

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-117014- -00000-0000

Fecha: 2013-05-10 11:11:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 27

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO METODO PARA PRODUCIR Y USAR UN COPOLIMERO DE
CARBOXIMETILCELULOSA SODICA Y GOSIPOL

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE LIMITED LIABILITY COMPANY "NEARMEDIC PLUS"DOMICILIO MOSCU, RUSIA74. APODERADO LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C., _____

	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 13-117014- -00000-0000 Fecha: 2013-05-10 11:11:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 27
---	---

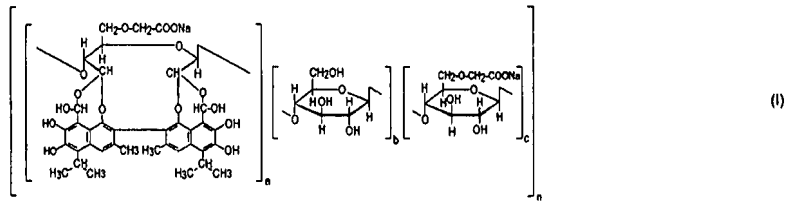
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/RU2011/000785	Fecha 2011/10/06
Publicación Internacional No.		WO 2012/050483 A1	Fecha 2012/04/19
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN		
MÉTODO PARA PRODUCIR Y USAR UN COPOLÍMERO DE CARBOXIMETILCELULOSA SÓDICA Y GOSIPOL			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
A61K 031/717, A61P 025/028, C08B 015/000			
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
LIMITED LIABILITY COMPANY "NEARMEDIC PLUS"			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		Ul. 4-aya Tverskaya-Yamskaya, 2/11-2, Moscú, 125047, Rusia	No. TELÉFONO 3 47 36 11
CIUDAD		Moscú	CORREO ELECTRÓNICO clientes@cavelier.com
DEPARTAMENTO/ESTADO			NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN Rusia
PAÍS DE RESIDENCIA		Rusia	
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. ERSHOV		Felix Ivanovich	Ruso
2. NESTERENKO		Vladimir Georgievich	Ruso
3. SARYMSAKOV		Abdushukur Abdukhalilovich	Uzbeko
4. ALEKSEEVA		Natalya Uryevna	Rusa
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. Rusia		Moscú	ul. Bolshaya Polyanka, 30-313, Moscú 190098, Rusia
2. Rusia		Moscú	Kamergersky per. 2-35, Moscú, 103009, Rusia
3. Uzbekistan		Tashkent	Massiv Sergell-4, 21-19, Tashkent, 700209, Uzbekistan
4. Rusia		Moscú	ul. Parshina, 37-101, Moscú, 123103, Rusia
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			

9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO				
APELLIDOS De Páez		NOMBRES Luz Clemencia		IDENTIFICACIÓN C.C . 35.456.344 T.P . 23.555	
DIRECCIÓN Carrera 4ª No. 72-35		No. TELÉFONO 3 47 36 11		CORREO ELECTRÓNICO cavelier@cavelier.com	
CIUDAD BOGOTA		No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL			
PAÍS COLOMBIA					
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO				
(33) PAÍS DE ORIGEN RUSIA		CÓDIGO PAÍS RU		(31) NÚMERO 2010141697	
				(32) FECHA (AAAA/MM/DD) 2010/10/11	
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS				
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.					
☐ SI ☐ NO					
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.					
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES				
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.					
☐ SI ☐ NO					
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.					
13	REDUCCIÓN DE TASAS				
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.					
☐ SI ☐ NO					
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.					
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐					
Universidades públicas o privadas ☐					
Entidades sin ánimo de lucro ☐					
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos					
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO				
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.					
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO		No. 13-0043174 No. 13-0043101		Fecha: 2013/05/08 Fecha: 2013/05/08
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL <i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>				
Nombre del Firmante LUZ CLEMENCIA DE PAEZ			Firma <i>Luz Clemencia De Páez</i> <i>TP 23555 CES</i>		
C.C 35.456.344 de Usaquéen			Tarjeta Profesional 23.555		

17	ANEXOS
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: 13 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 11 3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios: 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☒ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital. ☒ Forma PCT/IB/306. Notificación de la inscripción del cambio de nombre del solicitante OBSHESTVO S OGRANICHENNOI OTVETSTVENNOSTYU "NIARMEDIK PLUS" por LIMITED LIABILITY COMPANY "NEARMEDIC PLUS".	Documentación Jurídica 9. ☐ Poderes, si fuera el caso. 10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$500.000. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☒ Comprobante de pago una reivindicación adicional a 10 por \$30.000.

FIGURA CARATTERISTICA



(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В СООТВЕТСТВИИ С
ДОГОВОРом О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)

(19) Всемирная Организация
Интеллектуальной Собственности
Международное бюро



(43) Дата международной публикации
19 апреля 2012 (19.04.2012)

РСТ

(10) Номер международной публикации
WO 2012/050483 A1

(51) Международная патентная классификация:
C08B 15/00 (2006.01) A61K 31/717 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(21) Номер международной заявки: PCT/RU2011/000785

(22) Дата международной подачи:
06 октября 2011 (06.10.2011)

(25) Язык подачи: Русский

(26) Язык публикации: Русский

(30) Данные о приоритете:
2010141697 11 октября 2010 (11.10.2010) RU

(71) Заявитель (для всех указанных государств, кроме
US): ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "НИАРМЕДИК ПЛЮС"
(OBSHESTVO S OGRANICHENNOI OTVET-
STVENNOSTYU "NIARMEDIK PLUS") [RU/RU];
ул. 4-я Тверская-Ямская, 2/11 - 2 Москва., 125047,
Moscow (RU).

(72) Изобретатели; и

(75) Изобретатели/Заявители (только для US): ЕРШОВ,
Феликс Иванович (ERSHOV, Felix Ivanovich)
[RU/RU]; ул. Большая Полянка, 30 - 313 Москва.,
190098, Moscow (RU). НЕСТЕРЕНКО, Владимир
Георгиевич (NESTERENKO, Vladimir Georgievich)
[RU/RU]; Камергерский пер., 2 - 35 Москва., 103009,
Moscow (RU). САРЫМСАКОВ, Абдушуккур
Абдухалилович (SARYMSAKOV, Abdushukur Ab-
dulkhalilovich) [UZ/UZ]; Массив Сергели-4, 21 - 19
Ташкент., 700209, Tashkent (UZ). АЛЕКСЕЕВА,
Наталья Юрьевна (ALEKSEEVA, Natalya Uryevna)
[RU/RU]; ул. Паршина, 37 - 101 Москва., 123103,
Moscow (RU).

(74) Агент: ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ЮРИДИЧЕСКАЯ
ФИРМА ГОРОДИССКИЙ И ПАРТНЕРЫ" (LAW
FIRM "GORODISSKY & PARTNERS" LTD); МИЦ,
Александр Владимирович ул. Б.Спасская, 25, стр. 3
Москва., 129090, Moscow (RU).

(81) Указанные государства (если не указано иначе, для
каждого вида национальной охраны): AE, AG, AL,
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA,
MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG,
NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU,
RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA,
ZM, ZW.

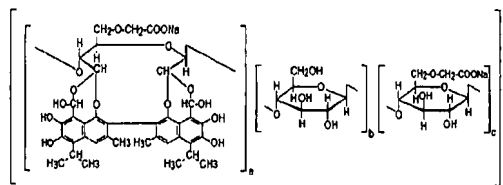
(84) Указанные государства (если не указано иначе, для
каждого вида региональной охраны): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ,
TZ, UG, ZM, ZW), евразийский (AM, AZ, BY, KG, KZ,
MD, RU, TJ, TM), европейский патент (AL, AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR,
HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL,
PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).

Опубликована:

- с отчётом о международном поиске (статья 21.3)
- до истечения срока для изменения формулы
изобретения и с повторной публикацией в случае
получения изменений (правило 48.2(h))

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING AND USING A COPOLYMER OF SODIUM CARBOXYMETHYL CELLULOSE
AND GOSSYPOL

(54) Название изобретения : СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ СОПОЛИМЕРА
НАТРИЙКАРБОКСИМЕТИЛЦЕЛЛЮЛОЗЫ И ГОССИПОЛА



(I)

(57) Abstract: The invention relates to the field of organic chemistry, pharmacology and medicine and concerns a method for producing a copolymer of sodium carboxymethyl cellulose and gossypol having the formula (I), as well as the use thereof in a combined treatment for patients with autistic spectrum disorders and cognitive impairment.

(57) Реферат: Изобретение относится к области органической химии, фармакологии и медицины и касается способа получения сополимера натрийкарбоксиметилцеллюлозы и госсипола формулы (I) и его применения в комплексной терапии пациентов с аутистическими расстройствами и когнитивными нарушениями.

5

10

15

MÉTODO PARA PRODUCIR Y USAR UN COPOLÍMERO DE
CARBOXIMETILCELULOSA SÓDICA Y GOSIPOL

20

La invención se refiere al campo de la química orgánica, la farmacología y la medicina y se refiere a un método para producir un copolímero de carboximetilcelulosa sódica y gosipol, a su uso en terapia compleja de pacientes con trastornos del espectro autista y alteraciones cognitivas, así como una composición farmacéutica que comprende el mismo que va a usarse en el tratamiento de pacientes con trastornos del espectro autista y alteraciones cognitivas, a una combinación para el tratamiento de pacientes con trastornos del espectro autista y alteraciones cognitivas y a un método para tratar a tales pacientes.

Antecedentes

En las últimas décadas, el objetivo de hallar nuevos agentes para el tratamiento de trastornos del espectro autista acompañados por graves alteraciones cognitivas se vuelve más importante desde el punto de vista médico y social en vista de la duración del tratamiento, la incapacidad grave y la inadaptación de los pacientes con trastornos del espectro autista (V.M. Bashina, Childhood Autism, Moscú, "Meditsina", 1999).

El autismo infantil se caracteriza por trastornos del desarrollo psicológico, forma autista de contacto con otras personas, trastornos de las habilidades motoras y del habla, actividades y comportamiento estereotipado que conducen a inadaptación social. No existe actualmente un concepto generalmente aceptado en la etiología de los trastornos autistas. Los motivos son diferentes, de genéticos endógenos a psicógenos y orgánicos exógenos. Se considera que el autismo infantil tiene una base neurobiológica y es el resultado de trastornos cerebrales generales.

Se conocen medicamentos para el tratamiento de trastornos del espectro autista acompañados por graves alteraciones cognitivas, que incluyen, en primer lugar, los neurolépticos. Entre los neurolépticos para el tratamiento de trastornos autistas con graves alteraciones cognitivas ahí son útiles aminazina, Neuleptil, haloperidol, Teraligen, Triptazine, Eglonil, azaleptina, clorprotixeno. Además, tales estados se tratan con antidepresivos (Anafranil, azafén, pirazidol, amitriptilina, etc.), anticonvulsivos (Finlepsin, Trileptal, Topamax). (V.V. Kovalev, Psychiatry of childhood, Moscú,

"Meditsin", 1979; V.M. Bashina, Childhood autism, Moscú, "Medicine", 1999).

Debe observarse que el uso de neurolépticos está acompañado por un alto riesgo de efectos secundarios no deseados incluyendo trastornos extrapiramidales, síndrome neuroléptico maligno, etc. Un tratamiento a largo plazo con tales neurolépticos y otros agentes psicotrópicos da como resultado efectos secundarios evidentes; pueden provocar trastornos psicológicos, neurológicos y somatovegetativos, lo que limita ciertamente la duración requerida para que la terapia con neurolépticos sea eficaz.

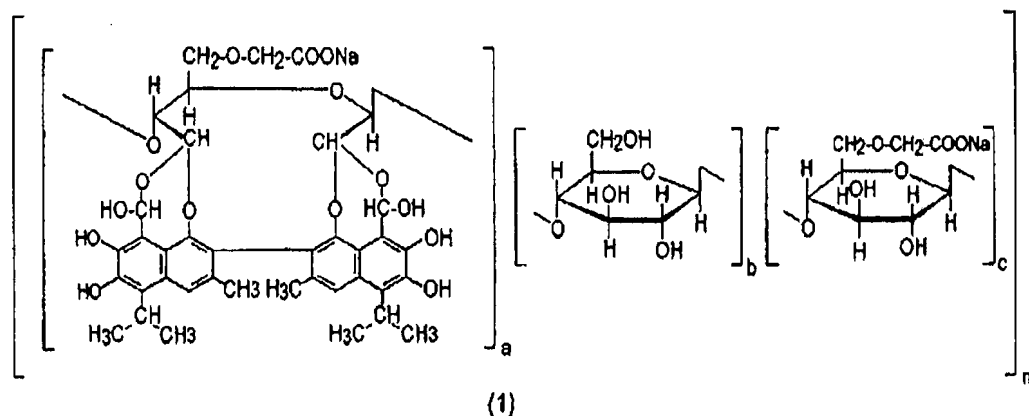
A veces, se usan nootrópicos para el tratamiento de trastornos autistas con graves alteraciones cognitivas, como medicamentos adicionales. Se considera que los nootrópicos tienen un efecto de activación directo sobre el aprendizaje, la mejora de la memoria y la actividad mental, es decir la función cognitiva. Los nootrópicos usados más comúnmente en el tratamiento de trastornos autistas con graves alteraciones cognitivas son glicina, Nootropil (piracetam), Encephabol (piriditol), ainalona (Gammalon), Tanakan (L.M. Kuzenkova, O.I. Maslova, L.S. Namazova, etc., Nootropics in cognitive neuroscience in childhood // Manual for physicians, M., 2008, pág. 54). El régimen de dosificación de los nootrópicos se ajusta individualmente. Aunque los nootrópicos se caracterizan básicamente por una buena tolerancia en niños con un grave desarrollo intelectual anómalo, su administración puede conducir a un aumento de la desinhibición motora, irritabilidad, hipertimia y alteración del sueño. Se describe que los nootrópicos tienen otros efectos secundarios: el piracetam puede provocar trastornos dispépticos y aumento de la insuficiencia coronaria; la ainalona puede provocar trastornos dispépticos, sensación de fiebre y cambios en la tensión arterial; el piriditol puede provocar náuseas y cefalea, y en niños, agitación psicomotora. Con ello, el piracetam está contraindicado en la insuficiencia renal; el piriditol está contraindicado en alta disposición a las convulsiones (L.M. Kuzenkova, O.I. Maslova, L.S. Namazova et al., Nootropics in cognitive neuroscience in childhood // Manual for physicians, M., 2008, pág. 54; S.Yu. Shtrygol, T.V. Kortunova, D.V. Shtrygol, Side Effects of Nootropics, Provisor, 2003, Número 11).

Además, en los últimos años una terapia compleja con los fármacos indicados anteriormente es lo más eficaz para el tratamiento de trastornos autistas con graves alteraciones cognitivas. Sin embargo, en este caso, pacientes con formas muy graves de autismo demuestran a menudo resistencia a los neurolépticos, lo que requiere el aumento de las dosis diarias promedio de los medicamentos. En este caso, no se observa siempre un efecto deseado, y a menudo aumentan los efectos secundarios.

En este contexto, la búsqueda de nuevos agentes adicionales para terapia patógena que permitan una seguridad y eficacia potenciadas del tratamiento de enfermedades mentales es un importante reto clínico y social.

Sumario de la invención

Los presentes inventores han descubierto sorprendentemente que una sal de sodio conocida de copolímero de carboximetilcelulosa con un grado de sustitución de 0,35 a 0,80 y gosipol, de fórmula (1):



en la que

$a:b:c = 1:(3-6):(5-7)$,

$n = 40-50$;

con un peso molecular de 120.000-130.000, y

de la siguiente fórmula empírica:

$[(C_{38}H_{39}NaO_{15})_a (C_6H_{10}O_5)_b (C_8H_{11}NaO_7)_c]_n$,

teniendo la sal de sodio actividad antiviral y usándose para el tratamiento de diversas infecciones virales, puede usarse satisfactoriamente para tratar pacientes con trastornos del espectro autista y alteraciones cognitivas.

El compuesto y el método para la producción del mismo se describen en el documento RU 2270708. Según el método conocido, se hace reaccionar una disolución acuosa de carboximetilcelulosa sódica con una disolución acuosa de ácido peryódico o peryodato de sodio en presencia de alcohol isopropílico, seguido por lavado de la dialdehído-carboximetilcelulosa resultante con una mezcla de alcohol isopropílico y agua acidificada con ácido clorhídrico, tratamiento con gosipol o ácido acético-gosipol y luego con una disolución acuosa de hidróxido de sodio, y aislamiento del producto deseado mediante precipitación de un disolvente.

El producto obtenido mediante el método conocido está contaminado con ácido clorhídrico y alcohol isopropílico. Además, las operaciones que implican disoluciones de ácido clorhídrico siempre están asociadas con determinadas dificultades.

Por tanto, el objeto de la presente invención es desarrollar un método mejorado para producir un copolímero de carboximetilcelulosa con un grado de sustitución de 0,35 a 0,80 y gosipol, de fórmula (1) sin los inconvenientes mencionados anteriormente.

Por tanto, un aspecto de la presente invención es un método para producir un copolímero de carboximetilcelulosa sódica con un grado de sustitución de 0,35 a 0,80 y gosipol, de la fórmula (I) anterior, con un peso molecular de 120.000 a 130.000, comprendiendo el método hacer reaccionar una disolución acuosa de carboximetilcelulosa sódica con un grado de sustitución de 0,35 a 0,80 con una disolución acuosa de ácido peryódico o peryodato de sodio mientras que se hace pasar dióxido de carbono a través de la disolución de reacción hasta alcanzar un pH de 3,0 a 4,5, seguido por aislar dialdehído-carboximetilcelulosa, tratar el producto obtenido con gosipol o ácido acético-gosipol y luego con una disolución alcalina acuosa, y aislar el producto deseado mediante precipitación con un disolvente orgánico.

Para aislar la dialdehído-carboximetilcelulosa, la mezcla de reacción, tras alcanzar un pH de 3,0 a 4,5, se incuba a 5-8°C en un lugar protegido de la luz durante desde 15 hasta 18 horas; se precipita la dialdehído-carboximetilcelulosa obtenida con acetona y se lava con un disolvente orgánico, preferiblemente con acetona acuosa al 70% y alcohol acuoso al 80%. Se realiza el tratamiento adicional con gosipol o ácido acético-gosipol a una temperatura de 18 a 20°C,

seguido por neutralización de la mezcla de reacción con una disolución alcalina y aislamiento del producto deseado mediante precipitación con un disolvente orgánico, preferiblemente con acetona.

El método propuesto excluye procedimientos que implican disoluciones de alcohol isopropílico y ácido clorhídrico, y proporciona un alto rendimiento del producto deseado.

Otro aspecto de la presente invención es un uso de un copolímero de carboximetilcelulosa sódica con un grado de sustitución de 0,35 a 0,80 y gosipol, de la fórmula (I) anterior en terapia compleja de pacientes con trastornos del espectro autista y alteraciones cognitivas. En particular, dicho polímero se usa en combinación con un medicamento usado para el tratamiento de trastornos cognitivos, que se seleccionan de uno o más neurolépticos, antidepresivos, anticonvulsivos, o una combinación de los mismos. Lo más preferido es usar dicho polímero producido mediante el método según la presente invención.

Otro aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica para el tratamiento de pacientes con trastornos del espectro autista y alteraciones cognitivas, que comprende, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un copolímero de carboximetilcelulosa sódica con un grado de sustitución de 0,35 a 0,80 y gosipol, de la fórmula (I) anterior, y aditivos farmacéuticamente aceptables.

La composición farmacéutica propuesta puede prepararse en diversas formulaciones dependiendo del método de uso de la misma. Una composición farmacéutica oral puede usarse en forma de comprimidos, cápsulas o suspensiones. Además, pueden usarse supositorios para la administración rectal. La cantidad de un principio activo en una composición farmacéutica puede variar dentro de un amplio intervalo dependiendo de diversos factores bien conocidos en el campo farmacéutico. Como aditivos farmacéuticamente aceptables, pueden usarse las sustancias usadas generalmente para las formulaciones anteriores. Por ejemplo, pueden usarse almidón, tal como almidón de patata, estearato de calcio o magnesio, lactosa, y otros aditivos farmacéuticamente aceptables como excipiente en comprimidos.

Actualmente, el problema de reducir la cantidad de agentes alérgenos en las preparaciones farmacéuticas adquiere más importancia.

A este respecto, el uso de Ludipress que comprende crospovidona, pirrolidona, povidona y lactosa de compresión directa como aditivo farmacéuticamente aceptable permite la sustitución completa de la lactosa en preparaciones farmacéuticas y la reducción de la cantidad de tales agentes alérgenos tales como almidón, y la reducción de la cantidad de estearato de calcio o magnesio, aumentando de ese modo la concentración de los comprimidos.

A este respecto, en una realización preferida la composición farmacéutica propuesta puede tener la siguiente proporción de los componentes, en % en peso:

principio activo de la fórmula (I) anterior - el 10,0-16,0

almidón - el 10,0-20,0

estearato de calcio o magnesio - el 0,6-0,8

Ludipress - hasta el 100.

La composición farmacéutica de la presente invención se usa generalmente en combinación con un medicamento usado para el tratamiento de trastornos cognitivos, que se selecciona de uno o más neurolépticos, antidepresivos, anticonvulsivos, o una combinación de los mismos.

Por tanto, otro aspecto de la presente invención es una combinación para el tratamiento de pacientes con trastornos del espectro autista y alteraciones cognitivas, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un copolímero de carboximetilcelulosa sódica con un grado de sustitución de 0,35 a 0,80 y gosipol, de la fórmula (I) anterior o una composición farmacéutica que comprende el mismo; y una cantidad terapéuticamente eficaz de un medicamento usado para el tratamiento de trastornos cognitivos, que se selecciona de uno o más neurolépticos, antidepresivos, anticonvulsivos o una combinación de los mismos.

Por consiguiente, otro aspecto de la presente invención es un método de tratamiento de pacientes con trastornos del espectro autista y alteraciones cognitivas, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un copolímero de carboximetilcelulosa sódica con un grado de sustitución de 0,35 a 0,80 y gosipol, de la fórmula (I) anterior en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un medicamento usado para el tratamiento de

trastornos cognitivos, que se selecciona de uno o más neurolépticos, antidepresivos, anticonvulsivos, o una combinación de los mismos.

El método puede usarse para el tratamiento de trastornos autistas y alteraciones cognitivas en niños de 6 años. Un especialista selecciona un régimen de tratamiento dependiendo de la gravedad de una enfermedad, el estado y la edad de un paciente. En particular, el tratamiento puede realizarse según el siguiente régimen: administración de un medicamento 3 veces al día durante 5 días seguido por la pausa de 5 días. Este ciclo de diez días se repite 2 veces. La duración total del tratamiento es de 30 días. Una dosis del principio activo es de 36 mg/día. Entonces, debe repetirse el ciclo.

Un medicamento usado para el tratamiento de trastornos cognitivos se selecciona de neurolépticos, antidepresivos y anticonvulsivos. Se usan Aminazina, Neuleptil, haloperidol, Teraligen, Triptazine, Eglonil, azaleptina y clorprotixeno como neurolépticos usados comúnmente. Pueden usarse medicamentos tales como Anafranil, azafén, pirazidol y amitriptilina como antidepresivos. Finlepsin, Trileptal y Topamax se usan comúnmente como anticonvulsivos.

Se proporcionan a continuación ejemplos de producción de un copolímero de carboximetilcelulosa sódica con un grado de sustitución de 0,35 a 0,80 y gosipol, de fórmula (I) y ejemplos de composiciones farmacéuticas que comprenden el copolímero y un método de tratamiento.

Ejemplos de producción 1-8

Procedimiento: Se prepara una disolución acuosa al 3% a partir de 100 g de carboximetilcelulosa sódica (Na-CMC) con un grado de sustitución de 0,35 en un reactor equipado con un agitador mecánico. Se añadió una disolución acuosa al 1% de ácido peryódico o peryodato de sodio en una cantidad de 1600 ml a la disolución de Na-CMC obtenida. Tras mezclado completo, se hace pasar dióxido de carbono gaseoso a través de la disolución hasta alcanzar un valor de pH de la disolución de 3,0 a 4,5. Entonces, se incuba la mezcla de reacción a una temperatura de 5 a 8°C durante 15-18 horas. Se precipita el producto de reacción y se lava con disolución de alcohol acuoso al 80% y acetona al 70% del exceso del oxidante y los productos de degradación del mismo. Se añade gosipol (o ácido acético-gosipol) en una cantidad del 15% de la masa inicial de carboximetilcelulosa sódica

al producto lavado, que es dialdehído-carboximetilcelulosa, y se agita a 18-20°C durante 5 minutos. Se neutraliza la mezcla de reacción con una disolución acuosa al 6% de hidróxido de sodio hasta un factor de pH de 9,0. Se aísla el producto deseado mediante precipitación con acetona seguido por lavado con el mismo disolvente hasta la eliminación completa del exceso de gosipol o su aducto, y secado al aire. El rendimiento del producto deseado es del 88%.

En la tabla 1, se muestran datos específicos de los ejemplos 1-8 de la producción del compuesto reivindicado.

Tabla 1. Ejemplos de la producción del compuesto reivindicado

Ejemplos de realizaciones del método	Grado de sustitución de Na-CMC inicial	Concentración de Na-CMC acuosa, %	Concentración de ácido periyódico o una sal del mismo, %	Volumen de una disolución de ácido periyódico o una sal del mismo, %	pH de la disolución en oxidación de Na-CMC	Temperatura de incubación, °C	Tiempo de incubación de la disolución durante la oxidación, horas	Cantidad de gosipol o su aducto tomada para una reacción, %	Temperatura en el mezclado de gosipol o su aducto, °C	Tiempo de mezclado de dialdehído, s	pH de la masa de reacción en el mezclado en una disolución alcalina	Viscosidad característica, g	Peso molecular del producto	Solubilidad en agua, %	Rendimiento del producto deseado, %
1	0,35	3	1	1600	3,0	5	16	15,0	20	5,0	10,5	0,21	36300	99,0	95
2	0,50	5	2	700	3,5	7	16	10,0	22	4,0	10,0	0,19	30000	99,3	94
3	0,65	7	4	300	4,0	8	15	7,5	23	3,0	10,0	0,18	29100	99,6	93
4	0,80	10	6	170	4,5	5	15	5,0	25	3,0	10,5	0,12	24300	99,8	92
5	0,35	5	2	700	3,5	8	18	10,0	22	4,0	10,0	0,20	35400	99,1	94
6	0,50	3	1	1600	3,0	6	16	15,0	20	5,0	10,5	0,19	31300	99,4	93
7	0,65	10	6	170	4,5	7	16	5,0	25	3,0	10,5	0,17	30800	99,5	91
8	0,80	7	4	300	4,0	5	15	7,5	23	3,0	10,0	0,13	25100	99,7	92

Ejemplo de formulación 1. Comprimidos

Se produjeron comprimidos mediante un método convencional, en particular, mezclando los componentes y prensándolos en una máquina de preparación de comprimidos. En la tabla 2, se muestran ejemplos de la composición cuantitativa de un comprimido.

Tabla 2

Ejemplos de la composición cuantitativa de un comprimido

N.º de ejemplo	1		2		3	
Peso de comprimido	100 mg		150 mg		200 mg	
Componentes	Cantidad, mg	%	Cantidad, mg	%	Cantidad, mg	%
Principio activo ^(*)	12	12	18	12	24	12
Almidón de patata	10	10	15	10	20	10
Estearato de calcio	0,65	0,65	0,98	0,65	1,30	0,65
Ludipress	77,35	77,35	116,02	77,35	154,70	77,35

(*) - copolímero de carboximetilcelulosa sódica con un grado de sustitución de 0,35 a 0,80 y gosipol, de fórmula (I).

La prueba de solubilidad ha demostrado que el 100% del principio activo se transfiere a la disolución cuando se disuelve un comprimido en 500 ml de agua en una mezcladora a 100 rpm durante 45 minutos.

Tratamiento de niños de 6 años con trastornos del espectro autista y graves alteraciones cognitivas

Se estudiaron la eficacia y seguridad del uso de carboximetilcelulosa sódica polímero con un grado de sustitución de 0,35 a 0,80 y gosipol, de fórmula (I) en una terapia compleja de niños de 6 años con trastornos del

espectro autista y graves alteraciones cognitivas. Se les administró a los niños un medicamento que comprendía un copolímero de carboximetilcelulosa sódica con un grado de sustitución de 0,35 a 0,80 y gosipol, de fórmula (I) (comprimidos que contenían 12 mg del principio activo, cuya composición se muestra en la tabla 2) con los antecedentes de terapia básica con neurolépticos tales como Neuleptil, haloperidol, aminazina, Teraligen, Triphthazine, Eglonil, azaleptina, clorprotixeno. Se usaron antidepresivos (por ejemplo, Anafranil) y anticonvulsivos (Finlepsin, Trileptal o Topamax) en algunos casos. Se usaron neurolépticos, antidepresivos y anticonvulsivos en dosis terapéuticas óptimas. El grupo de pacientes al que se le administró, además de la terapia básica, un medicamento que comprendía un copolímero de carboximetilcelulosa sódica con un grado de sustitución de 0,35 a 0,80 y gosipol, de fórmula (I) demostró una disminución de la resistencia a la terapia con neurolépticos, especialmente los pacientes con autismo muy grave. Antes de la administración de un medicamento que comprendía un copolímero de carboximetilcelulosa sódica con un grado de sustitución de 0,35 a 0,80 y gosipol, de fórmula (I), estos pacientes no demostraron un efecto terapéutico positivo con dosis crecientes de neurolépticos, y en algunos casos, se amplificaron las complicaciones de la terapia llevada a cabo hasta la pérdida de las habilidades de limpieza (encopresis, enuresis). Cuando se complementó la terapia con un medicamento que comprendía un copolímero de carboximetilcelulosa sódica con un grado de sustitución de 0,35 a 0,80 y gosipol, de fórmula (I), cesaron las manifestaciones de encopresis y enuresis, disminuyeron los trastornos catatónicos, mejoraron las funciones cognitivas y se produjo habla. En pacientes con autismo de leve a moderado, desapareció el comportamiento repetitivo limitado.

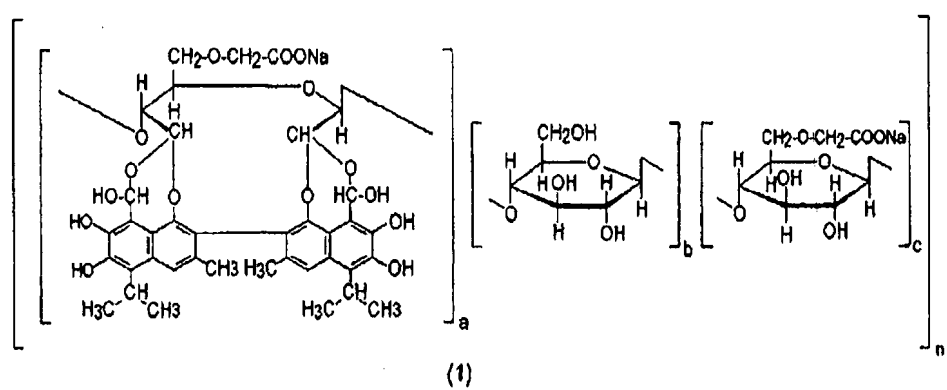
El estado mental de los pacientes mejora cuando se administra un medicamento que comprende un copolímero de

carboximetilcelulosa sódica con un grado de sustitución de 0,35 a 0,80 y gosipol, de fórmula (I). El uso de carboximetilcelulosa sódica polímero con un grado de sustitución de 0,35 a 0,80 y gosipol, de fórmula (I) como componente de terapia compleja de niños con trastornos del espectro autista y graves alteraciones cognitivas permite la eliminación de la resistencia del organismo a fármacos psicotrópicos, logrando de ese modo un efecto terapéutico con disminución de las dosis únicas y diarias de los medicamentos para terapia básica, y una mejora significativa en las funciones cognitivas de los pacientes. El uso de un medicamento que comprende un copolímero de carboximetilcelulosa sódica con un grado de sustitución de 0,35 a 0,80 y gosipol, de fórmula (I) no tiene efectos secundarios negativos en un paciente. El medicamento se tolera bien; no se notificaron reacciones tóxicas y alérgicas.

Por tanto, la presente invención permite la producción de un copolímero de carboximetilcelulosa sódica con un grado de sustitución de 0,35 a 0,80 y gosipol, de fórmula (I) mediante un método de trabajo seguro proporcionando un alto rendimiento del producto deseado y permite un uso eficaz de dicho producto en terapia compleja de pacientes con trastornos del espectro autista y alteraciones cognitivas.

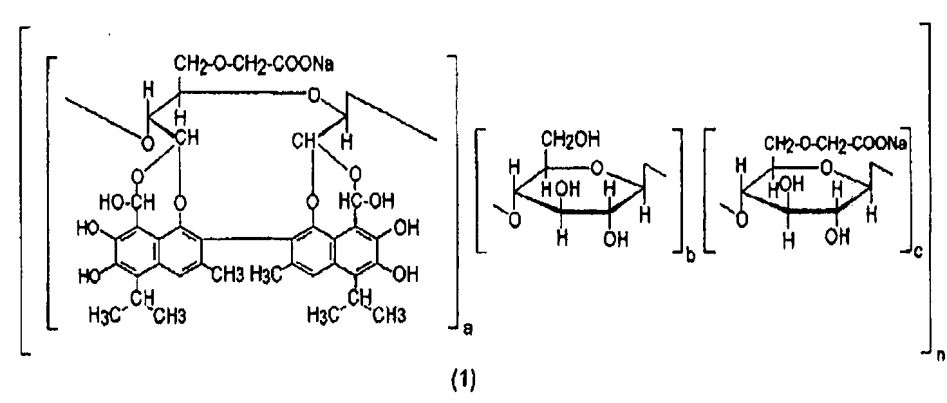
REIVINDICACIONES

1. Método de producción de un copolímero de carboximetilcelulosa sódica con un grado de sustitución de 0,35 a 0,80 y gosipol, de fórmula (1):



en la que
a:b:c = 1:(3-6):(5-7),
n = 40-50;
con un peso molecular de 120.000-130.000,
comprendiendo el método hacer reaccionar una disolución acuosa de carboximetilcelulosa sódica con un grado de sustitución de 0,35 a 0,80 con una disolución acuosa de ácido peryódico o peryodato de sodio, seguido por aislar dialdehído-carboximetilcelulosa, tratar el producto resultante con gosipol o ácido acético-gosipol y luego con una disolución alcalina acuosa, y aislar un producto deseado mediante precipitación con un disolvente orgánico, caracterizado porque la disolución acuosa de carboximetilcelulosa sódica con un grado de sustitución de 0,35 a 0,80 se hace reaccionar con la disolución acuosa de ácido peryódico o peryodato de sodio mientras se hace pasar dióxido de carbono a través de la disolución de reacción hasta alcanzar un pH de 3,0 a 4,5.

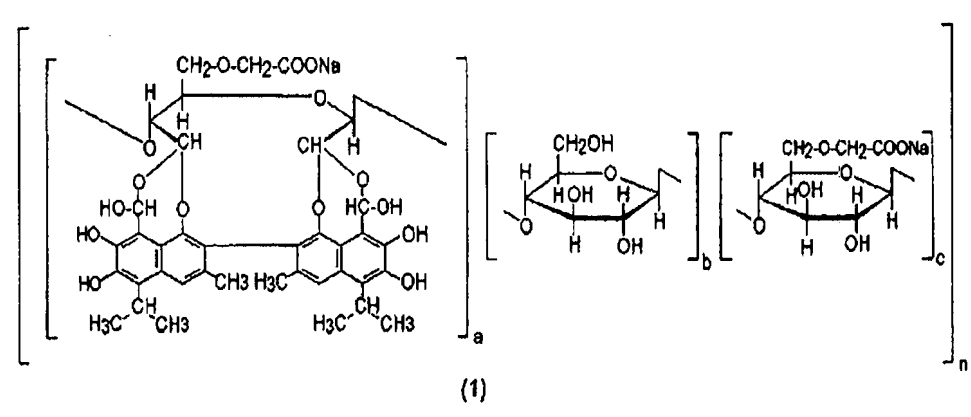
2. Uso de un copolímero de carboximetilcelulosa sódica con un grado de sustitución de 0,35 a 0,80 y gosipol, de fórmula (1):



en la que
a:b:c = 1:(3-6):(5-7),
n = 40-50;

con un peso molecular de 120.000-130.000,
en terapia compleja de pacientes con trastornos autistas
y alteraciones cognitivas.

3. Uso según la reivindicación 2, en el que el copolímero de carboximetilcelulosa sódica con un grado de sustitución de 0,35 a 0,80 y gosipol, de fórmula (1), se produce mediante el método según la reivindicación 1.
4. Uso según la reivindicación 2 ó 3, en el que el copolímero de carboximetilcelulosa sódica con un grado de sustitución de 0,35 a 0,80 y gosipol, de fórmula (1) se usa en combinación con un medicamento para el tratamiento de trastornos cognitivos seleccionados de uno a más neurolépticos, antidepresivos, anticonvulsivos o una combinación de los mismos.
5. Composición farmacéutica para su uso en terapia compleja de pacientes con trastornos autistas y alteraciones cognitivas, que comprende, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un copolímero de carboximetilcelulosa sódica con un grado de sustitución de 0,35 a 0,80 y gosipol, de fórmula (1)



en la que

$$a:b:c = 1:(3-6):(5-7),$$

$$n = 40-50;$$

con un peso molecular de 120.000-130.000,

y aditivos farmacéuticamente aceptables.

6. Composición farmacéutica según la reivindicación 5, que comprende los siguientes componentes, % en peso:

el principio activo de fórmula (1) - el 10,0-16,0,

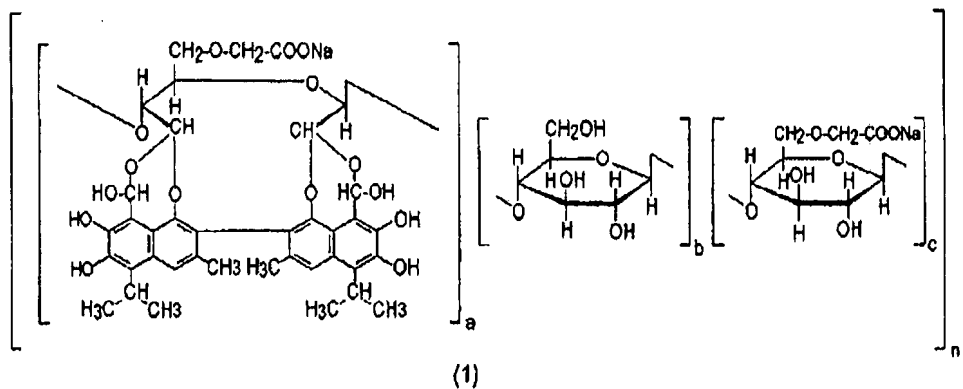
almidón - el 10,0-20,0,

estearato de calcio o magnesio - el 0,6-0,8

Ludipress - hasta el 100.

7. Composición farmacéutica según la reivindicación 5 ó 6, para su uso en una combinación con un medicamento para el tratamiento de trastornos cognitivos, seleccionados de uno o más neurolépticos, antidepresivos, anticonvulsivos o una combinación de los mismos.

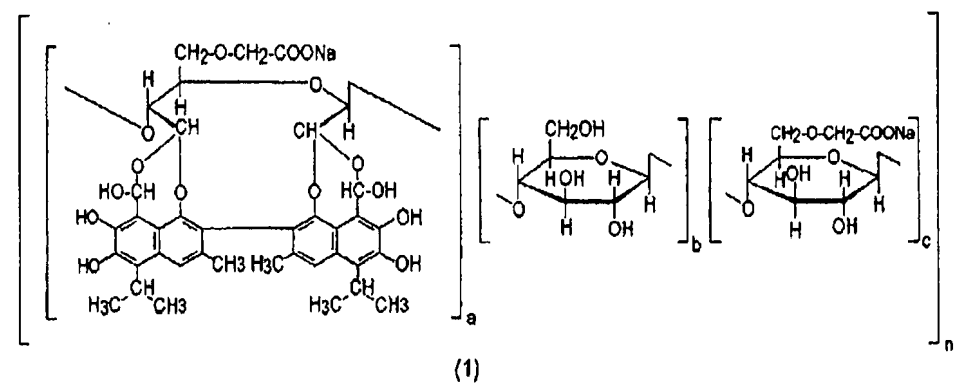
8. Combinación para el tratamiento de pacientes con trastornos acústicos y alteraciones cognitivas, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un copolímero de carboximetilcelulosa sódica con un grado de sustitución de 0,35 a 0,80 y gosipol, de fórmula (1)



en la que
a:b:c = 1:(3-6):(5-7),
n = 40-50;

con un peso molecular de 120.000-130.000,
o composición farmacéutica según la reivindicación 5 ó
6; y
una cantidad terapéuticamente eficaz de un medicamento
para el tratamiento de trastornos cognitivos,
seleccionados de uno o más neurolépticos,
antidepresivos, anticonvulsivos o una combinación de los
mismos.

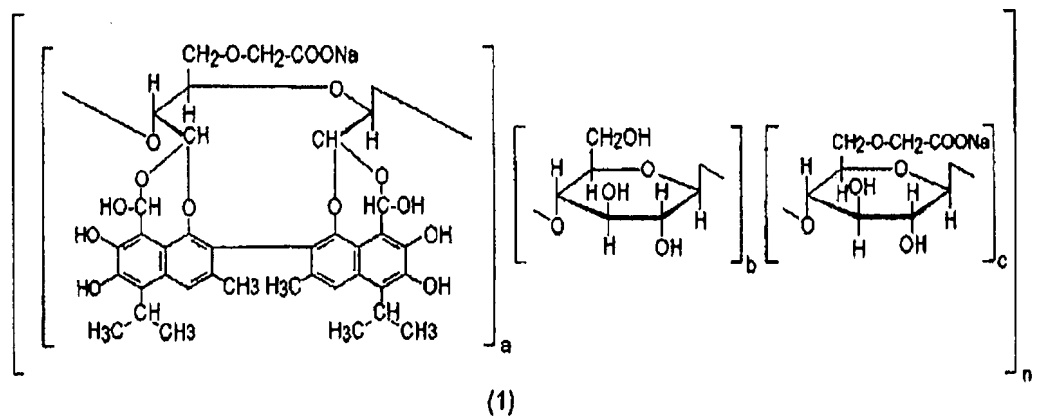
9. Método para tratar pacientes con trastornos autistas y
alteraciones cognitivas, que comprende administrar a un
paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un
copolímero de carboximetilcelulosa sódica con un grado
de sustitución de 0,35 a 0,80 y gosipol, de fórmula (1)



en la que
a:b:c = 1:(3-6):(5-7),

n = 40-50;
con un peso molecular de 120.000-130.000,
o composición farmacéutica según la reivindicación 5 ó
6, en combinación con una cantidad terapéuticamente
eficaz de un medicamento para el tratamiento de
trastornos cognitivos, seleccionados de uno o más
neurolépticos, antidepresivos, anticonvulsivos o una
combinación de los mismos.

10. Uso de un copolímero de carboximetilcelulosa sódica con
un grado de sustitución de 0,35 a 0,80 y gosipol, de
fórmula (1)



en la que
a:b:c = 1:(3-6):(5-7),
n = 40-50;
con un peso molecular de 120.000-130.000,
para producir composición farmacéutica según la
reivindicación 5 ó 6.

11. Uso según la reivindicación 10, en el que el copolímero
de carboximetilcelulosa sódica con un grado de
sustitución de 0,35 a 0,80 y gosipol, de fórmula (1) se
produce mediante el método según la reivindicación 1.

PCT

(PCT Rule 92*bis*.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

LAW FIRM "GORODISSKY & PARTNERS" LTD
MITS Alexander Vladimirovich
B.Spasskaya Str., 25, bldg. 3
Moscow, 129090
FÉDÉRATION DE RUSSIE

Date of mailing (<i>day/month/year</i>) 11 April 2013 (11.04.2013)	
Applicant's or agent's file reference 301144	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/RU2011/000785	International filing date (<i>day/month/year</i>) 06 October 2011 (06.10.2011)

1. The following indications appeared on record concerning: ☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative			
Name and Address OBSHESTVO S OGRANICHENNOI OTVETSTVENNOSTYU "NIARMEDIK PLUS" Ul. 4-aya Tverskaya-Yamskaya, 2/11 - 2 Moscow, 125047 Russian Federation		State of Nationality	State of Residence
		RU	RU
		Telephone No.	
		Facsimile No.	
		E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning: ☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence			
Name and Address LIMITED LIABILITY COMPANY "NEARMEDIC PLUS" Ul. 4-aya Tverskaya-Yamskaya, 2/11 - 2 Moscow, 125047 Russian Federation		State of Nationality	State of Residence
		RU	RU
		Telephone No.	
		Facsimile No.	
		E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary:			
4. A copy of this notification has been sent to: ☒ the receiving Office ☐ the International Searching Authority ☐ the Authority(ies) specified for supplementary search ☐ the International Preliminary Examining Authority ☒ the designated Offices concerned ☐ the elected Offices concerned ☐ other:			

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 89 95	Authorized officer Porohovski Youri e-mail pt04.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 04
--	---

25

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

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0043174
		Bogotá D.C., Mayo 08 de 2013 - 08:27:00

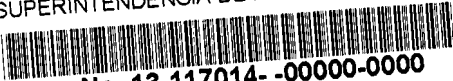
RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS					NI 860.041.367
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	189813046	07/05/2013	29.701.000.00

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00
				<u>\$500.000.00</u>
			=====	

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-117014- -00000-0000
Fecha: 2013-05-10 11:11:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 27

020-20241-841-001-7

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

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0043101
		Bogotá D.C., Mayo 08 de 2013 - 08:27:00

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	189813046	07/05/2013	29.701.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	
			Vr.UNDITARIO Vr.CONCEPTO
			30.000.00 30.000.00
			\$30.000.00
			=====

SON: **TREINTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-117014- -00000-0000
Fecha: 2013-05-10 11:11:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 27

020-20241-841-001-7



No. 13-117014- -00000-0000

Fecha: 2013-05-10 11:11:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 27

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

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

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño.
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

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