y los cambios en la secreción cervical. Otro objeto de la presente invención comprende el uso de la composición
15 farmacéutica antes revelada para evitar la concepción.

Los siguientes ejemplos ilustran, pero no pretenden limitar las diferentes variantes de las composiciones farmacéuticas que son adecuadas para ser usada en la presente invención tal como se las define en la presente
20 documentación. Los ejemplos definidos de modo alguno son limitantes de su alcance total:

25

30

Ejemplos

35 **Ejemplo 1:** Una composición acorde con el presente invento puede incluir los siguientes componentes y sus respectivas cantidades: Formula por comprimido recubierto.

	Componentes del núcleo	Peso (%)
40	Drospirenona.....	3.75
	Etinilestradiol.....	0.0375
	Tween 80.....	0.0375
	Povidona K-25.....	3.00
	Lactosa monohidrato NF.....	62.45

	Almidón de Maíz.....	26.76
	Estearato de Magnesio.....	1.00
	Croscarmelosa de Sodio.....	3.00
5	Cubierta	
	Opadry Y S-1 7003 blanco.....	13.00
	Oxido de hierro amarillo.....	0.20
	Agua purificada.....	86.80
	Lustrado	
10	Opaglos AG-7350.....	38.46
	Alcohol etílico 96 USP 24.....	61.54

15 **Ejemplo 2:** Una composición acorde con el presente invento puede incluir los siguientes componentes y sus respectivas cantidades: Formula por comprimido recubierto.

	Componentes del núcleo	Peso (%)
	Drospirenona.....	3.75
	Etinilestradiol.....	0.0375
20	Tween 60.....	0.055
	Povidona K-25.....	3.00
	Lactosa monohidrato NF.....	62.43
	Almidón de Maíz.....	26.73
	Estearato de Magnesio.....	1.00
25	Croscarmelosa de Sodio.....	3.00
	Cubierta	
	Opadry Y S-1 7003 blanco.....	13.00
	Oxido de hierro amarillo.....	0.20
	Agua purificada.....	86.80
30	Lustrado	
	Opaglos AG-7350.....	38.46
	Alcohol etílico 96 USP 24.....	61.54

35 **Ejemplo 3:** Una composición acorde con el presente invento puede incluir los siguientes componentes y sus respectivas cantidades: Formula por comprimido recubierto.

	Componentes del núcleo	Peso (%)
40	Drospirenona.....	3.75
	Etinilestradiol.....	0.0375
	Tween 20.....	0.025
	Povidona K-25.....	3.00
	Lactosa monohidrato NF.....	62.43
45	Almidón de Maíz.....	26.73

	Estearato de Magnesio.....	1.00
	Croscarmelosa de Sodio.....	3.00
	<u>Cubierta</u>	
5	Opadry Y S-1 7003 blanco.....	13.00
	Oxido de hierro amarillo.....	0.20
	Agua purificada.....	86.80
	<u>Lustrado</u>	
	Opaglos AG-7350.....	38.46
10	Alcohol etílico 96 USP 24.....	61.54

Ejemplo 4: Una composición acorde con el presente invento puede incluir los siguientes componentes y sus respectivas cantidades: Formula por cápsula.

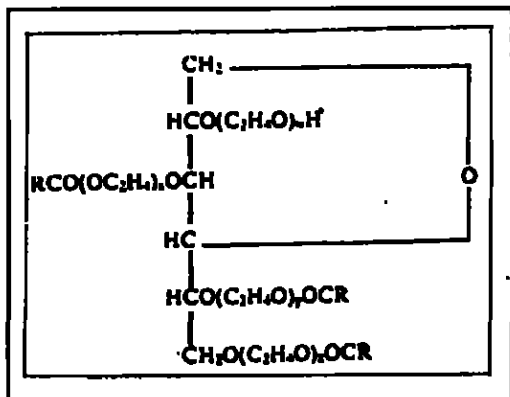
15	<u>Componentes del núcleo</u>	Peso (%)
	Drospírenona.....	3.75
	Etnilestradiol.....	0.0375
	Tween 80.....	0.0375
20	Povidona K-25.....	3.00
	Lactosa monohidrato NF.....	62.45
	Almidón de Maíz.....	26.76
	Estearato de Magnesio.....	1.00
25	Croscarmelosa de Sodio.....	3.00

Es indudable que al ser el presente invento llevado a la practica, podrán ser introducidas modificaciones en lo que a ciertos detalles de construcción y forma se refiere, sin que ello implique apartarse de los principios fundamentales que se substantian claramente en las cláusulas reivindicatorias que siguen a continuación.

REIVINDICACIONES

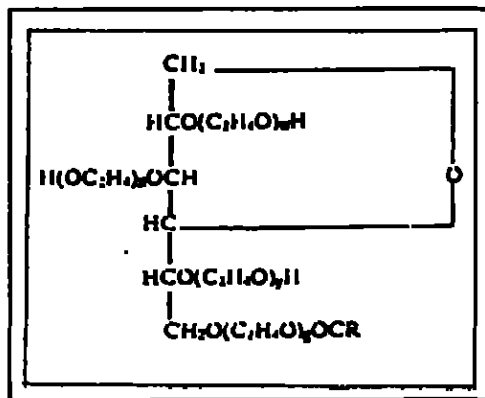
- 5 1. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA **caracterizada** porque comprende una combinación de dos principios activos, a saber drospirenona y etinilestradiol, un agente surfactante y excipientes farmacéuticamente aceptables con la condición de que la drospirenona presente la siguiente distribución: aproximadamente el 95% de ellos presenten un tamaño de partícula inferior a 100 μm , aproximadamente el 26 % presente un tamaño de partícula inferior a 20 μm y aproximadamente el 15 % presente un tamaño de partícula inferior a 10.00 μm .
- 10 2. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA **caracterizada** porque comprende una combinación de dos principios activos, a saber drospirenona y etinilestradiol, un agente surfactante y excipientes farmacéuticamente aceptables con la condición de que la drospirenona presente una área superficial menor a 10.000 cm^2/g .
- 15 3. COMPOSICION FARMACEUTICA de acuerdo con la cláusula 1 o 2 **caracterizada** porque la cantidad de drospirenona se encuentra en el rango de 500 a 5000 μg y la cantidad de etinilestradiol se encuentra en el rango de 20 μmg a 50 μg .
- 20 4. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 1 o 2 **caracterizada** porque comprende el agente surfactante es no iónico.
5. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 1 o 2 **caracterizada** porque la drospirenona no se encuentra micronizada.
- 25 6. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 1, 2 o 5 **caracterizada** porque aproximadamente el 80% de la drospirenona se disuelve dentro de un periodo de 10 minutos y aproximadamente el 95% se disuelve en un periodo de 20 minutos, donde la disolución esta determinada por un método de paletas USP II usando laurilsulfato de sodio al 0.5% como medio de disolución y una velocidad de agitación de 75 rpm.
- 30 7. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 1, 2 o 3 **caracterizada** porque es para administración oral.
- 35 8. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 1, 2 o 3 **caracterizada** porque es una cápsula rígida y/o un comprimido.
9. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 8 **caracterizada** porque es una cápsula rígida.

10. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 8 caracterizada porque es un comprimido.
- 5 11. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 7 caracterizada porque la composición tiene revestimiento gastrosoluble.
12. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 3 caracterizada porque la cantidad de drospirenona es de 2000 a 4000 µg.
- 10 13. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 12 caracterizada porque la cantidad de drospirenona es de 3000 µg.
14. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 3 caracterizada porque la cantidad de etinilestradiol es de 20 a 40 µg.
15. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 14 caracterizada porque la cantidad de etinilestradiol es de 30 µg.
- 15 16. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con las cláusulas 1 a 4 caracterizada porque agente surfactante no iónico responde a las siguientes formulas estructurales



Monoéster de sorbitan

Polioxietileno



Triéster de sorbitan

Polioxietileno

Donde $w+x+y+z$ es igual a 20.

- 25 17. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 1, 2, 3 o 16 caracterizada porque el agente surfactante se selecciona entre esteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitan (polisorbitan) o sus combinaciones.

18. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 17 **caracterizada** porque el polisorbitan es polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60 y polisorbato 80.
- 5 19. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 17 **caracterizada** porque el agente surfactante no iónico es polisorbato 60.
20. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 17 **caracterizada** porque el agente surfactante es polisorbato 20.
- 10 21. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 17 **caracterizada** porque el agente surfactante es polisorbato 80.
- 15 22. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 1, 2, 3 o 16 **caracterizada** porque el agente surfactante no iónico tiene las siguientes propiedades: HLB o punto de niebla (°C) menor a 20, preferentemente entre 14.9 a 15.6, viscosidad a 25°C o punto de fluidez (mPa s) esta entre 420 a 650, preferentemente 400 a 600, solubilidad en agua y etanol, tensión superficial entre 40 a 45 mN/m, preferentemente 41.5 a 42.5 medido en solución acuosa a temperatura ambiente y a concentración de 0.1% y gravedad específica a 25 °C entre 1.05 a 1.5, preferentemente entre 1.08 a 1.1.
- 20 23. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 22 **caracterizada** porque el agente surfactante tiene las siguiente propiedades HLB o punto de niebla (°C) 15.0, viscosidad a 25°C 425 mPa s, tensión superficial de 42.5 mN/m y gravedad específica 1.08.
- 25 24. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 3 o 16 o 17 **caracterizada** porque el surfactante es TWEEN 80.
25. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 3 o 16 o 17 **caracterizada** porque el surfactante es TWEEN 60.
26. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 3 o 16 o 17 **caracterizada** porque el surfactante es TWEEN 20.
- 30 27. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 1, 2 o 3 **caracterizada** porque además contiene al menos un excipiente de uso farmacéutico.
- 35 28. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 22 **caracterizada** porque además contiene uno o más agentes diluyentes, uno o más disgregantes, uno o más lubricantes, uno o más aglutinantes y/o uno o mas agentes de revestimiento.

29. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 28
caracterizada porque el agente diluyente es Lactosa monohidrato,
Celulosa microcristalina, almidón de maíz o una combinación de
estos.
- 5 30. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 28
caracterizada porque el agente aglutinante-ligante es
polivinilpirrolidona o ciertos derivados de celulosa, como
metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa.
- 10 31. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 28
caracterizada porque el agente disgregante es crospovidona o
croscarmelosa sódica o glicolato sódico de almidón.
32. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 28
caracterizada porque el agente lubricante es estearato de Magnesio.
- 15 33. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 28
caracterizada porque el agente de revestimiento es
hidroxipropilmetilcelulosa.
34. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 28
caracterizada porque además contiene óxido de hierro.
- 20 35. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 1, 2, 4 o 16
caracterizada porque la relación P/P del ingrediente activo y del
surfactante esta entre 75:1 hasta 150:1.
36. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 35
caracterizada porque la relación del ingrediente activo y del
surfactante esta entre 90:1 hasta 120:1.
- 25 37. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 1, 2, 4 o 12
caracterizada porque la composición es la siguiente
- | | | |
|----|-----------------------------|----------|
| | Componentes | Peso (%) |
| | Drospirenona..... | 3.75 |
| | Etinilestradiol..... | 0.0025 |
| 30 | Tween 80..... | 0.0375 |
| | Povidona K-25..... | 3.00 |
| | Lactosa NF..... | 62.45 |
| | Almidón..... | 26.76 |
| | Estearato de Magnesio..... | 1.00 |
| 35 | Croscarmelosa de Sodio..... | 3.00 |

23

38. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 1, 2, 4 o 12 caracterizada porque la composición es la siguiente

	Componentes del núcleo	Peso (%)
	Drospirenona.....	3.75
5	Etinilestradiol.....	0.0375
	Tween 60.....	0.055
	Povidona K-25.....	3.00
	Lactosa monohidrato NF.....	62.43
	Almidón de Maíz.....	26.73
10	Estearato de Magnesio.....	1.00
	Croscarmelosa de Sodio.....	3.00

39. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 1, 2, 4 o 12 caracterizada porque la composición es la siguiente

	Componentes del núcleo	Peso (%)
	Drospirenona.....	3.75
	Etinilestradiol.....	0.0375
	Tween 20.....	0.025
	Povidona K-25.....	3.00
20	Lactosa monohidrato NF.....	62.43
	Almidón de Maíz.....	26.73
	Estearato de Magnesio.....	1.00
	Croscarmelosa de Sodio.....	3.00

25 40. PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN de la composición de la cláusula 1, 2, 4, 7 o 16 caracterizado porque comprende las siguientes etapas:

30 A) pasar por tamiz # 60 la drospirenona y etinilestradiol. Se coloca en un recipiente adecuado el agua y el agente surfactante, dejar de mezclar e incorporar los activos antes tamizados. Dejar con agitación durante 4 horas,

B) se incorpora el agente aglutinante-ligante y se mezcla durante 15 minutos,

35 C) pasar por molino Fitz Mill equipado con malla adecuada (granulación húmeda) la mezcla humectada de polvos. Secar los gránulos obtenidos hasta una humedad de 2.0 a 4.0 % y granular en seco con Molino Fitz Mill con malla adecuada. A la mezcla molida obtenida en el paso anterior se le incorporan el resto de los excipientes de uso farmacéutico (es decir, el resto del disgregante y la

totalidad del agente lubricante), se mezcla y se dosifica en cápsulas o comprimidos.

- 5 41. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 1, 2, 7 o 16 caracterizada porque es obtenida por el procedimiento de la cláusula 40.
42. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 1, 2, 7 o 16 caracterizada porque es usada para inhibir la ovulación y los cambios en la secreción cervical.
- 10 43. USO DE LA COMPOSICIÓN de la cláusula 1 o 2 caracterizado porque es para preparar un medicamento para evitar la concepción.



(19)

I.N.P.I.

REPUBLICA ARGENTINA

Buenos Aires, 28 de Diciembre de 2004
(10) PUBLICACION N°: AR

(21) SOLICITUD N°: P04 01 04928

(51) INT. CL.:

(12) ☒ PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD

(22) FECHA PRESENTACION: 28/12/2004

(30) DATOS PRIORIDAD:

(41) FECHA PUBLICACION SOLICITUD:
BOLETIN N°:

(61) ADICIONAL A:

(62) DIVISIONAL DE:

(71) SOLICITANTE(S): GADOR S.A.
Darwin 429, Buenos Aires, Argentina

(72) INVENTOR(ES): Daniel Zanetti, Gustavo Andrade

(74) AGENTE: 1066

(83) DEPOS. MICROORGANISMOS:

(54) TITULO DE LA INVENCION: "Composiciones Farmacéuticas sólidas que comprenden una combinación de Drospirenona, Etnilestradiol y un Agente Surfactante adecuado que presenta una homogeneidad de contenido y velocidad de disolución asegurada para la droga no micronizada, procedimiento para preparar dicha composición y uso de esta composición para preparar un medicamento"

(57) RESUMEN:

RESUMEN

La presente invención se relaciona con una composición farmacéutica asegurando una velocidad de disolución y homogenización de la droga *no micronizada* logrando una estabilidad físico-química inesperada. También con la composición farmacéutica obtenida por ese proceso y el uso de la composición farmacéutica para preparar un medicamento.

La composición farmacéutica comprende, una combinación de dos principios activos, a saber *drospirenona* y *etinilestradiol*, un agente surfactante y excipientes farmacéuticamente aceptables con la condición de que la drospirenona presente la siguiente distribución: aproximadamente el 95% de ellos presenten un tamaño de partícula inferior a 100 μm , aproximadamente el 26 % presente un tamaño de partícula inferior a 20 μm y aproximadamente el 15 % presente un tamaño de partícula inferior a 10.00 μm , o con la condición de que dichos principios activos presenten una área superficial menor a 10000 cm^2/g o con la condición que la drospirenona no se encuentra en forma micronizada. Esta composición es usada para inhibir la ovulación y los cambios en la secreción cervical.

FIGURA MAS REPRESENTATIVA N°:

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 051.00115
Fecha (ano) : 2005-12-27/09:37:50
Tramite : 002 PAGUENES D 1 RESISTIVO/ 411 PRESIDENC
Deendencia: 2005 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 98,339
FECHA : DICIEMBRE 27 DE 2005

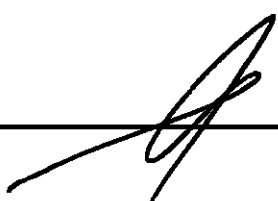
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
VERA ABOGADOS ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	36861775	27/12/2005	367,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		02 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU	124,000.00
		TOTAL :	124,000.

SON: CIENTO VEINTICUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : 
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

22 7

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación : 05120115 000000000
Fecha (HRS): 2005-12-27 09:37:50 Folios: 2/ ..
Trámite : 002 PATENTES D 1 REMISION/ 411 PRESENCIAL
Dependencia: 2020 DIVISION D' NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 000176009-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 98,330
FECHA : DICIEMBRE 27 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
VERA ABOGADOS ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	36861775	27/12/2005	367,000.

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	\$ 443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
 TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN	()	()
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 o 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

Fecha