

María Carolina Moisés Mora
Abogada

Bogotá, D.C.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-110417- -00010-0000

Fecha: 2013-12-30 10:14:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 32

Doctor

JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ

Jefe Dirección de Nuevas Creaciones

Delegatura de la Propiedad Industrial

Superintendencia de Industria y Comercio

Ciudad

Referencia: Expediente No. **10-110417**

Solicitud de patente a nombre de **LABORATORIOS LA SANTÉ S.A**

MARÍA CAROLINA MOISÉS MORA, mayor de edad y vecina de esta ciudad, identificada con la cédula de ciudadanía número 60.376.736 de Cúcuta, abogada titulada, portadora de la Tarjeta Profesional número 113.920 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en mi condición de apoderada general de la sociedad **LABORATORIOS LA SANTÉ S.A.** y estando dentro de la oportunidad legal, interpongo recurso de reposición contra la decisión contenida en la Resolución No. 73411 del 29 de noviembre de 2013, expedida por el Superintendente de Industria y Comercio, por medio de la cual se niega el privilegio de patente para la solicitud contenida en el expediente de la referencia.

I. PRETENSIONES.

Que se revoque la decisión contenida en la Resolución No. 73411 del 29 de noviembre de 2013 expedida por el Superintendente de Industria y Comercio, y se proceda a conceder el privilegio de patente de invención a la solicitud de mi representada.

Calle 17 A No. 32 – 34 Bogotá, D.C.,
Tel. 3647500. Fax 3647502
Carolina.moises@lasante.com.co

4

II. DE LOS HECHOS.

1. Mediante escrito presentado el 7 de septiembre de 2010, mi representada, la sociedad **LABORATORIOS LA SANTÉ S.A.**, presentó la solicitud de patente para la invención denominada "NOVEDOSA FORMA FARMACÉUTICA DE MELOXICAM".
2. Que publicado el extracto en la Gaceta de Propiedad Industrial, PROCAPS S.A. presentó oposición con base en la información divulgada en el documento US7132452 y LABORATORIOS LAFRANCOL S.A. presentó oposición con base en la información divulgada en el documento "The Merck Index", oposiciones a las cuales se dio respuesta oportunamente.
3. Que el 23 de abril de 2013 mediante Oficio 7426 su despacho emitió el primer y único requerimiento de fondo alegando la falta de novedad y de nivel inventivo de la solicitud, con base en los documentos US2004180066; WO2006119498 y WO02087543, requerimiento al que se dio respuesta oportunamente el 30 de julio de 2013.
4. Que mediante Resolución No. 73411 del 29 de noviembre de 2013 su despacho procedió a negar el privilegio de patente alegando una supuesta falta de nivel inventivo con base en los documentos: US2004180066, WO02087543, Handbook of occupational dermatology, "Influence of methyl- β -cyclodextrin and liposomes on rheological properties of Carbopol® 974P NF gels" y "Los liposomas en dermatoterapia".

III. FUNDAMENTOS DEL RECURSO.

1. Mi mandante se permite manifestar a ese despacho que se reafirma en los argumentos que hacen parte integrante de la respuesta al oficio de fondo No. 7426 notificado por fijación en lista el 30 de abril de 2013, presentada ante ese despacho el 30 de julio de 2013.
2. El indebido análisis del nivel inventivo

El examinador objeta la altura inventiva de la formulación de las reivindicaciones 1 a 3 argumentando que:

"(...) teniendo en cuenta que el documento D1 da a conocer una composición farmacéutica (Pág. 4 Párr. [0046]) en forma de gel (Pág. 4 Párr. [0040]) que comprende diclofenaco (Pág. 4 Párr. [0040]), agua (Pág. 4 Párr. [0040]), PPG,

Calle 17 A No. 32 – 34 Bogotá, D.C.,
Tel. 3647500. Fax 3647502
Carolina.moises@lasante.com.co

María Carolina Moisés Mora **Abogada**

carbopol (Pág. 4 Párr. [0040]) y L-mentol (Pág. 4 Párr [0040]), donde el activo de las composiciones divulgadas en el documento D1 puede ser un AINE diferente al diclofenaco (Pág. 4 Párr. [0040]) como meloxicam (Pág. 3 Párr. [0027]) y a su vez el documento D3 divulga los componentes para la formación espontánea de liposomas (Pág. 1 Resumen) favorecido por la presencia de PEG-12 glicerol dimiristato (Pág. 9 Ej.2) y PEG-12 gliceril diolato (Pág. 9 Ej. 3) donde a su vez el documento D3 divulga que los liposomas mejoran la estabilidad de los activos. Por lo anterior, una persona normalmente versada en la materia tendría la suficiente motivación para incluir liposomas cargados con meloxicam en formulaciones en forma del gel, teniendo absoluta certeza de obtener formulaciones con mejor estabilidad y mejores características de penetración en la piel”.

Al respecto, la solicitante quisiera anotar que nada en las anterioridades D1 y D3 trasladadas por el señor examinador enseña cómo preparar una composición con las características de biodisponibilidad y estabilidad de la composición de la presente invención. De hecho las enseñanzas del documento D1 se limitan a formulaciones tópicas que contienen un AINE, las cuales son particularmente útiles para aliviar el dolor e inflamación asociados con el virus del herpes. En su pliego reivindicatorio la solicitud reclama cualquier composición tópica que comprenda un AINE para usar en el tratamiento del dolor y la inflamación asociados con infección causada por el virus del herpes, sin que se caracterice adecuadamente las composiciones reclamadas, es decir el objeto del documento D1 es proteger el uso de AINES en cualquier formulación tópica en el tratamiento de infecciones causadas por el virus del herpes y en ningún momento el problema a resolver por dicha solicitud tiene que ver con mejorar la absorción de meloxicam en las composiciones de uso tópico.

En el párrafo [0038] la solicitud D1 se refiere a formulaciones en gel y señala que estas comprenden cualquier agente formador de gel dentro de los cuales menciona el carbopol, y adicionalmente establece que la formulación en gel puede comprender agentes auxiliares, comúnmente usados en este tipo de formulaciones, tales como preservativos, antioxidantes, estabilizantes, colorantes y perfumes.

Adicionalmente, la anterioridad presenta 14 ejemplos de los cuales 5 se refieren a formulaciones en gel (Ejs. 1, 2, 7, 9 y 10), donde como es de notar los 5 ejemplos comprenden los mismos ingredientes (AINE, L-mentol, PPG, TEA, carbopol, alcohol isopropílico y agua) en diferentes proporciones y se preparan usando el mismo método (el cual es diferente al de la presente solicitud), es decir el documento D1

Calle 17 A No. 32 – 34 Bogotá, D.C.,
Tel. 3647500. Fax 3647502
Carolina.moises@lasante.com.co

María Carolina Moisés Mora

Abogada

no motivaría a ninguna persona de nivel medio versada en la materia a diseñar composiciones con componentes diferentes a los mencionados en los ejemplos y agentes diferentes a agentes preservantes, antioxidantes, estabilizantes, colorantes y perfumes.

5.2 Diferencias entre la solicitud en cuestión y el documento D1.

En el examen realizado, el Señor Examinador asegura que para la persona versada en la materia sería obvio derivar las composiciones descritas en la presente invención a partir de las enseñanzas del documento D1, toda vez que las diferencias se limitan a que la composición de la invención comprende derivados de diacilglicerol de poli etilenglicol que permiten la formación de liposomas cargados de meloxicam.

Sin embargo, con referencia a dicho argumento me permito resaltar que existen diferencias significativas entre las composiciones reveladas en el documento citado y aquellas que son reclamadas por la solicitud en estudio.

En primer lugar, el documento D1 a diferencia de lo señalado por el señor examinador no sugiere el uso de una composición que contiene PPG-1 trideceth-6 (tridecil-polioxipropilen, polioxietilen éter), la cual actúa como modificador reológico de la composición, agente gelificante y promotor de las buenas características de propagación de la misma, logrando de este modo mejorar el comportamiento de la formulación sobre la piel y permitiendo que el principio activo se disperse uniformemente sobre la misma. La composición que comprende PPG-1 trideceth-6 (tridecil-polioxipropilen, polioxietilen éter) que se incluye en la invención de mi mandante no es simplemente el propilenglicol incluido en las formulaciones de la anterioridad D1, la composición incluida en la invención se conoce comercialmente bajo el nombre de SALCARE® SC91 y no presenta las mismas características del propilenglicol incluido en las formulaciones del documento D1 (ver anexo 3).

Por otro lado, el documento D1 no sugiere en ningún momento el uso de compuestos derivados de diacilglicerol de polietilenglicol los cuales son parte esencial de la presente invención, puesto que estos compuestos potencian la absorción del principio activo meloxicam en las composiciones en gel para aplicación tópica de la invención y además le proveen una estabilidad adecuada. El

**Calle 17 A No. 32 – 34 Bogotá, D.C.,
Tel. 3647500. Fax 3647502
Carolina.moises@lasante.com.co**

María Carolina Moisés Mora
Abogada

documento D1 tampoco menciona o sugiere la incorporación de liposomas dentro de las composiciones en gel.

Adicionalmente, una persona de nivel medio versada en la materia en base a lo revelado en el documento D1 se alejaría completamente de las composiciones de la presente solicitud porque ninguna de las composiciones en gel reveladas en dicha anterioridad comprende algún derivado de diacilglicerol de polietilenglicol, ni siquiera PEG. La anterioridad citada, se limita a presentar ejemplos de cómo preparar un gel con componentes básicos, donde no se encuentra ningún potenciador de la absorción, ni algún agente con las características del SALCARE® SC91 y por lo tanto las composiciones reveladas en el documento D1 no presentarán las características de buena absorción que presentan las composiciones reclamadas.

En el examen realizado, el Señor Examinador asegura que para la persona versada en la materia sería obvio derivar las composiciones descritas en la presente invención a partir de las enseñanzas del documento D3.

Sin embargo, con referencia a dicho argumento me permito resaltar que existen diferencias significativas entre las composiciones reveladas en el documento citado y aquellas que son reclamadas por la solicitud en estudio.

En primer lugar, el documento D3 no enseña cómo resolver el problema técnico de la administración oral del meloxicam, principalmente, porque dicha anterioridad está dirigida a composiciones de nifedipino, dextrometorfano y danazol, y no hace referencia a ningún AINE.

El documento D3 señala que los liposomas se han usado en sistemas de liberación para administración tópica, intravenosa, inter-oral y subcutánea, sin embargo, las composiciones de la anterioridad son pre-liposomas destinados a usarse en cavidades donde el contenido de agua sea alto y su pH sea muy bajo debido a la presencia de ácido clorhídrico (Pág. 11, Párr. [0035]), de modo que se puedan formar los liposomas luego de su administración. De forma diferente, en las composiciones de la presente solicitud los liposomas se forman durante el proceso de preparación.

Calle 17 A No. 32 – 34 Bogotá, D.C.,
Tel. 3647500. Fax 3647502
Carolina.moises@lasante.com.co

María Carolina Moisés Mora ***Abogada***

Por otro lado, la anterioridad menciona que los liposomas formados son introducidos dentro de cápsulas de gelatina para mejorar su estabilidad (Párrs. [0020] y [0022]), a diferencia de las composiciones de la presente solicitud las cuales no requieren ser introducidas dentro de cápsulas para presentar una estabilidad adecuada. Como se mencionó en la descripción detallada de la invención, el objetivo de la presente invención es preparar una formulación farmacéutica para uso tópico que contenga meloxicam, que no presente los efectos secundarios gastrointestinales, cardíacos y renales, que garantice una buena biodisponibilidad tras su uso externo y una concentración terapéutica eficaz en la zona objeto, que ofrezca una buena estabilidad durante un largo periodo de tiempo y que sea apta para su uso externo sobre la piel, dichos objetivos fueron alcanzados con las composiciones de la invención, solución a la que no se llega de manera obvia o evidente a partir de la información divulgada en el documento D3 porque dicha anterioridad sugiere que para estabilizar los liposomas se requiere encapsularlos para evitar que éstos se oxiden (Párr. 0022].

Adicionalmente, a diferencia de las composiciones de la anterioridad, las composiciones de la presente solicitud no comprenden colesterol y/o vitamina E como todas las composiciones reveladas en el documento D3 y los cuales comúnmente son usados para estabilizar las composiciones que contienen lípidos pegilados (ver ejemplos 1 a 8). Entonces no es claro por qué el señor examinador desestima la sorprendente estabilidad de la composición de mi mandante, cuando es obvio a partir del documento D3 que los liposomas obtenidos a partir de lípidos pegilados requieren del uso de colesterol y/o vitamina E para ser estabilizados.

Es de resaltar que un componente esencial adicional de la composición reclamada corresponde a una composición que comprende PPG-1 trideceth 6, la cual actúa promoviendo las características de propagación del principio activo y como modificador reológico, actuando de esta manera junto con el derivado de diacilglicerol de polietilnglicol para conseguir el objetivo de mejorar la absorción del meloxicam en la formulación en gel de la presente solicitud. Dicho componente esencial de la presente solicitud no es mencionado, ni sugerido en las composiciones de la anterioridad.

Finalmente, en ningún aparte del documento D3 existe sugerencia o motivación para la persona normalmente versada en la materia que la conduzca a incorporar los pre-liposomas divulgados en dicho documento dentro de una formulación en gel que además comprende componentes que no son mencionados en la anterioridad.

Calle 17 A No. 32 – 34 Bogotá, D.C.,
Tel. 3647500. Fax 3647502
Carolina.moises@lasante.com.co

María Carolina Moisés Mora ***Abogada***

Del análisis realizado por el señor examinador es clara la intención de denegar la solicitud de mi mandante a partir de un análisis en retrospectiva, ex post-facto o hindsight, porque el examinador se dedica a unir partes de diferentes documentos como si de una colcha de retazos se tratara con el fin de ubicar las características de la invención de la que ya tiene conocimiento y de este modo afectar su nivel inventivo, sin tener en cuenta el esfuerzo inventivo que fue necesario para llegar a una composición con las características de la composición reclamada. El documento D1 en ningún momento sugiere el uso de una composición que comprenda PPG-1 trideceth-6 (que es diferente al sólo propilenglicol afirmado por el examinador en la Resolución 73411 del 29 de noviembre de 2013) por lo tanto la diferencia entre la composición de la invención y las composiciones de la anterioridad no se limitan únicamente al derivado de diacilglicerol de polietilenglicol y adicionalmente, el documento D3 la única característica que comparte con la invención es que las composiciones comprenden un derivado de diacilglicerol de polietilenglicol, pero el problema técnico que intenta solucionar y los principios activos a los que se refiere son completamente diferentes. Por otro lado, el documento D3 sugiere el uso de colesterol y/o vitamina E y el uso de cápsulas de gelatina para estabilizar los liposomas formados por los derivados de diacilglicerol de polietilenglicol estrategias que no son usadas para la composición de mi representada. A pesar de lo anterior, el señor examinador considera que el documento D3 es el documento que sugeriría la solución al problema técnico propuesto por la invención, que es una composición completamente diferente a la divulgada en dicha anterioridad (en la cual no es necesario el uso de ninguna de las soluciones propuestas por el documento D3 para estabilizar los liposomas). Cabe decir que no por el hecho de que un auxiliar de formulación fuera usado con anterioridad para un fin, esto quiera decir que cualquier composición que lo comprenda carece de nivel inventivo. Si la solución propuesta por mi representada fuera obvia o evidente a partir del estado de la técnica entonces por qué no se había llegado con anterioridad a la solución propuesta? O por qué el señor examinador debe valerse de cinco documentos para poder demostrar la supuesta falta de nivel inventivo?

Ni el documento D1, ni el documento D3 sugieren el uso de una composición que comprende PPG-1 trideceth-6 (tal como SALCARE®), entonces no es claro por qué el señor examinador considera que la invención es obvia a partir de dichos documentos, más aún teniendo en cuenta que dicha composición que comprende PPG-1 trideceth-6 juega un papel importante en la composición de mi

Calle 17 A No. 32 – 34 Bogotá, D.C.,
Tel. 3647500. Fax 3647502
Carolina.moises@lasante.com.co

María Carolina Moisés Mora

Abogada

representada, ya que la reología de la composición constituye un factor clave en el comportamiento de la formulación puesto que las características organolépticas y reológicas idóneas para la administración tópica (extensibilidad y textura adecuadas), además permiten la máxima velocidad de liberación del principio activo y de este modo no constituyen un factor limitativo de la posterior absorción transdérmica. Por lo tanto, además de optimizar el vehículo de aplicación tópica de forma que se maximice la biodisponibilidad del fármaco, es también importante asegurar que la preparación sea estéticamente aceptable para el paciente, fácil de usar y que se adhiera al área deseada el tiempo requerido.

Finalmente, el señor examinador apoya su análisis retrospectivo en los documentos "Los liposomas en dermatoterapia" e "influence of methyl- β -cyclodextrin and liposomes on rheological properties of Carbopol® 974NF gels", señalando que "(...) *los liposomas son sistemas de liberación de fármacos, que permiten transportarlos cuando se encuentran en contacto con la piel resultado de sus características hidrofóbicas, de esta forma el liposoma permite permear la piel y así mejorar la biodisponibilidad de una sustancia activa. Sumado a lo anterior la aplicación de un gel permite la hidratación de la piel y a su vez favorecer el transporte de sustancias del exterior al interior de la piel, como es el caso de los liposomas*".

Frente a las afirmaciones y los documentos referenciados por el señor examinador mi representada señala que claramente las formulaciones en liposomas eran previamente conocidas en el estado de la técnica, al igual que sus beneficios. Sin embargo como podrá observar el señor examinador, la presente solicitud se encuentra dirigida a una composición farmacéutica con unas características bastante bien definidas y no a cualquier liposoma que comprenda meloxicam. Tal como es señalado en el documento de título "Los liposomas en dermatoterapia" citado por el señor examinador, el resultado obtenido al introducir un fármaco a un liposoma depende de la formulación usada; en la página número tres del mencionado artículo, el segundo párrafo del título antimicóticos dice "Los autores reportan que en algunos casos, según la formulación, se logra incrementar la penetración dérmica y transdérmica simultáneamente, como resultado de la encapsulación en liposomas" (el subrayado es mío), en el párrafo 5 del mismo título se enuncia: "Los autores concluyen que el econazol no presenta ninguna superioridad administrado en forma liposómica, lo cual contradice los resultados reportados por Mezei et al., quienes reportaron la liberación controlada de econazol mediante sistemas liposómicos", en la página 5 el mencionado artículo en su primer

Calle 17 A No. 32 – 34 Bogotá, D.C.,
Tel. 3647500. Fax 3647502
Carolina.moises@lasante.com.co

María Carolina Moisés Mora **Abogada**

párrafo menciona: "Se muestra también, la influencia de la formulación sobre la actividad biológica, dado que algunas fórmulas mostraron actividad transdérmica y otras, sólo dérmica (local), aunque en ese caso la absorción percutánea es indeseable" (el subrayado es mío), y finalmente, el título consideraciones para el estudio de los sistemas liposómicos presenta los siguientes párrafos: "Para llevar a cabo un estudio de la liberación de un determinado fármaco en forma liposómica dentro y a través de la piel, resulta indispensable contar con un producto liposómico apropiado para la aplicación tópica y que reúna los requisitos de consistencia, extensibilidad, adhesión y calidad cosmética necesarios. Esto se logra incorporando la suspensión liposómica obtenida en una formulación que proporcione estas características. Además de esto, el medicamento en su conjunto debe ser química y físicamente estable por un periodo razonable, lo cual asegura una mayor precisión y seguridad en los resultados. Para lograrlo, es importante realizar una selección adecuada de los componentes lipídicos de la membranas, liposómicas, así como de las sustancias auxiliares que formarán el vehículo en el cual se incorporará la suspensión liposómica" (el subrayado es mío). De lo anterior podrá el señor examinador concluir que, como se dijo en la respuesta al único requerimiento de fondo trasladado, las características de la formulación de mi representada como son la buena absorción del meloxicam, la adecuada estabilidad, y la extensibilidad no son consecuencia únicamente del uso de un derivado de diacilglicerol de polietilenglicol y de la formación de liposomas, sino de todos los componentes de la formulación a la cual se llegó después de una ardua labor de investigación.

Por otro lado, el documento "Influence of methyl- β -cyclodextrin and liposomes on rheological properties of carbopol® 974P NF gels" no sugiere tampoco las formulaciones de la presente invención ya que el objetivo principal de dicho artículo es mostrar cómo se modifica la reología de un gel de Carbopol® 974P al incorporar liposomas y/o metil- β -ciclodextrina y no demostrar la estabilidad y mejor absorción transdérmica de meloxicam. Los liposomas de dicho artículo son formados con componentes diferentes a los de la composición de la presente solicitud (se dirige la atención del señor examinador a que todos los liposomas del artículo citado comprenden colesterol como estabilizante), principalmente éstos contienen fosfatidil colina. Por otro lado, el artículo no sugiere el uso de un derivado de diacilglicerol de polietilenglicol, ni mucho menos la incorporación de la composición

Calle 17 A No. 32 – 34 Bogotá, D.C.,
Tel. 3647500. Fax 3647502
Carolina.moises@lasante.com.co

María Carolina Moisés Mora
Abogada

denominada SALCARE®, porque según dicho artículo los geles de carbopol presentan una reología adecuada por si solos.

En consecuencia, nada en los documentos mencionados por el señor examinar sugiere las composiciones de la presente invención, tal como se muestra a continuación:

10-110417	Documento D1	Documento D3	Artículo los liposomas en dermatoterapia	Influence of methyl-β-cyclodextrin and liposomes on rheological properties of Carbopol® 974P NF gels
Composición farmacéutica en gel.	Ungüentos y geles.	Pre-liposoma incluido en una cápsula de gelatina. (El examinador señala que en la <u>página 20 línea 13 la solicitud menciona una composición para administración tópica en forma de gel sin embargo el documento sólo comprende 14</u>	Los liposomas se pueden formular en composiciones en gel y "(...) resulta indispensable contar con un producto liposómico apropiado para la aplicación tópica y <u>que reúna los requisitos de consistencia, extensibilidad, adhesión y calidad cosmética necesarios</u> . Esto se logra incorporando la suspensión liposómica obtenida en una formulación que	Geles de carbopol que contienen liposomas de fosfatidilcolina

Calle 17 A No. 32 – 34 Bogotá, D.C.,
Tel. 3647500. Fax 3647502
Carolina.moises@lasante.com.co

María Carolina Moisés Mora
Abogada

10-110417	Documento D1	Documento D3	Artículo los liposomas en dermatoterapia	Influence of methyl- β -cyclodextrin and liposomes on rheological properties of Carbopol® 974P NF gels
		<u>páginas y siempre se refiere a cápsulas).</u>	proporcione estas características"... "Para lograrlo, es importante realizar una selección adecuada de los componentes lipídicos de las membranas liposómicas, <u>así como de las sustancias auxiliares que formarán el vehículo en el cual se incorporará la suspensión liposómica</u> ".	
0,5% a 2% de meloxicam.	Meloxicam (Pág 3 Párr. [0027]).	No lo menciona	No lo menciona.	No lo menciona
3% a 8% de un derivado de diacilglicerol de polietilenglicol.	No lo menciona.	PEG-12 glicerol dimiristato (Pág. 9 Ej. 2), PEG-12 gliceril diolato (Pág. 9, Ej. 3).	No lo menciona.	No lo menciona
70% a 80% de agua.	Presenta varias composiciones	Agua 4% (el contenido de	No lo menciona.	Agua

Calle 17 A No. 32 – 34 Bogotá, D.C.,
Tel. 3647500. Fax 3647502
Carolina.moises@lasante.com.co

María Carolina Moisés Mora
Abogada

10-110417	Documento D1	Documento D3	Artículo los liposomas en dermatoterapia	Influence of methyl-β-cyclodextrin and liposomes on rheological properties of Carbopol® 974P NF gels
	con contenidos de agua diferentes. Las composiciones en gel (Ejs. 1, 2, 7, 9 y 10) presentan un contenido de agua menor a 70%.	agua debe ser bajo).		
0,2% a 1% de una composición que comprende PPG-1 trideceth-6.	No lo menciona.	No lo menciona.	No lo menciona.	No lo menciona

El nivel inventivo de la presente solicitud radica en el hecho de que las composiciones obtenidas presentan una absorción mejorada del meloxicam para uso tópico, garantizando una concentración terapéutica eficaz en el sitio de aplicación y reduciendo los efectos adversos gastrointestinales, renales y cardíacos producidos por la administración oral del compuesto y las cuales presentan buena estabilidad durante un largo periodo de tiempo. Para lograr esto, la composición reclamada comprende un

Calle 17 A No. 32 – 34 Bogotá, D.C.,
Tel. 3647500. Fax 3647502
Carolina.moises@lasante.com.co

María Carolina Moisés Mora

Abogada

compuesto potenciador de la absorción, el cual es un derivado de diacilglicerol de PEG y una composición que comprende PPG-1 Trideceth-6 como modificador reológico, el cual proporciona al preparado una adecuada extensibilidad y adaptabilidad a la superficie y cavidades cutáneas. La reología de la composición constituye un factor clave en el comportamiento de la formulación ya que las características organolépticas y reológicas idóneas para la administración tópica (extensibilidad y textura adecuadas), además permiten la máxima velocidad de liberación del principio activo y de este modo no constituyen un factor limitativo de la posterior absorción transdérmica. Por lo tanto, además de optimizar el vehículo de aplicación tópica de forma que se maximice la biodisponibilidad del fármaco, es también importante asegurar que la preparación sea estéticamente aceptable para el paciente, fácil de usar y que se adhiera al área deseada el tiempo requerido.

Por lo tanto como ya se ha mencionado varias veces, los documentos D1 y D3 ya sea en forma independiente o en forma combinada no pueden afectar el nivel inventivo de la presente solicitud porque no mencionan, ni sugieren todas las características técnicas esenciales de la invención y por lo tanto no motivarían de ninguna manera a una persona de nivel medio versada en la materia a obtenerla.

IV. PETITUM:

En atención a lo anteriormente expuesto, solicito a usted lo siguiente:

- a) Que de conformidad con lo previsto por los artículos 3 (inciso 3); 35 (inciso 2) y 59 (inciso 2) del Código Contencioso Administrativo se consideren y se resuelvan TODOS los argumentos y TODAS las cuestiones planteadas así como las que aparezcan con motivo de este recurso.
- b) Que revoque la resolución No. 73411 del día 29 de noviembre de 2013 expedida por el Superintendente de Industria y Comercio, y se proceda a conceder el privilegio de patente de invención a la solicitud de mi mandante.

V. ANEXOS:

- 1. Certificado de existencia y representación legal de LABORATORIOS LA SANTÉ S.A. donde consta mi condición de Apoderada General.

Calle 17 A No. 32 – 34 Bogotá, D.C.,
Tel. 3647500. Fax 3647502
Carolina.moises@lasante.com.co

María Carolina Moisés Mora
Abogada

2. Los existentes dentro del expediente administrativo 10-110417, especialmente los presentados junto con el memorial de respuesta al primer y único requerimiento de fondo trasladado.
3. Descripción del producto SALCARE® SC91.
4. Copia del artículo "Los liposomas en dermatoterapia" en el cual se resaltan los párrafos citados en el presente Recurso.
5. Copia del artículo "Influence of methyl- β -cyclodextrin and liposomes on rheological properties of Carbopol® 974P NF gels con algunos párrafos resaltados con el fin de dirigir la atención del examinador a dichos párrafos.

VII. NOTIFICACIONES

Mi representada, sociedad LABORATORIOS LA SANTÉ S.A. y la suscrita, recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en la Calle 17 A No. 32 - 34 de Bogotá. D.C.

Cordialmente,



MARÍA CAROLINA MOISÉS MORA

C.C. No. 60376736 de Cúcuta

Tarjeta Profesional número 113920 del Consejo Superior.

Calle 17 A No. 32 – 34 Bogotá, D.C.,
Tel. 3647500. Fax 3647502
Carolina.moises@lasante.com.co



01



* 1 3 6 1 3 1 3 6 9 *



CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE PALOQUEMAO

2 DE DICIEMBRE DE 2013

HORA 08:40:58

R040143554

PAGINA: 1 de 4

* * * * *

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

LA CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA, CON FUNDAMENTO EN LAS MATRICULAS E INSCRIPCIONES DEL REGISTRO MERCANTIL

CERTIFICA:

NOMBRE : LABORATORIOS LA SANTE S A

N.I.T. : 800013834-4

DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA:

MATRICULA NO: 00463657 DEL 26 DE JULIO DE 1991

CERTIFICA:

RENOVACION DE LA MATRICULA : 21 DE MARZO DE 2013

ULTIMO AÑO RENOVADO: 2013

ACTIVO TOTAL REPORTADO: \$160,968,038,791

CERTIFICA:

DIRECCION DE NOTIFICACION JUDICIAL : CALLE 17A NO 32-34

MUNICIPIO : BOGOTA D.C.

EMAIL DE NOTIFICACION JUDICIAL : jaqueline.camargo@lasante.com.co

DIRECCION COMERCIAL : CALLE 17A NO 32-34

MUNICIPIO : BOGOTA D.C.

EMAIL COMERCIAL : jaqueline.camargo@lasante.com.co

CERTIFICA:

CONSTITUCION: E.P. NO. 3.603 NOTARIA 10 DE CALI DEL 11 DE JUNIO - DE 1.987, INSCRITA EL 26 DE JULIO DE 1.991 BAJO EL NO. 334161 DEL LIBRO IX, SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD COMERCIAL DENOMINADA: LABORATORIOS LA SANTE S.A.-

CERTIFICA:

QUE POR E.P. NO. 1.841 NOTARIA 9 DE CALI DEL 7 DE MAYO DE 1.991, INSCRITA EL 26 DE JULIO DE 1.991, BAJO EL NO. 334163 DEL LIBRO IX LA SOCIEDAD TRASLADO SU DOMICILIO DE LA CIUDAD DE CALI A LA DE BOGOTA.-

CERTIFICA:

QUE POR E.P. NO. 1.841 NOTARIA 9 DE CALI DEL 7 DE MAYO DE 1.991, INSCRITA EL 26 DE JULIO DE 1.991, BAJO EL NO. 334163 DEL LIBRO IX LA SOCIEDAD SE TRANSFORMO DE LIMITADA EN ANONIMA BAJO EL NOMBRE - DE: LABORATORIOS LA SANTE S.A.-

CERTIFICA:

REFORMAS:

ESCRITURAS NO.	FECHA	NOTARIA	INSCRIPCION
1.683	4-IV-1.990	3 CALI	26-VII-1.991 - 334162
1.841	7- V-1.991	9 CALI	26-VII-1.991 - 334163
555	18- V-1.992	28 BTA.	20-VIII-1.992 - 375338
1.235	6- X-1.994	28 STAFE BTA	20-X -1.994 - 467347
693	24-VI-1.996	28 STAFE BTA	12-VIII-1.996 - 549895

CERTIFICA:

REFORMAS:

E.P. NO.	FECHA	NOTARIA	CIUDAD	FECHA	NO. INSC.
0000271	2000/04/14	0028	BOGOTA D.C.	2000/04/18	00725136
0000334	2001/05/21	0028	BOGOTA D.C.	2001/07/09	00784771
0003447	2002/10/11	0009	CALI (VALLE DE)	2002/10/31	00851231
0003068	2004/10/29	0028	BOGOTA D.C.	2004/11/12	00961982
0003967	2008/10/02	0028	BOGOTA D.C.	2008/10/09	01248256

CERTIFICA:

VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA. DURACION HASTA EL 7 DE MAYO DE 2041 .

CERTIFICA:

OBJETO SOCIAL: LA SOCIEDAD TENDRA COMO OBJETO LAS SIGUIENTES ACTIVIDADES: A) LA FABRICACION DE PRODUCTOS QUIMICOS, FARMACEUTICOS, NATURALES, COSMETICOS Y ALIMENTICIOS, BIEN SEAN HUMANOS O VETERINARIOS; B. LA DISTRIBUCION, COMERCIALIZACION, IMPORTACION, EXPORTACION, TRANSFORMACION Y DESARROLLO DE ESTE MISMO TIPO DE PRODUCTOS; C. LA PRESTACION DE SERVICIOS TECNICOS DE LOS RAMOS DE LA INDUSTRIA EN QUE GIRA SU OBJETO SOCIAL Y LOS DEMAS QUE PREVEAN LAS DISPOSICIONES LEGALES PARA ESTE TIPO DE SOCIEDADES. EN DESARROLLO DE SU OBJETO PODRA NEGOCIAR TODA CLASE DE TITULOS VALORES, CELEBRAR TODA CLASE DE OPERACIONES CIVILES, COMERCIALES, ADMINISTRATIVAS CON PERSONAS NATURALES O JURIDICAS, SEAN ESTAS DE DERECHO PRIVADO O DE DERECHO PUBLICO EFECTUAR OPERACIONES DE CREDITO DANDO O RECIBIENDO GARANTIAS PERSONALES O REALES, INCLUSIVE HIPOTECARIAS, GARANTIZAR Y/O AVALAR CUALQUIER TIPO DE OBLIGACIONES DE SUS FILIALES O DE TERCEROS, DOMICILIADOS DENTRO O FUERA DEL PAIS, GIRAR, ENDOSAR, DESCONTAR INSTRUMENTO NEGOCIABLES, ADQUIRIR Y NEGOCIAR PRESTAMOS DE CUALQUIER INDOLE, CEDULAS, BONOS, ADQUIRIR Y ENAJENAR ACCIONES Y/O CUOTAS DE INTERES DE TODA CLASE DE SOCIEDADES CON ARREGLO A LA LEY, INCORPORARSE A LOS NEGOCIOS DE CUALQUIER COMPAÑIA, ASOCIACION O EMPRESA QUE TENGA O SE PROPONGA OBJETOS SOCIALES SIMILARES AL DE ESTA SOCIEDAD; ADQUIRIR, VENDER, FABRICAR, PRODUCIR, CONSTRUIR IMPORTAR, EXPORTAR, DISTRIBUIR, COMERCIALIZAR, USUFRUCTUAR, GRAVAR O LIMITAR, DAR O TOMAR EN ARRENDAMIENTO O A OTRO TITULO TODA CLASE DE BIENES INMUEBLES, TOMAR EN ARRENDAMIENTO O A OTRO TITULO TODA CLASE DE BIENES INMUEBLES, TOMAR DINERO EN MUTUO, DAR EN GARANTIA LOS BIENES DE LA COMPAÑIA O LOS DE SUS FILIALES, CELEBRAR TODAS LAS OPERACIONES FINANCIERAS QUE LE PERMITAN OBTENER LOS FONDOS Y OTROS ACTIVOS NECESARIOS PARA EL DESARROLLO DE LA EMPRESA, CONSTITUIR, PROMOVER, FORMAR, ORGANIZAR Y FINANCIAR TODA CLASE DE SOCIEDADES Y VINCULARSE A SOCIEDADES YA CONSTITUIDAS, TOMAR INTERESES COMO PARTICIPE ASOCIADA O ACCIONISTA, FUNDADORA O NO, EN OTRAS COMPAÑIAS DE OBJETO ANALOGO O COMPLEMENTARIO AL SUYO; HACER APORTES EN DINERO O EN ESPECIE EN TALES SOCIEDADES, ENAJENAR SUS CUOTAS, DERECHOS O ACCIONES, ASUMIR LA REALIZACION DE CUALQUIER ACTIVIDAD DE LA INDUSTRIA FARMACEUTICA, VETERINARIA, ALIMENTICIA O COSMETICA, FUSIONARSE CON OTRAS SOCIEDADES, ABSORBERLAS, ADQUIRIR PATENTES, NOMBRES COMERCIALES, MARCAS Y DEMAS DERECHOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL; ADQUIRIR U OTORGAR CONCESIONES PARA SU EXPLOTACION; ADQUIRIR Y OBTENER MEDIOS DE COMUNICACION Y EN GENERAL CELEBRAR O EJECUTAR TODA CLASE DE CONTRATOS, ACTOS U OPERACIONES, SOBRE BIENES MUEBLES O INMUEBLES, DE CARACTER CIVIL, COMERCIAL, INDUSTRIAL O FINANCIERO QUE TENGAN RELACION CON EL OBJETO SOCIAL SEÑALADO EN ESTE ARTICULO Y QUE SEAN NECESARIOS O CONVENIENTES PARA EL



01



* 1 3 6 1 3 1 3 7 0 *



CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE PALOQUEMAO

2 DE DICIEMBRE DE 2013

HORA 08:40:58

R040143554

PAGINA: 2 de 4

* * * * *

DESARROLLO DE SUS ACTIVIDADES O LAS DE LAS EMPRESAS EN QUE LA SOCIEDAD TENGA INTERESES Y TODAS AQUELLAS QUE TENGAN COMO FINALIDAD EJERCER LOS DERECHOS Y CUMPLIR LAS OBLIGACIONES, LEGALES O CONVENCIONALES DERIVADAS DE LA EXISTENCIA Y DE LAS ACTIVIDADES DESARROLLADAS POR LA SOCIEDAD.

CERTIFICA:

CAPITAL:

** CAPITAL AUTORIZADO **

VALOR : \$4,800,000,000.00

NO. DE ACCIONES : 4,800,000.00

VALOR NOMINAL : \$1,000.00

** CAPITAL SUSCRITO **

VALOR : \$4,301,843,000.00

NO. DE ACCIONES : 4,301,843.00

VALOR NOMINAL : \$1,000.00

** CAPITAL PAGADO **

VALOR : \$4,301,843,000.00

NO. DE ACCIONES : 4,301,843.00

VALOR NOMINAL : \$1,000.00

CERTIFICA:

** JUNTA DIRECTIVA: PRINCIPAL (ES) **

QUE POR ACTA NO. 0000038 DE ASAMBLEA DE ACCIONISTAS DEL 24 DE JUNIO DE 2003, INSCRITA EL 19 DE MAYO DE 2004 BAJO EL NUMERO 00935045 DEL LIBRO IX, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
PRIMER RENGLON	
VALLECILLA BORRERO CARLOS ALBERTO	C.C. 000000006075231
SEGUNDO RENGLON	
VELEZ ECHEVERRI JULIO ALBERTO	C.C. 000000016251701
TERCER RENGLON	
GOMEZ MARQUEZ JOSE GUILLERMO	C.C. 000000016602805

** JUNTA DIRECTIVA: SUPLENTE (S) **

QUE POR ACTA NO. 0000038 DE ASAMBLEA DE ACCIONISTAS DEL 24 DE JUNIO DE 2003, INSCRITA EL 19 DE MAYO DE 2004 BAJO EL NUMERO 00935045 DEL LIBRO IX, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
PRIMER RENGLON	
VALLECILLA MARTINEZ LILIANA	C.C. 000000031147223
SEGUNDO RENGLON	
VALLECILLA MARTINEZ PATRICIA	C.C. 000000031272777
TERCER RENGLON	
VALLECILLA MARTINEZ LEONARDO	C.C. 000000016652253

CERTIFICA:

REPRESENTACION LEGAL: LA SOCIEDAD TENDRA UN GERENTE, QUE PODRA

SER O NO MIEMBRO DE LA JUNTA DIRECTIVA: EL GERENTE TENDRA TRES

SUPLENTE: PRIMER SUPLENTE, SEGUNDO SUPLENTE Y TERCER SUPLENTE

QUIENES LO REEMPLAZARAN EN SUS FALTAS ACCIDENTALES, TEMPORALES O

ABSOLUTAS.

CERTIFICA:

** NOMBRAMIENTOS **

QUE POR ACTA NO. 120 DE JUNTA DIRECTIVA DEL 20 DE AGOSTO DE 2009

INSCRITA EL 27 DE AGOSTO DE 2009 BAJO EL NUMERO 01322421 DEL LIBRO IX,

FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE IDENTIFICACION

GERENTE

BEVAN ROJAS CHARLES WINSTON C.C. 000000014957110

PRIMER SUPLENTE DEL GERENTE

MOISES MORA MARIA CAROLINA C.C. 000000060376736

QUE POR ACTA NO. 153 DE JUNTA DIRECTIVA DEL 24 DE JULIO DE 2012,

INSCRITA EL 16 DE AGOSTO DE 2012 BAJO EL NUMERO 01658911 DEL LIBRO IX,

FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE IDENTIFICACION

TERCER SUPLENTE DEL GERENTE

OTERO BOTTO EDUARDO MIGUEL C.C. 000001020741252

QUE POR ACTA NO. 156 DE JUNTA DIRECTIVA DEL 30 DE OCTUBRE DE 2012,

INSCRITA EL 13 DE NOVIEMBRE DE 2012 BAJO EL NUMERO 01680538 DEL LIBRO

IX, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE IDENTIFICACION

SEGUNDO SUPLENTE DEL GERENTE

DIAZ CALDERON YENNY C.C. 000000066818233

CERTIFICA:

FACULTADES DEL REPRESENTANTE LEGAL: A) - EJECUTAR Y HACER CUMPLIR

LOS ACUERDOS Y DECISIONES DE LA ASAMBLEA GENERAL Y DE LA JUNTA

DIRECTIVA. B) - NOMBRAR Y REMOVER LIBREMENTE A LOS EMPLEADOS DE SU

DEPENDENCIA, ASI COMO A LOS DEMAS QUE LE CORRESPONDE NOMBRAR Y

REMOVER EN EJERCICIO DE LA DELEGACION DE FUNCIONES QUE PARA TALES

EFFECTOS PUEDA HACERLE LA JUNTA DIRECTIVA. C) - CITAR A LA JUNTA

DIRECTIVA CUANDO LO CONSIDERE NECESARIO O CONVENIENTE, MANTENERLA

ADECUADA Y OPORTUNAMENTE INFORMADA SOBRE LA MARCHA DE LOS

NEGOCIOS SOCIALES; SOMETER A SU CONSIDERACION LOS BALANCES DE

PRUEBA Y LOS DEMAS ESTADOS FINANCIEROS DESTINADOS A LA

ADMINISTRACION Y SUMINISTRARLE LOS INFORMES QUE ELLA LE SOLICITE

EN RELACION CON LA SOCIEDAD Y CON SUS ACTIVIDADES. D) - PRESENTAR

A LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS EN SU REUNION ORDINARIA, EL

INFORME SOBRE LA FORMA COMO HAYA LLEVADO A CABO SU GESTION, Y

LAS MEDIDAS CUYA ADOPCION RECOMIENDA A LA ASAMBLEA. E) - LAS

DEMAS QUE LE CONFIEREN ESTOS ESTATUTOS O LA LEY. COMO

REPRESENTANTE LEGAL DE LA COMPAÑIA EN PROCESO Y FUERA DE PROCESO,

EL GERENTE TIENE FACULTADES PARA EJECUTAR Y CELEBRAR, SIN OTRAS

LIMITACIONES QUE LAS ESTABLECIDAS EN ESTOS ESTATUTOS O EN CUANTO

SE TRATE DE OPERACIONES QUE DEBAN SER PREVIAMENTE AUTORIZADAS

POR LA JUNTA DIRECTIVA O POR LA ASAMBLEA DE ACCIONISTAS,

TODOS LOS ACTOS O CONTRATOS COMPRENDIDOS DENTRO DEL OBJETO

SOCIAL O QUE TENGAN CARACTER SIMPLEMENTE PREPARATORIO,

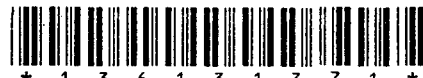
ACCESORIO O COMPLEMENTARIO PARA REALIZACION DE LOS FINES QUE

PERSIGUE LA SOCIEDAD, Y LOS QUE SE RELACIONEN DIRECTAMENTE

CON LA EXISTENCIA Y EL FUNCIONAMIENTO DE LA MISMA. EL GERENTE

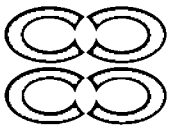
QUEDA INVESTIDO DE PODERES ESPECIALES PARA TRANSIGIR, ARBITRAR

Y COMPROMETER LOS NEGOCIOS SOCIALES; PROMOVER O COADYUVAR



01

* 1 3 6 1 3 1 3 7 1 *



**Cámara
de Comercio
de Bogotá**

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE PALOQUEMAO

2 DE DICIEMBRE DE 2013

HORA 08:40:58

R040143554

PAGINA: 3 de 4

* * * * *

ACCIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O CONTENCIOSO ADMINISTRATIVAS EN QUE LA COMPAÑIA TENGA INTERES EN INTERPONER TODOS LOS RECURSOS QUE SEAN PROCEDENTES CONFORME A LA LEY; DESISTIR DE LAS ACCIONES O RECURSOS QUE INTERPONGA; NOVAR OBLIGACIONES Y CREDITOS; DAR O RECIBIR BIENES EN PAGO; CONSTITUIR APODERADOS JUDICIALES, DELEGARLES FACULTA DES, REVOCAR MANDATOS Y SUSTITUCIONES. PARAGRAFO.- EL GERENTE PODRA OTORGAR, ACEPTAR O SUSCRIBIR TITULOS-VALORES DE CONTENIDO CREDITICIO EN NOMBRE DE LA COMPAÑIA CUANDO FALTE LA CORRESPONDIENTE CONTRAPRESTACION CAMBIARIA EN FAVOR DE ELLA A MENOS QUE SEA EXPRESAMENTE AUTORIZADO POR LA JUNTA DIRECTIVA, Y A CONDICION DE QUE LA COMPAÑIA DERIVE PROVECHO DE LA OPERACION. CORRESPONDE A LA JUNTA DIRECTIVA AUTORIZAR PREVIAMENTE AL GENERA PARA LAS OPERACIONES QUE TENGAN POR OBJETO : 1. ADQUIRIR, HIPOTECAR Y EN CUALQUIER FORMA GRAVAR O LIMITAR EL DOMINIO DE BIENES RAICES, CUALQUIERA QUE SEA SU CUANTIA ; 2. CONSTITUIR PRENDA SOBRE LOS BIENES SOCIALES O DARLOS EN ANTICRESIS; 3. HACER INVERSIONES EN BIENES DE CAPITAL O EFECTUAR REPARACIONES O MEJORAS DE LOS MISMOS CUANDO UNAS U OTRAS IMPLIQUEN, EN CADA CASO, CUOTAS O DESEMBOLSOS EN CUANTIA IGUAL O SUPERIOR A 250 SALARIOS MINIMOS MENSUALES ; 4. TOMAR DINERO EN MUTUO EN CUANTIA IGUAL O SUPERIOR A TRESCIENTOS MIL DOLARES (US\$300.000) DE LOS ESTADOS UNIDOS DE NORTEAMERICA Y CELEBRAR CONTRATOS, SEA CUAL FUERA SU NATURALEZA CUYA CUANTIA SEA O EXCEDA DE LA CUANTIA INDICADA, EXCEPTO LOS RELACIONADOS CON LA ADQUISICION O VENTA O DISTRIBUCION DE PRODUCTOS FABRICADOS O DISTRIBUCION DE PRODUCTOS FABRICADOS O DISTRIBUIDOS POR LA COMPAÑIA, LA ADQUISICION DE MATERIAS PRIMAS Y EL DESCUENTOS DE TITULOS VALORES O DE CREDITOS ORIGINADOS DE LAS OPERACIONES SOCIALES, LOS CUALES PODRA CELEBRAR O EJECUTAR EL GERENTE ILIMITADAMENTE, SIN NECESIDAD DE AUTORIZACION PREVIA DE LA JUNTA ; 5. AUTORIZAR Y CONCEDER, PRESTAMOS A LOS EMPLEADOS Y TRABAJADORES DE LA COMPAÑIA POR CUANTIAS QUE EXCEDAN DE LOS 60 SALARIOS MINIMOS MENSUALES. PARA LOS EFECTOS POR SALARIO MINIMO MENSUAL LA SUMA LEGALMENTE SE ENCUENTRE VIGENTE COMO TAL PARA EL DOMICILIO SOCIAL EN LA FECHA DE LA OPERACIN QUE SE AUTORIZA.

CERTIFICA:

QUE POR E.P. NO. 1164 DEL 12 DE NOVIEMBRE DE 1997, INSCRITA EL 18 DE NOVIEMBRE DE 1997 BAJO EL NO. 4878 DEL LIBRO V, DE LA NOTARIA 28 DE SANTAFE DE BOGOTA, COMPARECIO SERGIO VEGA BRAVO, IDENTIFICADO CON C.C. 70.064.055 DE MEDELLIN, QUIEN EN SU CALIDAD DE REPRESENTANTE LEGAL DE LABORATORIOS LA SANTE S.A., POR ESTA ESCRITURA CONFIERE PODER GENERAL, AMPLIO Y SUFICIENTE, A JORGE ENRIQUE BURGOS MARTINEZ, IDENTIFICADO CON C.C. 79.332.211 DE BOGOTA, PARA QUE EN SU NOMBRE Y REPRESENTACION LEGAL EJECUTE LOS SIGUIENTES ACTOS Y CONTRATOS ATENIENTES A SUS BIENES,

QUE ASEGURE LAS OBLIGACIONES DEL PODERDANTE, O LAS QUE CONTRAIGAN EN NOMBRE DE ESTE, CON HIPOTECA, PRENDA, O CUALQUIER GARANTIA PERSONAL. (2) REMATES. PARA QUE POR CUENTA DE LOS CREDITOS RECONOCIDOS O QUE SE RECONOZCAN A FAVOR DEL PODERDANTE ADMITA A LOS DEUDORES, EN PAGO, BIENES DISTINTOS DE LOS QUE ESTEN OBLIGADOS A DAR Y PARA QUE REMATE TALES BIENES. (3) PAGOS. PARA QUE PAGUE A LOS ACREEDORES DEL PODERDANTE Y HAGA CON ELLOS LAS TRANSACCIONES QUE CONSIDERE CONVENIENTES. (4) COBROS. PARA QUE JUDICIAL O EXTRAJUDICIALMENTE COBRE Y PERCIBA EL VALOR DE LOS CREDITOS QUE SE ADEUDEN AL PODERDANTE, EXPIDA LOS RECIBOS Y HAGA LAS CANCELACIONES CORRESPONDIENTES. (5) CUENTAS. PARA QUE EXIJA CUENTAS, LAS APRUEBE O COMPRUEBE, Y PERCIBA O PAGUE EL SALDO RESPECTIVO Y EXTIENDA EL FINIQUITO DEL CASO. (6) REPRESENTACION. PARA QUE REPRESENTA AL PODERDANTE ANTE CUALQUIER CORPORACION, ENTIDAD, FUNCIONARIO O EMPLEADO DE LA RAMA EJECUTIVA Y SUS ORGANISMOS VINCULADOS O ADSCRITOS; DE LA RAMA JUDICIAL; Y DE LA RAMA LEGISLATIVA, DEL PODER PUBLICA, EN CUALQUIER PETICION, ACTUACION, DILIGENCIA O PROCESO, SEA COMO DEMANDANTE, SEA COMO DEMANDADO O COMO COADYUVANTE DE CUALQUIERA DE LAS PARTES, PARA INICIAR O SEGUIR HASTA SU TERMINACION, LOS PROCESOS, ACTOS, DILIGENCIAS Y ACTUACIONES RESPECTIVAS. EN VIRTUD DE ESTA FACULTAD PODRA PRESENTAR A NOMBRE DEL PODERDANTE OFERTAS ANTE CUALQUIER ENTIDAD PRIVADA O PUBLICA PARA SUSCRIBIR CONTRATOS DE VENTA, SUMINISTRO O CUALQUIER OTRO QUE SE RELACIONE CON SU OBJETO SOCIAL. (7) TRIBUNAL DE ARBITRAMIENTO. PARA QUE SOMETA A LA DECISION DE ARBITROS CONFORME A LA SECCION QUINTA DEL TITULO XXXIII DEL C.P.C. O NORMAS VIGENTES SOBRE LA MATERIA LAS CONTROVERSIAS SUSCEPTIBLES DE TRANSACCION RELATIVAS A LOS DERECHOS Y OBLIGACIONES DEL PODERDANTE, Y PARA QUE LO REPRESENTA DONDE SEA NECESARIO EN EL PROCESO O PROCESOS ARBITRALES. (8) DESISTIMIENTO. PARA QUE DESISTA DE LOS PROCESOS, RECLAMACIONES O CUESTIONES EN QUE INTERVENGAN A NOMBRE DEL PODERDANTE, DE LOS RECURSOS QUE EN ELLOS INTERPONGAN Y DE LOS INCIDENTES QUE PROMUEVA. (9) TRANSIGIR. PARA QUE TRANSIGA PLEITOS Y DIFERENCIAS QUE OCURRAN RESPECTO DE LOS DERECHOS Y OBLIGACIONES DEL PODERDANTE. (10) SUSTITUCION Y RENOVACION. PARA QUE SUSTITUYAN TOTAL O PARCIALMENTE EL PRESENTE PODER Y REVOQUE SUSTITUCIONES. (11) OTORGAMIENTO DE PODERES A ABOGADOS. PARA QUE OTORQUE PODERES A ABOGADOS, CON LAS MISMAS FACULTADES A EL OTORGADAS A FIN QUE REPRESENTEN LA PODERDANTE ANTE CUALQUIER CORPORACION, ENTIDAD, FUNCIONARIO O EMPLEADO DE LA RAMA EJECUTIVA Y SUS ORGANISMOS VINCULADOS O ADSCRITOS; DE LA RAMA JUDICIAL; Y DE LA RAMA LEGISLATIVA, DEL PODER PUBLICO, EN CUALQUIER PETICION, ACTUACION DILIGENCIA O PROCESO, SEA COMO DEMANDANTE, SEA COMO DEMANDADO O COMO COADYUVANTE DE CUALQUIERA DE LAS PARTES, PARA INICIAR O SEGUIR HASTA SU TERMINACION, LOS PROCESOS, ACTOS, DILIGENCIAS Y ACTUACIONES RESPECTIVAS EN EJERCICIO DE ESTA FACULTAD PODRA PACTAR LOS HONORARIOS QUE SE CAUSEN. (12) GENERAL. PARA QUE AUMA LA PERSONERIA DEL PODERDANTE CUANDO LO ESTIME CONVENIENTE Y NECESARIO, DE TAL MODO QUE EN NINGUN CASO QUEDE SIN REPRESENTACION EN SUS NEGOCIOS.

CERTIFICA

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 3264 DEL 12 DE NOVIEMBRE DE 2004 DE

LA NOTARIA N° 28 DE BOGOTÁ D.C., INSCRITA EL 03 DE DICIEMBRE DE 2004

BAJO EL NO. 9341 DEL LIBRO V, ERICH JOSE DONADO RUIZ,

la Cámara de Comercio de Bogotá Cámara de Comercio de Bogotá Cámara de Comercio de Bogotá Cámara de Comercio de Bogotá Cámara de Comercio de Bogotá

Cámara de Comercio de Bogotá Cámara de Comercio de Bogotá Cámara de Comercio de Bogotá Cámara de Comercio de Bogotá

[illegible]



01



* 1 3 6 1 3 1 3 7 2 *



CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE PALOQUEMAO

2 DE DICIEMBRE DE 2013

HORA 08:40:58

R040143554

PAGINA: 4 de 4

* * * * *

IDENTIFICADO CON CEDULA DE CIUDADANIA NO. 8.720.463 EXPEDIDA EN BARRANQUILLA, QUIEN OBRA EN SU CALIDAD DE REPRESENTANTE LEGAL DE LABORATORIOS LA SANTE S.A., MANIFESTO QUE SIN PERJUICIO DEL PODER OTORGADO AL DOCTOR JORGE ENRIQUE BURGOS MARTINEZ MEDIANTE ESCRITURA PUBLICA NO. 0124 DEL 28 DE FEBRERO DE 2001 DE LA NOTARIA 28 DE BOGOTA, D.C., MANIFIESTO QUE POR MEDIO DE ESTA ESCRITURA PUBLICA CONFIERO PODER GENERAL, AMPLIO Y SUFICIENTE, A LA DOCTORA MARIA CAROLINA MOISES MORA, MAYOR DE EDAD, IDENTIFICADA CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NUMERO 60. 376. 736 DE CUCUTA, ABOGADA TITULADA, PORTADOR DE LA T.P. NO. 113. 920 DEL CONSEJO SUPERIOR DE LA JUDICATURA, PARA QUE EN SU NOMBRE Y EN REPRESENTACION EJECUTE LOS SIGUIENTES ACTOS Y CONTRATOS ATINENTES A SUS OBLIGACIONES Y DERECHOS DE SU REPRESENTADA: (1) REPRESENTACION. PARA QUE REPRESENTA AL PODERDANTE ANTE CUALQUIER CORPORACION, ENTIDAD, FUNCIONARIO O EMPLEADO DE LA RAMA EJECUTIVA Y SUS ORGANISMOS VINCULADOS O ADSCRITOS; DE LA RAMA JUDICIAL; Y DE LA RAMA LEGISLATIVA, DEL PODER PUBLICO, EN CUALQUIER PETICION, ACTUACION, DILIGENCIA O PROCESO, SEA COMO PETICIONARIO, DEMANDANTE, DEMANDADO O COMO COADYUVANTE DE CUALQUIERA DE LAS PARTES, PARA INICIAR O SEGUIR HASTA SU TERMINACION LOS PROCESOS, ACTOS, DILIGENCIAS Y ACTUACIONES RESPECTIVAS. (2) COBROS. PARA QUE JUDICIAL O EXTRAJUDICIALMENTE COBRE Y PERCIBA EL VALOR DE LOS CREDITOS QUE SE ADEUDEN AL PODERDANTE, EXPIDA RECIBOS Y HAGA LAS CANCELACIONES CORRESPONDIENTES. (3) REMATES. PARA QUE POR CUENTA DE LOS CREDITOS RECONOCIDOS O QUE SE RECONOZCAN A FAVOR DEL PODERDANTE ADMITA A LOS DEUDORES, EN PAGO, BIENES DISTINTOS DE LOS QUE ESTEN OBLIGADOS A DAR Y PARA QUE REMATE TALES BIENES. (4) TRIBUNAL DE ARBITRAMIENTO. PARA QUE SOMETA A LA DECISION DE ARBITROS CONFORME A LA SECCION QUINTA, TITULO XXXIII DEL C.P.C. O NORMAS QUE LO MODIFIQUEN O SUSTITUYAN, LAS CONTROVERSIAS SUSCEPTIBLES DE TRANSACCION RELATIVAS A LOS DERECHOS Y OBLIGACIONES DEL PODERDANTE, Y PARA QUE LO REPRESENTA DONDE SEA NECESARIO EN EL PROCESO O PROCESO ARBITRALES. (5) SUSCRIPCION DE CONTRATOS LABORALES. PARA QUE SUSCRIBA LOS CONTRATOS LABORALES QUE SEAN NECESARIOS PARA EL DESARROLLO DEL OBJETO SOCIAL DE LA COMPAÑIA.

CERTIFICA:

** REVISOR FISCAL **

QUE POR ACTA NO. 0000040 DE ASAMBLEA DE ACCIONISTAS DEL 2 DE MARZO DE 2004, INSCRITA EL 29 DE JUNIO DE 2004 BAJO EL NUMERO 00941100 DEL LIBRO IX, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE
REVISOR FISCAL PRINCIPAL
GALINDO ARIAS HUGO

IDENTIFICACION

C.C. 000000019101830

REVISOR FISCAL SUPLENTE

CASTRO ROJAS MELBA ELISA

C2C: 000000052267987

CERTIFICA:

QUE POR DOCUMENTO PRIVADO DEL 19 DE JULIO DE 1999, INSCRITO EL 21 DE JULIO DE 1999 BAJO EL NUMERO 00688799 DEL LIBRO IX, SE COMUNICO QUE SE

HA CONFIGURADO UNA SITUACION DE CONTROL POR PARTE DE LA SOCIEDAD MATRIZ: LABORATORIOS LA SANTE S A, RESPECTO DE LAS SIGUIENTES SOCIEDADES SUBORDINADAS:

- GALEANO QUIMICA C A

DOMICILIO: (FUERA DEL PAIS)

CERTIFICA:

DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO EN EL CODIGO DE PROCEDIMIENTO ADMINISTRATIVO Y DE LO CONTENCIOSO Y DE LA LEY 962 DE 2005, LOS ACTOS ADMINISTRATIVOS DE REGISTRO AQUI CERTIFICADOS QUEDAN EN FIRME DIEZ (10) DIAS HABILES DESPUES DE LA FECHA DE INSCRIPCION, SIEMPRE QUE NO SEAN OBJETO DE RECURSOS.

* * * EL PRESENTE CERTIFICADO NO CONSTITUYE PERMISO DE
* * * FUNCIONAMIENTO EN NINGUN CASO

INFORMACION COMPLEMENTARIA

LOS SIGUIENTES DATOS SOBRE PLANEACION DISTRITAL SON INFORMATIVOS
FECHA DE ENVIO DE INFORMACION A PLANEACION DISTRITAL : 30 DE SEPTIEMBRE DE 2013

SEÑOR EMPRESARIO, SI SU EMPRESA TIENE ACTIVOS INFERIORES A 30.000 SMLMV Y UNA PLANTA DE PERSONAL DE MENOS DE 200 TRABAJADORES, USTED TIENE DERECHO A RECIBIR UN DESCUENTO EN EL PAGO DE LOS PARAFISCALES DE 75% EN EL PRIMER AÑO DE CONSTITUCION DE SU EMPRESA, DE 50% EN EL SEGUNDO AÑO Y DE 25% EN EL TERCER AÑO. LEY 590 DE 2000 Y DECRETO 525 DE 2009.

RECUERDE INGRESAR A www.supersociedades.gov.co PARA VERIFICAR SI SU EMPRESA ESTA OBLIGADA A REMITIR ESTADOS FINANCIEROS. EVITE SANCIONES.

EL SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO,

** CERTIFICADO SIN COSTO PARA AFILIADO **

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, MEDIANTE EL OFICIO DEL 18 DE NOVIEMBRE DE 1996, LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES

ANEXO 3

(//)

 SEARCH REGION USER[Home \(/?f=true\)](#) > [Personal Care & Cosmetics \(/PersonalCare\)](#) > [Salcare® SC 91](#)

Salcare® SC 91

INCI Name:

Sodium Acrylates Copolymer (and) Paraffinum Liquidum (and) PPG-1 Trideceth-6

Company: BASF Care Creations (</bookshelves/75/website?st=20&b=192782>)

Description:

Salcare® SC 91 is an anionic acrylic copolymer dispersed in medicinal grade white oil, and is designed for use in a range of applications in the cosmetics industry. This product is used to enhance the performance of skin and hair care formulations, with a typical application level in a skin cream of around 2% polymer as supplied. It is an off-white mobile liquid, with a slight acrylic odor, and primarily functions as a thickener, suspending and stabilizing agent, gelling agent, opacifier, and promotes good spreading characteristics.

Documents

Data Sheet

[Data Sheet \(English\) \(/documents/1122528.pdf?bs=75&b=192782&st=20\)](/documents/1122528.pdf?bs=75&b=192782&st=20) -

[Google Translate \(/documents/1122528.pdf?bs=75&b=192782&st=20\)](/documents/1122528.pdf?bs=75&b=192782&st=20)

Brochure

[The Complete Care Package NYSCC Suppliers' Day 2011 Featured Products \(English\)](/documents/1126805?bs=75&b=192782&st=20)

[\(/documents/1126805?bs=75&b=192782&st=20\)](/documents/1126805?bs=75&b=192782&st=20) -

[Google Translate \(/documents/1126805?bs=75&b=192782&st=20\)](/documents/1126805?bs=75&b=192782&st=20)

Revista Cubana de Farmacia
versión On-line ISSN 1561-2988

Rev Cubana Farm v.30 n.2 Ciudad de la Habana Mayo-ago. 1996

Artículo de Revisión

Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos

Los liposomas en dermatoterapia

Dinorah Granda Cortada,¹ y Natalia A. Diduk²

1. Investigadora Aspirante. Departamento de Tecnología y Formas Terminadas.
2. Investigadora Auxiliar. Maestro en Ciencias Químicas. Departamento de Estabilidad.

RESUMEN

Se presenta una revisión de los fármacos de uso tópico reportados en la literatura que han sido encapsulados en liposomas, con el objetivo de incrementar su efectividad biológica en el tratamiento de diferentes enfermedades de la piel, haciendo énfasis en el análisis de los resultados obtenidos por diversos autores. Se hace referencia a los antecedentes de la aplicación de los liposomas en la administración tópica de medicamentos y se analizan brevemente los métodos y técnicas para el estudio de la interacción entre los liposomas y la piel. Los resultados obtenidos hasta el momento permiten pronosticar una amplia utilización de los sistemas liposómicos en dermatología en el futuro, por las numerosas ventajas que ofrecen los sistemas de administración avanzados, como son: incremento del efecto local con la consiguiente disminución de la toxicidad sistémica, versatilidad para lograr un sistema dérmico o transdérmico en dependencia de la formulación, mayor aceptabilidad cosmética, entre otros.

Palabras clave: LIPOSOMAS/uso terapéutico;
DERMATOPATIAS/quimioterapia; ADMINISTRACION TOPICA.

INTRODUCCION

La tendencia actual en tecnología farmacéutica se basa en el desarrollo de sistemas de liberación controlada de medicamentos cada vez más perfeccionados, en los cuales el vehículo favorece la penetración, la liberación e incluso, el destino farmacocinético del principio activo. Los liposomas constituyen en la actualidad uno de los sistemas de administración de medicamentos y de productos biológicos, en general, más atractivos por su funcionalidad, versatilidad de empleo y sus perspectivas futuras.¹

Desde su descubrimiento en 1961, los liposomas han sido objeto de extensas y profundas investigaciones en Medicina y Biología como transportadores de productos biológicos y como sistemas de administración de medicamentos. El

concepto original de la "bala mágica" (especificidad activa sobre un órgano o tejido, *active targeting*), no pudo lograrse en una primera etapa por las restricciones que impone la interacción de los liposomas con las células del sistema reticuloendotelial (SRE), el cual es el principal responsable del aclaramiento y detección de éstos en la circulación sistémica.²

Otras limitaciones son la variabilidad en el tamaño de las vesículas, la factibilidad del escalado, la estabilidad y el cumplimiento de los requisitos de las preparadoras parenterales como la esterilidad, la apirogenicidad, entre otros.³ Paralelamente se desarrollaron sistemas liposómicos capaces de producir especificidad pasiva (*passive targeting*) como por ejemplo, el dipéptido de muramilo y la anfotericina B.^{4,5}

Es por estas razones que la vía de administración tópica recibió una mayor atención a partir de 1980 y se introduce el término "localizadores" para definir la acción de los liposomas como transportadores de medicamentos en los sitios de mayor accesibilidad como la piel y las membranas mucosas ocular, nasal y pulmonar.

LIBERACION DE PRINCIPIOS ACTIVOS EN LA PIEL CORTICOSTEROIDES

Los corticosteroides constituyen una de las preparaciones dermatológicas más frecuentemente prescritas. Son efectivos y relativamente seguros, aunque existe un riesgo cuando se administran fármacos potentes, sobre todo en niños, dado que la manifestación de la toxicidad depende en gran medida de la extensión del área corporal a tratar y del tiempo administrado, pudiendo ocurrir supresión adrenal.^{6,7}

Los primeros investigadores en explotar las posibilidades de la acción cutánea de los liposomas fueron *Mezei y Gulasekharan* en 1980.⁸ En este primer estudio se seleccionó el acetónido de triamcinolona (0,1 %) como fármaco modelo para la encapsulación en liposomas. Se obtuvieron vesículas de tipo MLV (Multilamellar Vesicles), las cuales se formularon posteriormente como loción, gel y crema, cuya efectividad biológica se evaluó en conejos.⁹ Los resultados indicaron que la preparación liposómica liberó entre 4-5 veces más agente activo en la epidermis, comparado con el grupo control. Además, se comprobó que los niveles de triamcinolona en la región talámica fueron entre 2-3 veces menores para la forma liposómica.

Un estudio realizado con triamcinolona liposómica en humanos fue publicado por *Krowczynski y Stozek* en forma de ungüento.¹⁰ Ellos encontraron que la formulación liposómica presentaba mayor absorción en la piel (cerca de 3 veces mayor) que el ungüento empleado como control. Estos resultados les permitieron sugerir que las formulaciones liposómicas de este fármaco pueden convertirse en un sistema de liberación perfeccionado para la terapia transdérmica. Resultados similares fueron reportados por *Wohlrab y Lasch* en un estudio de penetración de hidrocortisona en liposomas.

Los autores concluyeron que la lecitina liposómica penetra rápidamente dentro de la piel humana, por lo que plantean la relevancia de estos sistemas como promotores de la penetración.¹¹ A partir de esta fecha comienzan a surgir con más frecuencia en la literatura reportes acerca de la administración

de corticoides por vía tópica; los principales estudios incluyen varios ésteres de hidrocortisona y 5-alfatestosterona, entre otros.¹²⁻¹⁴

ANTIMICOTICOS

El tratamiento de diferentes infecciones fúngicas de la piel también ha sido abordado con el objetivo de resolver los problemas de biodisponibilidad que presentan algunos fármacos antifúngicos en forma tópica convencional.¹⁵ Entre los agentes de este tipo que han sido formulados en forma liposómica se encuentran: miconazol, ketoconazol, rilopilox y econazol, entre otros.¹⁶⁻¹⁸

En el caso del econazol, se prepararon varias formulaciones con el producto en forma de base y de nitrato, las cuales se evaluaron mediante estudios de biodisposición *in vivo*, comparadas con los productos comerciales existentes (Pevaryl 1 %, Cilag A.G.) en forma de crema, gel y loción, y en fórmulas liposómicas con el fármaco libre. Los resultados indicaron que la mayoría de los productos liposómicos produjeron mayores concentraciones de econazol en las diferentes capas de la piel y menores concentraciones en los órganos internos si se comparan con las formas comerciales, según este estudio. Los autores reportan que en algunos casos, según la formulación, se logra incrementar la penetración dérmica y transdérmica simultáneamente, como resultado de la encapsulación en liposomas.¹³

En un estudio posterior se desarrolló un nuevo sistema de liberación de fármacos, en forma liposómica, denominado sistema liposómico multifásico, el cual permite optimizar la concentración del agente activo encapsulado en los liposomas, así como lograr la liberación selectiva en la piel.

Los estudios clínicos realizados con estos preparados parecen demostrar que incluso las formas liposómicas de menor concentración (0,2 y 0,5 %) presentaron igual efectividad que las fórmulas comerciales existentes en forma de crema. Además, se reportó que la forma liposómica requirió una menor frecuencia de aplicación y obtuvo una mayor aceptabilidad por parte de los pacientes tratados al declarar éstos la ausencia de irritación, comparada con la forma comercial.¹⁹

Un reporte importante lo constituye el estudio comparativo entre diferentes fármacos antifúngicos encapsulados en liposomas: econazol, miconazol, ciclopiroxalamina y rilopilox contra controles en forma no liposómica.¹⁸ Los resultados obtenidos demuestran claramente que en moléculas que presentan buena capacidad de penetración por sí mismas, la formulación en liposomas es irrelevante como en el caso de la ciclopiroxalamina, la cual fue menos efectiva que la forma convencional en los 4 modelos estudiados. Sin embargo, en el caso del rilopilox, cuya forma farmacéutica convencional contiene 0,5 % del fármaco, las formulaciones liposómicas mostraron una clara superioridad, incluso las que tenían sólo el 0,2 %. Los autores concluyen que el econazol no presenta ninguna superioridad administrado en forma liposómica, lo cual contradice los resultados reportados por Mezei et al., quienes reportaron la liberación controlada de econazol mediante sistemas liposómicos.²⁰

ANESTESICOS LOCALES

Los anestésicos locales constituyen una familia de agentes activos que se caracterizan por tener un corto tiempo de vida media en el organismo; la mayoría poseen escasa penetración en la piel y en general se consideran poco efectivos por vía tópica. Se han preparado en forma liposómica los siguientes agentes: tetracaína, dibucaína, lidocaína, entre otros.^{10,21}

En 1988, Mezei²² reportó la encapsulación del clorhidrato de tetracaína al 0,5 % en liposomas y su aplicación en el brazo de sujetos voluntarios sanos, comparando la efectividad local con respecto al producto control pontocaine (clorhidrato de tetracaína 1 %) en crema. La efectividad biológica se evaluó midiendo la pérdida gradual de la sensación causada al punzar con un estilete en el tiempo (*Pin Prick method*). Los autores reportan la superioridad de la forma liposómica con respecto a la forma comercial, la cual contiene el doble de concentración del principio activo. La intensidad y duración de la acción anestésica determinadas por el método anteriormente citado, revelan la capacidad de los liposomas para incrementar la penetración del agente activo y también la posibilidad de que la preparación liposómica funcione como un sistema de liberación prolongada dentro de la dermis.

Alentados por estos resultados, se realizaron también investigaciones con lidocaína liposómica para uso tópico comparado contra lidocaína incorporada en un vehículo apropiado (dermabase), utilizando una preparación liposómica placebo. Mezei *et al.*, reportaron resultados similares al estudio anterior: la lidocaína incorporada en liposomas fue más efectiva que la de la preparación en dermabase y que el placebo,²⁰ además, el estudio incluye resultados de microscopia electrónica que avalan la penetración del agente activo dentro de las diversas capas de la piel.²³

RETINOIDES

Los retinoides han demostrado ser eficaces en el tratamiento de diversos tipos de acné y otras dermatosis. Cuando se administran por vía sistémica producen teratogenicidad, por lo cual no deben ser empleados por pacientes del sexo femenino.

La vitamina A y la isotretinoína tienen el inconveniente adicional de que son irritantes y que durante las primeras semanas provocan la exacerbación de los síntomas de acné, por lo cual muchos pacientes se muestran insatisfechos con el tratamiento.

Estas limitaciones motivaron a varios investigadores para llevar a cabo la encapsulación de estos agentes en liposomas y los resultados preliminares han demostrado las ventajas de estas formulaciones, como por ejemplo: menor tiempo de tratamiento, la no recurrencia de los síntomas al terminar el período de tratamiento y la mayor aceptabilidad cosmética.^{24,25}

OTROS FARMACOS

El minoxidil es un agente útil en el tratamiento de la alopecia, pero su uso se ve limitado por la escasa biodisponibilidad que brindan las fórmulas comerciales existentes (solución y suspensión, Upjohn Co.). La encapsulación de minoxidil en liposomas parece ser responsable del incremento de las

concentraciones de fármaco dentro de las diversas capas de la piel.^{20,26} Se muestra también, la influencia de la formulación sobre la actividad biológica, dado que algunas fórmulas mostraron liberación transdérmica y otras, sólo dérmica (local), aunque en ese caso la absorción percutánea es indeseable.

La encapsulación de varios tipos de interferón se ha abordado en forma liposómica como una vía para incrementar su efectividad²⁷. Se encontró un discreto incremento en la efectividad del interferón aplicado en forma liposómica en comparación con la solución y la emulsión empleadas como control. Los autores concluyen que los liposomas no parecen funcionar, en este caso, como promotores de la penetración, sino que de algún modo proporcionan un entorno fisicoquímico favorable para la transferencia del interferón hacia la piel.

Estos resultados difieren de los reportados por *Foldvari et al.*,²⁸ quienes investigaron el tratamiento de las infecciones genitales producidas por papilomavirus con interferón alfa encapsulado en liposomas, comprobándose la desaparición de las lesiones cutáneas en una población femenina al término de 12 semanas de tratamiento.

Patel²⁹ reportó que el metotrexato administrado tópicamente en forma liposómica puede actuar como un sistema de liberación controlada en la epidermis. El metotrexato liposómico fue retenido en la epidermis 3 veces más que el fármaco libre, mientras que el patrón de concentración sanguínea fue opuesto.

CONSIDERACIONES PARA EL ESTUDIO DE LOS SISTEMAS LIPOSOMICOS

Para llevar a cabo el estudio de la liberación de un determinado fármaco en forma liposómica dentro y a través de la piel, resulta indispensable contar con un producto liposómico apropiado para la aplicación tópica y que reúna los requisitos de consistencia, extensibilidad, adhesión y calidad cosmética necesarios. Esto se logra incorporando la suspensión liposómica obtenida en una formulación que proporcione estas características. Además de esto, el medicamento en su conjunto debe ser química y físicamente estable por un período razonable,³⁰ lo cual asegura una mayor precisión y seguridad en los resultados.

Para lograrlo, es importante realizar una selección adecuada de los componentes lipídicos de las membranas liposómicas, así como de las sustancias auxiliares que formarán el vehículo en el cual se incorporará la suspensión liposómica. El método de elaboración debe ser escogido previendo las posibilidades de escalado; por ejemplo, se ha reportado que el método de evaporación de solventes, empleado en la fabricación del econazol en liposomas (Pevaryl Lipogel), permite, con ligeras modificaciones, obtener lotes de hasta 100 kg de producto liposómico en su forma terminada.¹⁹

Una vez obtenido el producto liposómico final deberá realizarse la caracterización y el análisis fisicoquímico de la preparación, tal y como ha sido ampliamente reportado. En el diseño del estudio del producto liposómico se deben incluir los estudios de penetración en la piel, los cuales adquieren una importancia capital en el desarrollo de productos novedosos dado que

permiten determinar las concentraciones de fármaco en las diferentes capas de la piel y en otros tejidos; además, este tema es uno de los más debatidos en la actualidad,^{31,32} porque permite aportar información al estudio de los mecanismos de penetración de los fármacos encapsulados en liposomas a través de la piel, aún más cuando se trata de determinar la liberación controlada de fármacos. Debido a la diversidad de estructura y funciones de la piel, los estudios *in vitro* para evaluar la absorción cutánea y percutánea no siempre proporcionan resultados confiables por la limitación en la modelación de las condiciones *in vivo*.^{33,34}

Estos son útiles para determinar la absorción percutánea cuando no es necesario tomar en cuenta la estabilidad de la preparación *in vivo* ni la interacción con los lípidos endógenos del estrato córneo y la epidermis viable. Los estudios de biodisposición *in vivo* permiten obtener los perfiles de concentraciones del fármaco en las diferentes capas de la piel mediante técnicas de marcaje isotópico del material encapsulado y así comprobar la absorción cutánea; simultáneamente es posible, midiendo las concentraciones del fármaco en sangre, orina y en los órganos internos, determinar la absorción percutánea, siguiendo una aplicación multidosis para asegurar la toma de la muestra cuando la concentración alcanza el estado estacionario.^{9,13,19,20,35}

Para avalar las ventajas de la aplicación en forma liposómica con respecto a las formas farmacéuticas convencionales de uso tópico, es indispensable la evaluación de la efectividad biológica. El diseño apropiado de este estudio permite comprobar la capacidad de los liposomas como localizadores del fármaco en la piel y, siempre que sea posible, debe confirmarse con ensayos clínicos. Además, se han realizado estudios de biocompatibilidad, pues a pesar de que se ha reportado la inocuidad y seguridad de los lípidos comúnmente empleados, la composición de los productos liposómicos varía según el fabricante. En este sentido, el método de evaluación histológica es muy útil pues incluye los siguientes criterios: queratinización, grosor epitelial, atipia o displasia de tejidos, inflamación epitelial, inflamación *in lamina propria*, inflamación en capa muscular, infiltrados, necrosis, entre otros.^{36,37}

CONCLUSIONES

La formulación constituye una etapa importante en el desarrollo de los sistemas liposómicos para el tratamiento de diferentes enfermedades de la piel. En dependencia de la formulación es posible lograr un efecto biológico local o un efecto sistémico; además, la formulación influye decisivamente en la velocidad de liberación del fármaco en cuestión.

En la mayoría de los casos la encapsulación en liposomas rinde mayores concentraciones del agente activo en los diferentes estratos de la piel, principalmente en la epidermis que en la circulación sistémica y órganos como cerebro, riñón e hígado, etcétera, comparada con las formas farmacéuticas convencionales, minimizando la toxicidad sistémica.

No ha sido posible esclarecer en su totalidad el mecanismo de liberación de los fármacos en la piel, así como la penetración de éstos, aunque recientemente se han encontrado hallazgos que evidencian que los liposomas

no penetran intactos a través de la piel. Se ha indicado que los sistemas liposómicos pueden actuar como promotores de la penetración (*penetration enhancers*).

Es posible lograr, en determinados casos, la optimización de la dosificación al obtener un efecto terapéutico similar con sistemas liposómicos que contienen menores concentraciones de agente activo que las formas convencionales existentes en el mercado. Otras ventajas posibles de obtener son la menor frecuencia de aplicación y el menor tiempo de tratamiento.

La aplicación tópica de diversos agentes en forma liposómica parece tener una mayor aceptabilidad cosmética, tal como reportan las encuestas de los ensayos clínicos realizados con diversos agentes como los retinoides y los anestésicos locales.

Los principales inconvenientes para el desarrollo de estos productos son la disponibilidad de materia prima a un precio costeable para su producción en gran escala, y el desarrollo de métodos de fabricación más sencillos, económicos y fáciles de escalar.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen la valiosa ayuda prestada por el DICIE en la búsqueda y selección de los trabajos revisados y al licenciado Jorge Rodríguez Chanffrau por la crítica constructiva de este manuscrito.

SUMMARY

It is presented a review of those pharmaceuticals of topical use reported in literature and which have been encapsulated in liposomes aimed at increasing their biological effectiveness in the treatment of different skin diseases, making emphasis on the analysis of the results obtained by diverse authors. History of the application of liposomes in the topical administration of drugs is dealt with, and the methods and techniques used for studying the interaction between liposomes and skin are briefly analyzed. The results obtained so far allow to predict a wide use of the liposomic systems in dermatology in the future, taking into account that the advanced administration systems offer numerous advantages, such as: increase of the local effect with the subsequent reduction of systemic toxicity, versatility to attain a dermic or transdermic system depending on formulation, and a greater cosmetic acceptability, among others.

Key words: LIPOSOMES/therapeutic use; SKIN DISEASES/drug therapy; ADMINISTRATION, TOPICAL.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS (T-12)

1. Gregoriadis G. Technology. 2. ed. Boca Raton: CRC, 1992;1-3.
2. Allen TM. Toxicity and systemic effects of phospholipids. En: Cevc G, ed. Phospholipids handbook. New York: Marcel Dekker, 1993;608-13.
3. Betageri GV, Jenkins SA, Parsons DL. Liposome drug delivery systems. ed. Technomic, Pennsylvania: 1993:6-7.



Note

Influence of methyl- β -cyclodextrin and liposomes on rheological properties of Carbopol® 974P NF gels

Laïla Boulmedarat, Jean Louis Grossiord, Elias Fattal*, Amélie Bocho

UMR CNRS 8612, School of Pharmacy, Faculté de Pharmacie, Université Paris-Sud, 5 rue JB Clément,
92296 Châtenay-Malabry Cedex, France

Received 16 September 2002; accepted 11 November 2002

Abstract

The influence of positively-charged and sterically stabilized liposomes and/or methyl- β -cyclodextrin on rheological properties of Carbopol® 974P NF hydrogels was investigated. All formulations have displayed a shear-thinning behavior of Carbopol gels, and the rate stress as a function of the shear rate was fitted using the Cross equation. An important loss of viscosity was observed when 1.5% Carbopol® gels were formed in Hepes/NaCl buffer or in a 5% aqueous solution of methyl- β -cyclodextrin. Nevertheless, when methyl- β -cyclodextrin was dissolved in buffer at 5% there was no additional effect on gel viscosity reduction. The incorporation of positively-charged and sterically stabilized liposomes at 2 mM of lipid concentration had no incidence on rheological properties of the Carbopol® gels, whereas gel viscosity was significantly increased in the presence of positively-charged liposomes at 10 mM of lipid concentration. Finally, the viscosity of hydrogels containing both liposomes and methyl- β -cyclodextrin tended to be close to control gels, remaining high and relevant for a topical delivery.

© 2002 Elsevier Science B.V. All rights reserved.

Keywords: Liposomes; Polyacrylate hydrogels; Methyl- β -cyclodextrin; Cross fitting

Due to their hydrophilic nature and broadhesive characteristics, crosslinked poly (acrylic acid) polymers such as Carbopol® polymers are among the most widely used excipients for thickening topical vehicles (lotions, creams, and gels). Methyl- β -cyclodextrin is a modified cyclodextrin which is an oligosaccharide that can be used in topical gel formulation to act as well as solubilizer for lipophilic drugs by their complexation and as penetration enhancer by improving drug absorption (Lofsson and M. son, 2001). Recently, particulate systems such as liposomes have been considered for topical delivery (Niesmann, 1992;

S. hner and Bouwstra, 1994). They can be added in a gel formulation to protect the encapsulated drugs against the degradation and to provide their controlled and sustained release. (Bocho et al., 1998; Ruel-Gariepy et al., 2002; Glavas-Dodov et al., 2002). In the present work, the rheological properties of Carbopol® 974P NF hydrogels, which are particularly interesting for pharmaceutical and cosmetic formulation, in the presence of methyl- β -cyclodextrin and/or liposomes (cationic and sterically stabilized liposomes) were investigated.

Multilamellar SPC:CHOL:SA (60:30:10 mol%) and SPC:CHOL:PEG₂₀₀₀-DSPE (64:30:06 mol%) liposomes were prepared in Hepes/NaCl (10 mM/145 mM, pH 7.4) buffer by the film hydration method (Banghan et al., 1965). Liposome suspensions were extruded

*Corresponding author. Tel.: +33-1-46835568;
fax: +33-1-46619334.
E-mail address: elias.fattal@ceep.u-psud.fr (E. Fattal).

through polycarbonate membranes with diameters of 0.4 and 0.2 μm consecutively. Oligolamellar vesicles were formed with a mean diameter, evaluated by Laser Light Scattering, around 185 nm and Zeta potential values of $+56 \pm 1.7$ and -39.9 ± 1.6 mV, respectively for SPC:CHOL:SA and SPC:CHOL:PEG₂₀₀₀-DSPE liposomes. The total lipid content in liposome suspensions was evaluated by measuring the phosphatidylcholine amount using an enzymatic assay (Phospholipides enzymatiques PAP 150, Biomerieux, France).

Carbopol[®] 974P NF was used as a vehicle for the incorporation of liposomes and/or methyl- β -cyclodextrin (Me β CD). Gels (final concentration of 1.5%, w/v) were prepared by dispersing under stirring Carbopol[®] resin in distilled water or in Hepes/NaCl buffer in which methyl- β -cyclodextrin (2 or 5%, w/v) was previously or not added. Mixtures were kept before use during 24 h at $+4^\circ\text{C}$ to ensure complete humectation of the polymer chains. The dispersions were neutralized to pH 7 with 18% NaOH solution. After dilution in Hepes/NaCl buffer, liposomes were incorporated under shaking with a vortex into Carbopol[®] vehicle (volume ratio 1:3) prepared in Hepes/NaCl buffer containing or not methyl- β -cyclodextrin (final concentrations of 2 or 5%, w/v). Lipid concentrations in the gels (final Carbopol[®] concentration of 1.5%, w/v) were 2 and 10 mM. Dispersions were neutralized as described above.

Carbopol[®] hydrogels containing methyl- β -cyclodextrin and/or liposomes were tested for basic rheological properties. Flow properties of 1.5% Carbopol[®] 974P NF hydrogels with incorporated liposomes (SPC:CHOL:SA and SPC:CHOL:PEG₂₀₀₀-DSPE at 2 and 10 mM) and methyl- β -cyclodextrin (2 and 5%) were determined on a RotoVisco 1 RV1 rheometer (Haake, Rheo, France). Measurements were performed at $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ with a shear rate ranged from 0 up to 200 s^{-1} for 2 min using the cone-plate C 60/1 $^\circ$ (diameter: 6 cm, cone angle: 1 $^\circ$) measuring system. Flow properties of liposome-free and methyl- β -cyclodextrin-free control gels (i.e. gels prepared in water or in buffer) were examined in the same conditions.

All hydrogel formulations (Fig. 1A) studied have shown a shear-thinning behavior according to the Cross model with an excellent fitting ($R > 0.998$)

Table 1

Rheological parameters of Cross model for 1.5% Carbopol[®] 974P NF hydrogels at 37°C

Sample (Gel made in)	η_0 (Pa s)	$\dot{\gamma}_b$ (s^{-1})	R
Water	45	12	0.9986
Hepes/NaCl buffer	8.1	11	0.9994
Me β CD water solution at 2%	30	18	0.9990
Me β CD water solution at 5%	20	16	0.9990
Me β CD buffer solution at 2%	5.8	13	0.9995
Me β CD buffer solution at 5%	4.6	10	0.9995

η_0 : zero-shear rate viscosity (Pa s) (upper Newtonian plateau), $\dot{\gamma}_b$: characteristic shear rate (s^{-1}), and R : correlation coefficient.

described by the equation reported below (Table 1).

$$\tau = \dot{\gamma} \left[\eta_\infty + \frac{(\eta_0 - \eta_\infty)}{1 + (\dot{\gamma}/\dot{\gamma}_b)^n} \right] \quad (1)$$

where τ represents the shear stress (Pa); $\dot{\gamma}$ the shear rate (s^{-1}); η_0 is the zero-shear rate viscosity (Pa s) (upper Newtonian plateau) acquainting with the gel structure "at rest"; η_∞ is the infinite-shear rate viscosity (Pa s) (lower Newtonian plateau); $\dot{\gamma}_b$ is a characteristic shear rate (s^{-1}) for which the viscosity value is $\eta = (\eta_0 + \eta_\infty)/2$ when $\dot{\gamma} = \dot{\gamma}_b$, informing about gel sensitivity to the shear stress; and n is a dimensionless exponent.

Carbopol[®] 974P NF gels formed in Hepes/NaCl buffer have shown an important loss of viscosity compared to the hydrogel prepared in distilled water (Fig. 1B). Modifications in the viscosity of Carbopol[®] 974P NF gel made in Hepes/NaCl buffer was due to the electrolytes (sodium ions Na^+) which are well known to reduce the thickening efficiency of Carbopol[®] polymers (Dittgen et al., 1997; Singla et al., 2000; Pavelic et al., 2001). However, the viscosity of 1.5% Carbopol[®] 974P NF gels still remained high under these conditions.

For Carbopol[®] 974P NF gels prepared in methyl- β -cyclodextrin water solutions, a change in the viscosity was observed for a concentration of 2% ($\eta_0 = 30\text{ Pa s}$ versus $\eta_0 = 45\text{ Pa s}$ for the control), whereas in the same conditions, 5% of methyl- β -cyclodextrin induced a more pronounced loss of gel viscosity ($\eta_0 = 20\text{ Pa s}$ versus $\eta_0 = 45\text{ Pa s}$ for the control) (Table 1). Cyclodextrins, are cyclic (α -1–4)-linked oligosaccharides of α -D-glucopyranose characterized by the presence of a hydrophobic central cavity and hydrophilic outer surface due to a large number of

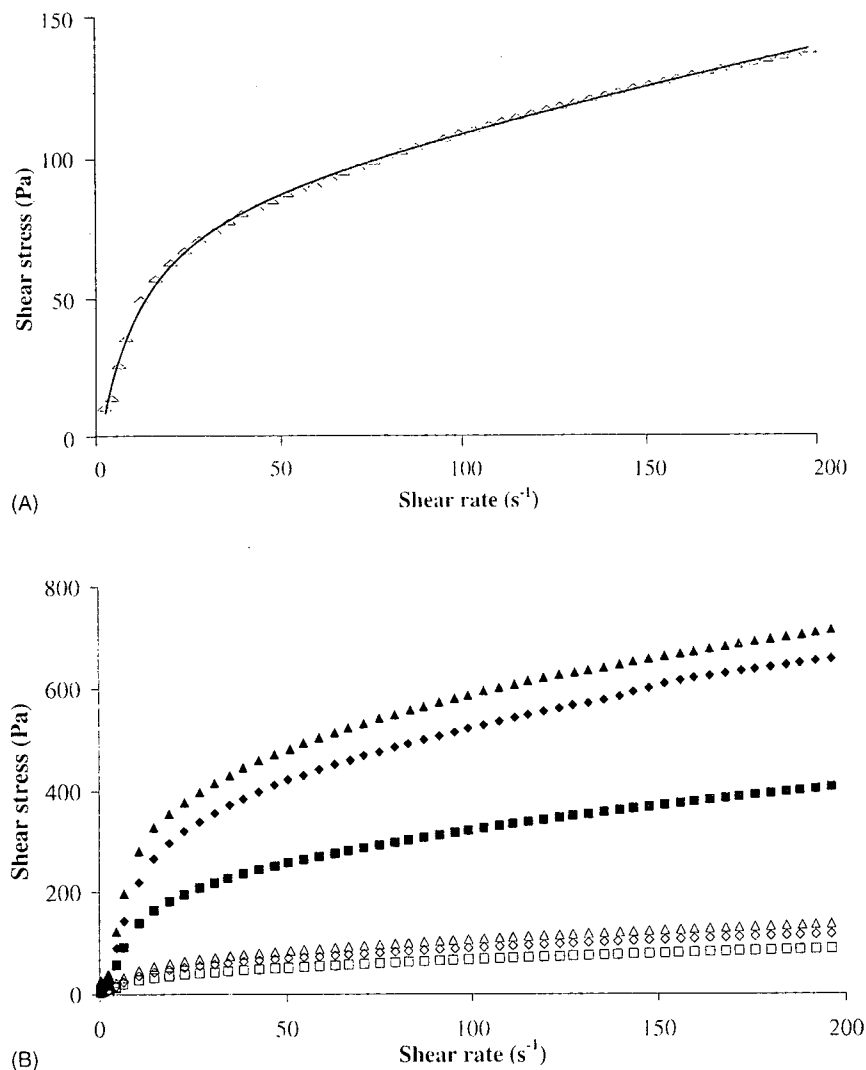


Fig. 1. Flow plots and Cross model correlation (—) for 1.5% Carbopol[®] 974P NF gels prepared in Hepes/NaCl (10 mM/145 mM) buffer pH 7.4 ($\triangle$) (A). Flow plots for 1.5% Carbopol[®] 974P NF gels prepared in water ($\blacktriangle$), in Hepes/NaCl (10 mM/145 mM) buffer pH 7.4 ($\triangle$), and in Me β CD water solutions at 2% ($\blacklozenge$) and 5% ($\blacksquare$), w/v or in methyl- β -cyclodextrin solutions at 2% ($\diamond$) and 5% ($\square$), w/v prepared in Hepes/NaCl buffer (B).

hydroxyl groups that could interact with poly (acrylic acid) polymers. Compared to data obtained with hydroxyl donors: polyols (such as glycerine, propylene glycol, and polyethylene glycol), sugar alcohols such as mannitol, which were added (10–20%) to uncoiled Carbopol[®] polymers in water systems (Barry and Meyer, 1979), methyl- β -cyclodextrin exhibited a different behavior. These reagents form hydrogen bond with the polymer molecule causing its unfolding.

When methyl- β -cyclodextrin was replaced in the formulation by the natural γ -cyclodextrin, the viscosity was slightly increased compared to the control gel in water (data not shown). Methyl- β -cyclodextrin is a chemically modified cyclodextrin with a degree of methylation of 1.8, which is more lipophilic than natural cyclodextrins. Hydrophobic interactions could occur between the polymer chains and the methyl- β -cyclodextrin resulting in a reduction of the

polymer chains unfolding. Consequently, it may modify the polymer affinity for the hydration medium, hence decreasing its swelling.

Surprisingly, when Carbopol® 974P NF gels were made in methyl- β -cyclodextrin Hepes/NaCl solutions, no significant change in gel viscosity, even with 5% of methyl- β -cyclodextrin, was obtained compared to control gel prepared in the same buffer as shown by η_0 values (Table 1). The results indicated that cationic electrolytes and methyl- β -cyclodextrin added in the same preparation did not induce additional effects on viscosity decrease.

Table 2 showed the rheological parameters of Carbopol® 974P NF containing sterically stabilized vesicles (SPC:CHOL:PEG₂₀₀₀-DSPE) or positively-charged liposomes (SPC:CHOL:SA) at different lipid concentrations (2 and 10 mM). The addition of liposomes whatever the composition into the gels at low lipid concentration (2 mM) did not change the rheological behavior and the viscosity (η_0 values in range of 5–8 Pa s) of the system compared to the control gel (no incorporated liposome hydrogel

made in Hepes/NaCl buffer) (Table 2). In contrast, the rheological assays performed with positively-charged liposomes at 10 mM indicated that a high concentration of cationic lipid could significantly increase the viscosity of the preparation (Fig. 2B). This effect was not observed with SPC:CHOL:PEG₂₀₀₀-DSPE liposomes at the same high lipid concentration (Fig. 2A). In most of the studies, liposomes incorporated within hydrogel (Poloxamer 407, Bochen et al., 1998b; Carbopol® 974P NF, Pavelic et al., 2001) did not modify the rheological properties of the systems. However, Ruel-Gariépy et al., 2002 have noted that negatively-charged liposomes were able to interact with thermosensitive chitosan-based hydrogel to decrease slightly the gelation rate and the gel strength. In the present study, stearylamine might be responsible for polymer chains reorganization probably due to the interaction between the cationic charges of the lipid and the carboxylic groups of the polymer.

Flow properties of Carbopol® 974P NF hydrogels with co-incorporated SPC:CHOL:PEG₂₀₀₀-DSPE liposomes (2 and 10 mM) and methyl- β -cyclodextrin (2 and 5%) were almost the same than those observed for the control gel prepared in buffer. The addition of methyl- β -cyclodextrin at 2 and 5% into Carbopol® 974P NF hydrogels with incorporated SPC:CHOL:SA liposomes at 10 mM of lipid, induced a decrease of viscosity reaching viscosity values of the control gel, even less in the case of methyl- β -cyclodextrin at 5% (Table 2).

Independently from liposome formulation, zero-shear rate η_0 values were not modified by the temperature (20 and 37 °C) and after gel storage for 30 days at +4 °C (data not shown). Furthermore, despite viscosity reduction, hydrogels were slightly sensitive to the shear stress as notified at 37 °C by the $\dot{\gamma}_b$ relatively high values for all formulations (Tables 1 and 2). These results indicated that both liposomes and methyl- β -cyclodextrin were not incompatible with Carbopol® 974P NF hydrogels.

Carbopol® 974P NF hydrogels with incorporated liposomes and methyl- β -cyclodextrin have shown a shear-thinning behavior according to the Cross model with a good correlation. To formulate Carbopol® hydrogels in water in presence of methyl- β -cyclodextrin (5%), it is important to take into account the decrease of gel viscosity. In addition, the incorporation of li-

Table 2
Rheological parameters of Cross model for 1.5% Carbopol® 974P NF hydrogels made in Hepes/NaCl buffer with incorporated liposomes at 2 and 10 mM of lipid concentration, containing or not methyl- β -cyclodextrin at 37 °C

Sample	η_0 (Pa s)	$\dot{\gamma}_b$ (s ⁻¹)	R
Hepes/NaCl buffer	8.1	11	0.9994
SPC:CHOL:PEG ₂₀₀₀ -DSPE 2 mM			
0% Me β CD	5.6	15	0.9994
2% Me β CD	4.4	15	0.9993
5% Me β CD	4.5	9.4	0.9995
SPC:CHOL:PEG ₂₀₀₀ -DSPE 10 mM			
0% Me β CD	5.0	15	0.9995
2% Me β CD	8.3	7.0	0.9995
5% Me β CD	5.5	9.8	0.9995
SPC:CHOL:SA 2 mM			
0% Me β CD	5.7	10	0.9991
2% Me β CD	5.7	6	0.9994
5% Me β CD	7.6	2.8	0.9995
SPC:CHOL:SA 10 mM			
0% Me β CD	18	10	0.9982
2% Me β CD	9.4	9.1	0.9990
5% Me β CD	5.4	10	0.9994

η_0 : zero-shear rate viscosity (Pa s) (upper Newtonian plateau), $\dot{\gamma}_b$: characteristic shear rate (s⁻¹), R: correlation coefficient.

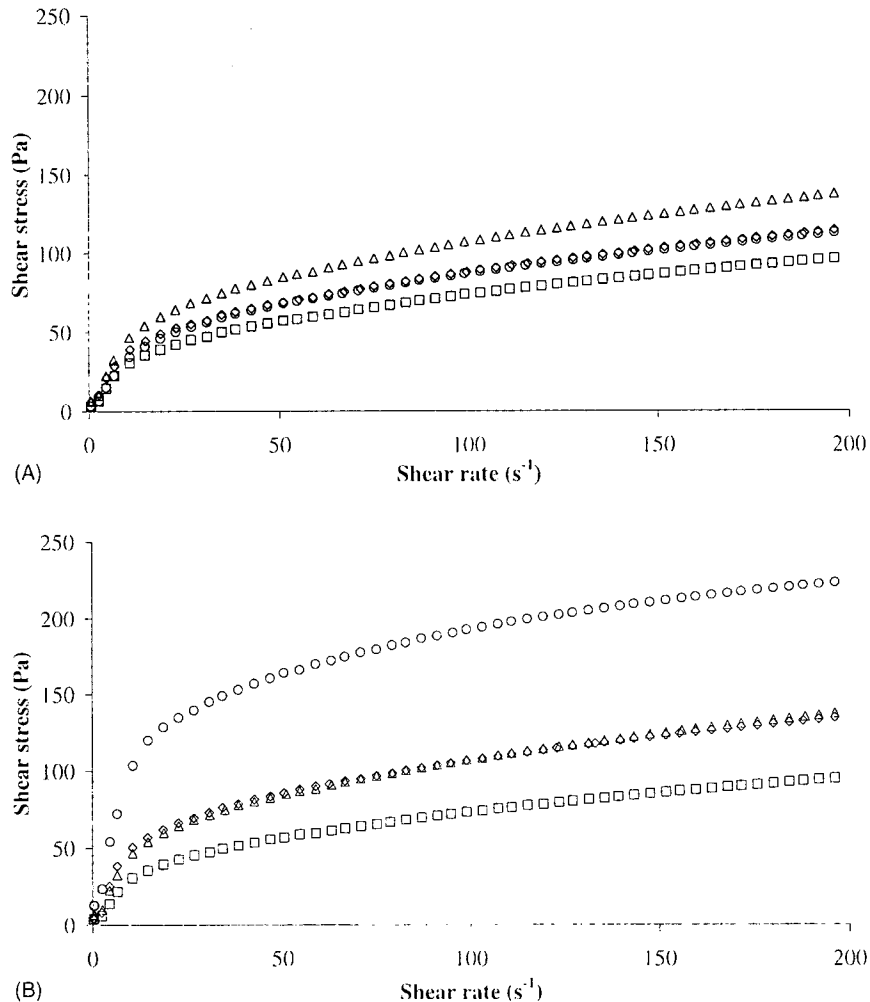


Fig. 2. Flow plots for 1.5% Carbopol® 974P NF gels with incorporated SPC:CHOL:PEG₂₀₀₀-DSPE (A) and SPC:CHOL:SA (B) liposomes at 10 mM of lipid concentration and with methyl-β-cyclodextrin in buffer solutions at 2% (◇) and 5% (□), w/v. Control 1.5% Carbopol® 974P NF gels were prepared in Hepes/NaCl (10 mM/145 mM) buffer pH 7.4 with incorporated liposomes at 10 mM (○) of lipid concentration and methyl-β-cyclodextrin-free; methyl-β-cyclodextrin-free and liposome-free (Δ).

posomes at high lipid concentration and according to their composition could dramatically change the gel viscosity. However, the viscosity of hydrogels containing both liposomes and methyl-β-cyclodextrin tended to be close to the control gels, remaining high and desirable for a topical delivery. Further experiments, such as viscoelastic measurements, are needed in order to investigate the mechanisms of interaction between the polymer chains and methyl-β-cyclodextrin and stearylamine.

References

- Bangham, A.D., Standish, M.M., Watkins, J.C., 1965. Diffusion of univalent ions across the lamellae of swollen phospholipids. *J. Mol. Biol.* 13, 238–252.
- Barry, B.W., Meyer, M.C., 1979. The rheological properties of Carbopol gels I. Continuous shear and creep properties of Carbopol gels. *Int. J. Pharm.* 2, 1–25.
- Bochet, A., Fattal, E., Grossiord, J.L., Puisieux, F., Couvreur, P., 1998b. Characterization of a new ocular delivery system based on a dispersion of liposomes in a thermosensitive gel. *Int. J. Pharm.* 162, 119–127.

- Bochet, A., Fattal, E., Gulik, A., Couarraze, G., Couvreur, P., 1998a. Liposomes dispersed within a thermosensitive gel: a new dosage form for ocular delivery of oligonucleotides. *Pharm. Res.* 15, 1364–1369.
- Dittgen, M., Durrani, M., Lehman, K., 1997. Acrylic polymers: a review of pharmaceutical applications. *S.T.P. Pharm. Sci.* 7, 403–437.
- Glavas-Dodov, M., Goracinova, K., Mladenovska, K., Fredro-Kumbaradzi, E., 2002. Release profile of lidocaine HCl from topical liposomal gel formulation. *Int. J. Pharm.* 242, 381–384.
- Lofsson, T., Masson, M., 2001. Cyclodextrins in topical drug formulations: theory and practice. *Int. J. Pharm.* 225, 15–30.
- Niesmann, M.R., 1992. The use of liposomes as drug carriers in ophthalmology. *Crit. Rev. Ther. Drug. Carrier Syst.* 9, 1–38.
- Pavelic, Z., Skalko-Basnet, N., Schubert, R., 2001. Liposomes gels for vaginal drug delivery. *Int. J. Pharm.* 219, 139–149.
- Ruel-Gariépy, E., Leclair, G., Hildgen, P., Gupta, A., Leroux, J., 2002. Thermosensitive chitosan-based hydrogel containing liposomes for the delivery of hydrophilic molecules. *J. Control. Release* 82, 373–383.
- Schreier, H., Bouwstra, J., 1994. Liposomes and niosomes as topical drug carriers: dermal and transdermal drug delivery. *J. Control. Release* 30, 1–15.
- Singla, A.K., Chawla, M., Singh, A., 2000. Potential applications of carbomer in oral mucoadhesive controlled drug delivery system: a review. *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 26, 913–924.