



Superintendencia de Industria y Comercio

Radicado: NC2017/0007379 Folios 24
Dependencia: 2020 Fecha: 2017-07-25 16:9:45
Tipo aplicación: Solicitud de Patente

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA

J

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO COMPLEJO POUELECTROLITICO CON
ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA PARA
USO COSMETICO

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____

DOMICILIO _____

74. APODERADO _____

22. BOGOTÁ, D. C., _____

NC2017/0007379

(FORMA P-10)



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Superintendencia de Industria y Comercio



Radicado: NC2017/0007379 **Folios** 24
Dependencia: 2020 **Fecha:** 2017-07-25 16:9:45
Tipo aplicación: Solicitud de Patente

Para el adhesivo de radicación

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE - NACIONAL

5

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
2	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)				
COMPLEJO POLIELECTROLÍTICO CON ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA PARA USO COSMÉTICO					
3	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)				
4	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria				
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE		IDENTIFICACIÓN	TIPO
1 UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA				899.999.063-3	5
5	DATOS DEL SOLICITANTE		NUPI (Número Único de Propiedad Industrial)		
DIRECCIÓN		Carrera 45 # 26-85. Edif. Uriel Gutiérrez		No. TELÉFONO	3165068
CIUDAD		Bogotá		CORREO ELECTRÓNICO	gestionpi_bog@unal.edu.co
DEPARTAMENTO/ESTADO		Bogotá D.C.		NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN	Colombia
PAÍS DE RESIDENCIA		Colombia			
6	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria				
APELLIDOS		NOMBRES		NACIONALIDAD	
1. Baena Aristizabal		Yolima		Colombiana	
2. Meléndez Mejía		Adelina del Pilar		Colombiana	
3. Dallos Morantes		Leidy Johanna		Colombiana	
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO: ybaenaa@unal.edu.co , admelandezm@unal.edu.co , ljdallosm@unal.edu.co					
7	DATOS INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria				
PAÍS RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO		CIUDAD	DIRECCIÓN
1 Colombia		Bogotá D.C.		Bogotá	Calle 44D No 45-45. Int. 1, Apto. 103
2 Colombia		Bogotá D.C.		Bogotá	Carrera 28 No. 45A-14.
3 Colombia		Bogotá D.C.		Bogotá	Calle 26 No 40-95. Apto 401
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)					
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en hoja de información complementaria.					
8	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO				
APELLIDOS		NOMBRES		IDENTIFICACIÓN	
Camacho Castellanos		Laura Victoria		C.C. 41.951.272 T.P. 136.043	
DIRECCIÓN		Calle 44 N° 45 – 67. Bloque C, Módulo 6. Ofc. 602		No. TELÉFONO	3165000 Ext 10997
CIUDAD		Bogotá		CORREO ELECTRÓNICO	lauracamachoc28@gmail.com
PAÍS		Colombia		No. RADICACIÓN O PROTOCOLO DE PODER GENERAL	
9	DECLARACION(ES) DE PRIORIDAD ☐ SI ☒ NO				
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS		(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1.					
2.					
3.					

10	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.	

11	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.			
12	PARA PUBLICAR A PARTIR DE LA FECHA DE PRESENTACIÓN O DE LA PRIORIDAD INVOCADA:		
Si es Patente de Invención		Si es Patente de Modelo de Utilidad	
☐ 6 meses ☐ 12 meses ☒ 18 meses ☐ Otro Cual:		☐ 6 meses ☐ 12 meses ☐ Otro Cual:	
13	RESUMEN		
La presente invención ofrece una solución a las limitaciones de los preservantes cosméticos, a través del diseño de un sistema preservante capaz de liberar lentamente la molécula con actividad antimicrobiana y ser soluble y activo en medios acuosos a pH superiores a 5, pH donde generalmente se encuentran los productos con aplicaciones cosméticas. Para llegar a ello se emplearon los principios de la formación de complejos entre moléculas pequeñas, de naturaleza electrolítica, por ejemplo, el preservante ácido benzoico y polielectrolitos catiónicos, de carácter básico en los que mediante interacciones químicas (especialmente iónicas), se obtienen nuevas entidades químicas.			
14	FIGURA CARACTERISTICA		
The figure displays nine X-ray diffraction (XRD) patterns arranged in a 3x3 grid. Each plot shows Intensity on the y-axis and 2θ (degrees) on the x-axis. The patterns are for the following compounds: EuB25, EuB25Cl25, EuB25Cl50, Eu25Cl75, EuB50, EuB50Cl25, EuB50Cl50, EuB75, and EuB75Cl25. The patterns show characteristic peaks that change as the composition of the complexes varies.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N°	Fecha

16

FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL
Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)

Laura V Camacho

17

DOCUMENTOS QUE ACOMPAÑAN LA SOLICITUD

Documentación Técnica	Documentación Jurídica
1. ☒ Descripción N° de folios: 17	11. ☐ Poderes, si fuera el caso.
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 4	12. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.
3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: 11	13. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, si fuera el caso.
4. ☒ Resumen.	14. ☐ Copia de la licencia o autorización de conocimientos tradicionales, o Certificado o número de registro, si fuera el caso.
5. ☐ Documento de Prioridad.	15. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
6. ☐ Traducción del documento de prioridad.	16. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
7. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.	17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.
8. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.	
9. ☐ Arte final 12 x 12.	
10. ☐ Anexo formato digital.	

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

24

**Industria y Comercio**
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 17 - 0057985

Bogotá, D.C., Julio 25 de 2017 - 09:29:47

RECIBIDO DE : UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

NI 899.999.063

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	846442505	24/07/2017	946.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	86.000.00	86.000.00
			<u>\$86.000.00</u>

SON: **OCHENTA Y SEIS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

Superintendencia de Industria y Comercio

Radicado: NC2017/0007379 Folios 24
Dependencia: 2020 Fecha: 2017-07-25 16:9:45
Tipo aplicación: Solicitud de Patente

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Julio 25 de 2017 - 09:29:48

24

COMPLEJO POLIELECTROLÍTICO CON ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA PARA USO COSMETICO

SECTOR TÉCNICO

La presente invención reclama la preparación de un sistema antimicrobiano, tipo complejo polielectrolítico (CPE), obtenido por reacción entre un polielectrolito catiónico y un ácido orgánico débil con propiedades antimicrobianas, mejorando las propiedades del ácido orgánico débil tales como su solubilidad en agua, su actividad antimicrobiana a pH superior a 5 y capaz de controlar la liberación, aspectos que constituyen las mayores desventajas de estos compuestos como sustancias puras, convirtiéndose el CPE reivindicado en una alternativa frente a los perseverantes más utilizados en el campo cosmético.

ESTADO DE LA TÉCNICA

Los cosméticos y, en general, los productos no estériles de uso continuo, son propensos a la contaminación microbiana durante su fabricación, debido a: las materias primas empleadas, el medio ambiente, los equipos de fabricación, el envasado, y, el personal (Leranoz S.O., 2017). Durante su uso, el producto es atacado constantemente por los microorganismos, debido a: inadecuadas condiciones de almacenamiento; contacto directo del usuario con el producto; entre otras. La proliferación de microorganismos en un producto puede ser causante de cambios físicos notorios, tales como: cambio de color; olor desagradable; ruptura de emulsión; entre otros. Además de los cambios físicos, los agentes contaminantes pueden ser patógenos y representan un riesgo potencial para la salud de los usuarios (Lundov, M.D. et al, 2009).

La U.S. Food and Drug Administration (FDA) reconoce tres categorías de microorganismos: patógenos, oportunistas y objetables.

Patógenos son aquellos microorganismos o toxinas responsables de enfermar o infectar al hombre (*Salmonella sp*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Clostridium spp*, etc). Se considera **oportunistas** a aquellos microorganismos que producen enfermedad en pacientes inmunocomprometidos. Y son **objetables** aquellos microorganismos que pueden inactivar fármacos y/o deteriorar el producto provocando una posible falta de eficacia de los productos farmacéuticos y seguridad en cosméticos (Brannan, D.K. y Geis, P.A., 2009).

Los entes reguladores establecen límites para el contenido microbiano (que en ningún caso pueden ser patógenos), dependiendo de la zona de aplicación; de esta manera, los productos destinados a la aplicación facial, pueden tener no más de 1000 UFC/g y los productos de aplicación en el área de los ojos 500 UFC/g (Brannan, D.K. y Geis P.A., 2009).

Actualmente la industria cosmética utiliza diferentes métodos para combatir la proliferación de microorganismos entre los que se destacan los físicos y los químicos:

Preservación Física:

Esterilización: es un método cuyo objetivo es destruir o eliminar todos los microorganismos presentes en/o sobre un objeto o sustancia (Block, S.S., 2001).

La esterilización puede realizarse de tres maneras:

- a. Por métodos destructivos;
- b. Por muerte o inactivación; y

c. Por eliminación con medios físicos.

Los **métodos destructivos** son procesos muy violentos, que casi siempre implican calentamiento apreciable del material, o el uso de poderosos agentes oxidantes. Estos métodos, aunque son efectivos, están muy restringidos en su empleo porque pueden también afectar al material que se quiere esterilizar. La **muerte o inactivación**, significa la eliminación de microorganismos sin que exista necesariamente desintegración de las células. Se puede efectuar por calentamiento, seco o húmedo y por radiaciones. La **eliminación física** por filtración está restringida a la esterilización de sustancias gaseosas o líquidas, y es llevada a cabo fundamentalmente por filtración mediante filtros absolutos o filtros fibrosos.

Preservación Química:

En este caso se utilizan los llamados preservantes, definiéndose estos como sustancias químicas con actividad antimicrobiana que se incorporan en los cosméticos en muy pequeña concentración (entre un 0,0005 y 1% de sustancia activa) durante el proceso de fabricación. Su función es la de prevenir a los productos frente a la contaminación microbiana durante la fabricación, almacenaje y uso cotidiano del consumidor, pero nunca deben utilizarse para destruir los microorganismos de productos cosméticos contaminados (Fraise, A.P. et al, 2013).

Entre los tipos de preservantes más utilizados tanto en el campo cosmético como en el farmacéutico podemos encontrar ácidos como, ácido p-hidroxibenzoico, ácido benzoico, ácido sórbico, ácido dehidroacético, ácido fórmico, ácido salicílico, ácido bórico, ácido vanílico, ácido p-clorobenzoico, ácido propiónico, ácido sulfuroso y ácido triclorofenilacético; alcoholes como, alcohol bencílico, alcohol 2,4- diclorobencílico; de igual forma el fenol y sus derivados como, fenoxietanol, triclosán; igualmente algunos compuestos cuaternarios; donadores de formaldehído como, bromonitrodioxano, imidazolidinil urea y bromonitropropanodiol; además los compuestos mercuriales orgánicos el cual es un grupo que aún se utiliza en el campo de medicamentos oftálmicos. (Wilkinson, J.B. et al, 1990). A pesar del uso de estos preservantes y de los avances tecnológicos, ninguno de los disponibles cumple con las características de un preservante ideal: incoloro, inodoro, soluble en agua, no tóxico, no alergénico, no irritante, efectivo en un amplio rango de pH y capaz de inhibir el crecimiento de un amplio espectro de bacterias y hongos.

La presente invención diseña un sistema preservante a partir de la combinación de ácido benzoico, que actualmente es utilizado en la industria alimentaria, farmacéutica y cosmética, como agente preservante y un polímero capaz de mejorar las propiedades del ácido a pH superiores a 5, formándose un CPE que por sus características pueden ser utilizados en la industria cosmética como agente preservante.

Los CPEs, hacen parte de las estrategias empleadas para la modificación de diferentes propiedades de sustancias, en la búsqueda de alternativas en su uso, en la modulación de la liberación, en el mejoramiento de su solubilidad, de su estabilidad o en la modificación de la actividad, entre otros (Wani, M.S. et al, 2008).

Para la obtención de este tipo de complejos dos moléculas de carga opuesta interactúan al momento de ionizar, involucrando una reacción ácido-base entre un polímero ácido o básico y una molécula de naturaleza contraria. Dependiendo de una variedad de factores, se pueden obtener como un precipitado más o menos compacto, en gel o en solución. Las interacciones electrostáticas constituyen las fuerzas atractivas principales, pero los enlaces de hidrógeno, fuerzas ion-dipolo, e interacciones hidrofóbicas tienen un rol significativo en la estructura final (Philipp, B. et al, 1989).

En el campo farmacéutico se ha encontrado que los CPE pueden modificar las propiedades de liberación y favorecer la estabilidad de fármacos con actividad antimicrobiana, ampliando las posibilidades de uso de ciertas moléculas (Yang, Z. et al, 2016). Por otra parte, se ha estudiado la formación de complejos como estrategia para favorecer la solubilidad de moléculas que presentan baja solubilidad en agua (Quinteros, D.A. et al., 2008), obteniéndose resultados favorables para este fin. Otra aplicación estudiada ha sido la inclusión de un fármaco para ser administrado de manera tópica empleando una película formada por polímeros en la cual se incluye la sustancia activa (Yoshida, C.M.P. et al., 2010), evidenciando así que los CPEs también permiten la adecuación a la vía de administración.

En el campo de alimentos se realizan múltiples investigaciones relacionadas con la preservación de productos empleando películas activas o empaques activos, obtenidos mediante la interacción de un polímero y un preservante con el fin de reducir la cantidad añadida de este último a los alimentos. En este campo, el ácido benzoico y otros preservantes han sido estudiados (Yoshida, C.M.P. et al., 2010; Vásconez, M.B. et al., 2009; Weng, Y. et al., 1999).

Los desarrollos tecnológicos enmarcados en el uso de CPEs capaces de inhibir la proliferación de microorganismos ha llevado a los inventores a registrar sus resultados a través de patentes de invención entre las que se destacan las siguientes:

- ES2106093: la invención se refiere al uso de un agente antimicrobiano que comprende un CPE, que incluye un agente antimicrobiano, un polímero catiónico y un polímero aniónico.
- US9273220: se refiere a una composición acuosa de CPEs, que incluye tensioactivos, opcionalmente agentes biocidas y/o oxidantes que pueden proporcionar protección a superficies tratadas.
- US2013165525: se refiere a composiciones y métodos de tratamiento que emplean composiciones que comprenden CPEs, cuyas composiciones incluyen un primer polielectrolito soluble en agua que lleva una carga catiónica neta o capaz de desarrollar una carga catiónica neta y un segundo polielectrolito soluble en agua que lleva una carga aniónica neta o capaz de desarrollar una carga aniónica neta.
- WO2013133706: se refiere a una composición que comprende un complejo polielectrolito de un polianión y un policatión, que comprende al menos un biocida, natamicina y/o fosfito.

Adicionalmente, las siguientes patentes son citadas por tener información de relevancia con la aplicación y procesos del CPE obtenido:

GB1142629. Antibacterial preservatives for aqueous polymer dispersions or emulsions de ROHM & HAAS, 12 de febrero de 1969.

US8,545,862: Polyelectrolyte complex for imparting antimicrobial properties to a substrate de Toreki et al. 20 de julio de 2013.

US5,300,287: Polymeric antimicrobials and their use pharmaceutical compositions de Park. Abril 5 de 1994.

US9,352,068: Biocompatible polyelectrolyte complexes and methods of use de Schlenoff, mayo 31 de 2016.

US6,890,969: Polymer emulsion preservation using cationic compounds de Rabasco et al. Julio 25 de 2002.

WO2004100664: Composition comprising an acidic copolymer and an antimicrobial agent and use thereof de Hodge et al. Noviembre 25 de 2004.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION.

Dentro los sistemas preservantes de uso corriente se encuentran los ácidos orgánicos, como lo es el ácido benzoico, el cual tiene ventajas en su amplio espectro de actividad y baja toxicidad, sin embargo tiene un comportamiento óptimo de actividad a pH inferior a 4 (Lemmel, J., 2008), condición en la que su solubilidad es más baja, siendo estas las mayores limitantes a la hora de utilizarlos en la industria cosmética. Las formulaciones cosméticas acuosas, generalmente se encuentran a pHs cercanos o superiores a 5, por lo que inhibir el crecimiento microbiano en estas condiciones, hace necesario el empleo de concentraciones más altas y entre más supere el valor de 5 menos efectivo es.

En condiciones normales, el ácido benzoico establece un equilibrio entre su estado iónico y su forma no disociada, de modo que presentan una actividad inhibitoria óptima a bajos pHs, pues se favorece el estado no disociado el cual permea libremente a través de la membrana y así entra a la célula, donde se encuentra con un pH más alto que lleva a la disociación del ácido y por tanto a la liberación de aniones cargados y protones que son incapaces de cruzar por la membrana; en conclusión, las moléculas de preservante se difunden dentro de la célula hasta alcanzar una gran acumulación de aniones y protones. Por lo anterior, la inhibición en el crecimiento de microorganismos generada por ácidos débiles se ha asociado a varias acciones: disrupción de la membrana, inhibición de reacciones metabólicas esenciales, estrés en los procesos de homeostasis intracelular y a la acumulación de aniones tóxicos. En levaduras además se ha establecido que los ácidos orgánicos débiles llevan a una respuesta de estrés energéticamente costoso para tratar de restablecer la homeostasis que resulta en la reducción de los "pools" energéticos necesarios para el crecimiento y otras funciones metabólicas esenciales (Brul, S. y Coote, P., 1999).

La presente invención se refiere a mejorar las propiedades de un ácido débil a través de la complejación del mismo con un polímero tipo aminoalquil metacrilato, compuesto por grupos dimetilaminoetil metacrilato y ésteres metacrílicos. Éste polímero es insoluble en agua, pero debido a la presencia de grupos tipo amina terciaria, tiene solubilidad dependiente del pH, por lo que a valores de pH cercanos a 5 se convierte en un polímero hinchable y finalmente forma dispersiones traslúcidas (Klumperman, B., 2009).

El sistema preservante tipo complejo se forma a partir de: polímero poli(butilmetacrilato, (2-dimetilaminoetilo) metacrilato, metilmetacrilato) 1:2:1, ácido benzoico y ácido clorhídrico en proporciones de 0 a 100 % en peso para cada uno; dichas proporciones están enfocadas a neutralizar

los grupos aminos del polímero y de esta manera mejorar las propiedades del ácido benzoico, como la solubilidad, la actividad antifúngica y adicionalmente el comportamiento de liberación a pH superior a 5.

Los complejos obtenidos fueron evaluados para ser aplicados en la industria cosmética, teniendo en cuenta que esta industria debe velar por el uso de preservantes en sus formulaciones capaces de mantener la población microbiana (que en ningún caso debe ser patógena), por debajo de los límites permitidos durante el tiempo de vida útil del producto, que incluye en muchas ocasiones además el tiempo de uso, para asegurar el bienestar del usuario y la seguridad del producto (Ravita, T.D. et al., 2009; Flores, M. et al., 1997). La selección del preservante debe hacerse teniendo en cuenta varias consideraciones, como el sitio de aplicación del producto, la compatibilidad con la formulación y las características propias del preservante, adicionalmente estos preservantes deben ser efectivos contra un amplio espectro de microorganismos y en un gran rango de pH, así mismo se espera que sea atóxico, incoloro, inodoro, soluble en agua, no alérgeno, ni irritante, y económico (Lundov, M.D., 2009). En la Tabla 1 se exponen las ventajas e inconvenientes de algunos grupos de los preservantes más utilizados en cosmética.

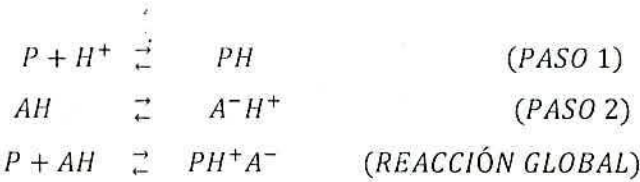
Basándose en lo anteriormente expuesto, la formación de complejos con polielectrolitos constituye una alternativa para la modificación de las propiedades de las moléculas mencionadas con el fin de ampliar sus posibilidades de uso en los diferentes campos de aplicación.

Tabla 1. Ventajas e inconvenientes de algunos grupos de conservantes admitidos (Wilkinson, J.B. et al, 1990).

Conservante	Ventajas	Desventajas
Alcoholes, por ejemplo, etanol, isopropanol	Amplio espectro	Volátil Se requieren elevadas concentraciones (15-20 por 100)
Compuestos cuaternarios	Mejores como agentes activos, por ejemplo, desodorantes. Desodorantes	Inefectivos frente a ciertas <i>pseudomonas</i> , excepto a elevadas concentraciones, que son irritantes. Incompatibilidades con proteínas, aniónicos y no iónicos.
Ácidos, por ejemplo, benzoico	Activos frente a hongos	Dependientes de pH por la disociación
Aldehidos y donadores de formaldehído	Amplio espectro Barato Soluble en agua Conserva actividad en presencia de tensioactivo.	Irritante (prohibido en algunos países). Volátil Olor desagradable, químicamente muy reactivo, incompatible con proteínas.
Parabenos (p-hidroxibenzoatos)	Baja toxicidad Relativamente no irritante en amplio intervalo de pH	Más activos frente hongos y bacterias gram-positivas que frente bacterias gram-negativas Baja solubilidad en agua

		Reparto a favor de la fase oleosa, inactivadas por no iónicos, proteínas. Detectado en algunos pacientes con cáncer de mama; y sospecha de actividad estrogénica.
Fenólicos	Útiles como conservantes de envasado y como agentes activos	Baja solubilidad en agua Reparto en fase oleosa Volátil Incompatible con aniónicos por encima de la concentración micelar y con no iónicos Irritantes
Mercuriales orgánicos, por ej., sales fenilmercúricas	Amplio espectro Estable	Elevada toxicidad e irritabilidad Inactivo por proteínas, aniónicos, pero en mucho menor grado por no iónicos.

Para la presente invención hay que considerar que la formación del complejo entre el ácido débil y el polímero empleado se da por la interacción electrostática entre los grupos ionizables presentes en el polímero y la carga presente en el ácido disociado. La obtención de estas sustancias se da en un medio orgánico, el cual es fácilmente eliminado del proceso para dar un producto sólido, capaz de controlar la actividad antifúngica, así como aumentar la solubilidad de los ácidos a pH superior a 5 y controlar la liberación. La atracción electrostática que se da entre el polímero y los ácidos es una reacción ácido-base, que presenta equilibrios involucrados y, de manera general, se representa:



Donde P hace referencia al polímero protonado y PH⁺A⁻ corresponde al par iónico formado que corresponde al CPE, que representa la manera en la que se encuentra la mayoría del compuesto ácido. La formación de estos complejos puede realizarse por diferentes métodos que se mencionan a continuación.

1. Método en solución (Siyawamwaya, M. et al., 2015).

Este es un método ampliamente utilizado para la síntesis de CPEs, en donde los polímeros están completamente disueltos en solventes o agua antes de mezclarse con el activo. Aquí el polímero y el activo pueden estar ionizados o no. La incorporación del activo puede ocurrir por alguna de las siguientes maneras:

- a) Adición del activo y formación del CPE como un precipitado o en solución.
- b) Adición del activo dentro de un CPE que ya está formado.
- c) El propio compuesto activo puede actuar como poliión y formar CPE (Lankalapalli, S. y Kolapalli, V.R.M.).

Al final se puede retirar el solvente por evaporación.

2. Extrusión por fusión.

Este método involucra el uso de una extrusora que funde y mezcla los polímeros y moléculas de interés usando calor. Este método no requiere el uso de solventes para hacer complejos que contengan activos. El activo es dispersado molecularmente con los polímeros y esto conduce a un mejoramiento de la solubilidad desde la red, la cual no necesita ser rota (Vasconcelos, T. et al., 2007; Kindermann, C., et al., 2012). La miscibilidad del activo con los polímeros determina el grado de formación de interacciones intermoleculares. La liberación controlada junto con un aumento de la solubilidad de un activo puede ser alcanzado con este método (Janssens, S., y Van den Mooter, 2009).

3. Capa por capa auto-ensamblaje (Mihai, M., et al., 2013).

Con este método, capas sucesivas de polímeros catiónico y aniónico se depositan sobre un sustrato sólido tal como partículas de sílice. Por lo tanto, las multicapas se estabilizan por las fuerzas electrostáticas en el CPE. Compuestos cargados, tales como fármacos y proteínas, se pueden incorporar en las multicapas que son de naturaleza amorfa.

De acuerdo con lo planteado, independientemente del método empleado, la formación de complejos trae como resultado la obtención de propiedades fisicoquímicas diferentes a las de la molécula original, como ya se mencionó.

La invención busca obtener y caracterizar los complejos formados entre el preservante y un polielectrolito catiónico. Se evaluó el comportamiento de la solubilidad y de las propiedades de liberación del preservante a partir del complejo formado, desarrollando el estudio en diferentes condiciones de pH y se estudiaron los cambios en la actividad antimicrobiana de los diferentes CPEs, en comparación con los ácidos sin complejar.

DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

En las Figuras 1, 2, 3 y 4 se muestran los espectros infrarrojos correspondientes a los sistemas de CPEs obtenidos entre el polímero poli (butilmetacrilato, (2-dimetilaminoetilo) metacrilato, metilmetacrilato) 1:2:1, el ácido benzoico y el ácido clorhídrico en proporciones que estuvieron entre el 0 y el 100%, en comparación con los compuestos precursores. Los espectros fueron realizados empleando el método de dispersión en discos de bromuro de potasio (KBr).

En la Figura 5 se presentan, el análisis térmico realizado por calorimetría diferencial de barrido para mezclas físicas y algunos complejos obtenidos en la presente invención, con un rango de temperatura de 20 a 160°C con la finalidad de evidenciar y comparar los fenómenos térmicos de los materiales.

La Figura 6 muestra los difractogramas de algunos complejos obtenidos para su caracterización con la finalidad de complementar la formación de los sistemas preservantes.

Las Figuras 7 y 8 presentan el comportamiento de liberación del ácido benzoico en un porcentaje $\geq$ 25% a partir de los complejos obtenidos, empleando el método de celdas de Franz a pHs 6.0 y 6.9.

La Figura 9 muestra el sistema de diálisis utilizado para calcular los porcentajes de asociación entre el ácido benzoico y el polielectrolito; este sistema permite analizar el equilibrio que se presenta una vez el complejo está en dispersión.

La Figura 10 presenta el porcentaje de asociación entre el ácido benzoico y el polielectrolito, para los complejos obtenidos en la presente invención.

La **Figura 11** muestra la celda utilizada (celda universal Dip) para evaluar el potencial z de los algunos complejos obtenidos, tal como se exponen en la **Figura 12**.

Las **Figuras 13 a 17** presentan la estabilidad de los complejos a 5°C y 20°C por un periodo ≥ 364 días.

Las **Figuras 18 y 19** presentan las pruebas de evaluación de actividad antimicrobiana, realizadas con *C. albicans* y *A.brasilensis* para el sistema reivindicado en la presente invención.

Las **Figuras 20 y 21** muestran los porcentajes de inhibición en la germinación de esporas para *A.brasilensis* y *P.chrysogenum* respectivamente, en concentraciones de 0,1% y 1% para algunos complejos obtenidos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un sistema preservante formado por un polímero y un ácido orgánico débil (ácido benzoico), capaz de formar complejos que pueden mejorar las propiedades del ácido, aumentando su solubilidad, su actividad antifúngica y controlando su liberación. Los siguientes ejemplos muestran el proceso de formación de los complejos, así como el procedimiento que dio lugar a lo reivindicado.

Ejemplo 1

Obtención de los complejos

Para la obtención de los complejos, como polielectrolito se evaluó el polímero poli (butilmetacrilato, (2-dimetilaminoetilo) metacrilato, metilmetacrilato) 1:2:1) y como preservante el ácido benzoico, de modo tal que se obtuvieron complejos mediante el método de evaporación del solvente. Se parte de hacer una pesada exacta de los materiales (Polímero, ácido benzoico y HCl), previo establecimiento de las relaciones estequiométricas en un rango de ≤ 5 a $\leq 100\%$. Estos materiales son adicionados a un reactor en el que se tiene un volumen de 15 mL de acetona. Las cantidades establecidas para cada material de partida en la obtención de los complejos es diferente y los ensayos previos que se realizan para determinarlas, involucran la evaluación por espectroscopía infrarroja de que sí se establecen las interacciones iónicas que se están buscando y que dan lugar a la formación del complejo. Una vez incorporados estos materiales son mezclados, mediante un sistema de agitación forzada, a una velocidad de 200 RPM, en el solvente hasta llegar a una solución translúcida. La agitación continúa hasta que se obtenga una masa pastosa, en la que se ha evaporado la mayor parte del solvente. Este tiempo de agitación es variable para cada complejo de acuerdo a su composición. En este punto la masa obtenida es llevada a secado al vacío a una temperatura de 20 a 25°C por 5 horas. El material seco que se obtiene es fragmentado mediante un molino hasta llegar a un polvo fino que se clasifica por tamización en mallas 40-80. Los complejos obtenidos por el anterior procedimiento se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Complejos obtenidos en la presente invención.

Identificación	Composición
A	EuB_{25}
B	$\text{EuB}_x\text{Cl}_{25}$
C	$\text{EuB}_x\text{Cl}_{50}$
D	$\text{EuB}_{25}\text{Cl}_y$
E	EuB_{50}

F	EuB ₅₀ Cl _y
G	EuB ₅₀ Cl ₅₀
H	EuB _x Cl ₀
I	EuB _x Cl _y
J	EuB ₁₀₀

Los números en el subíndice reflejan el porcentaje de grupos amino terciario del polímero, neutralizados con las moléculas correspondientes: ácido benzoico y HCl.

Ejemplo 2

Caracterización de los complejos en estado sólido

La caracterización de los complejos se realizó por medio de espectroscopia infrarroja, calorimetría diferencial de barrido y difracción de rayos X.

Para el caso de espectroscopia, se obtuvieron los espectros de las sustancias puras del polímero y el ácido benzoico, de las mezclas físicas correspondientes y de los complejos obtenidos, empleando el método de dispersión sólida en discos de KBr (ver Figuras 1, 2 ,3 ,4). El análisis de IR de todos los complejos demostró la formación del enlace iónico en todos los casos. Como se observa en la Tabla 3.

Tabla 3. Caracterización por IR de los complejos.

Material	COO-H de B (cm ⁻¹)	COO-H fuera del plano de B (cm ⁻¹)	C=O (COOH) de B (cm ⁻¹)	Dimetilamino de Eu (cm ⁻¹)
B (Ácido Benzoico)	2557-3070	931	1685	---
Eu (Eudragit)	---	---	---	2771-2821
Mezcla Física (B+Eu)	2500-3100	931	1686	2820
EuB ₂₅	NO	NO	NO	2770-2823
EuB _x Cl ₂₅	NO	NO	NO	2770-2821
EuB _x Cl ₅₀	NO	NO	NO	2770-2821
EuB ₂₅ Cl _y	NO	NO	NO	NO
EuB ₅₀ Cl ₀	NO	NO	NO	2770-2823
EuB ₅₀ Cl _y	NO	NO	NO	2770-2821
EuB ₅₀ Cl ₅₀	NO	NO	NO	NO
EuB _x Cl ₀	NO	NO	NO	2770-2821
EuB _x Cl _y	NO	NO	NO	NO
EuB ₁₀₀	NO	NO	NO	NO

El análisis de calorimetría diferencial de barrido, se realizó con un calentamiento a 25°C y terminando en 160°C con una rampa de calentamiento de 10°C/min. Las muestras fueron colocadas en portamuestras de aluminio con tapa y herméticamente cerradas bajo atmosfera de nitrógeno. Los

datos aportan evidencias de la formación de los complejos, al desaparecer la señal de fusión propia del ácido benzoico en el caso de los complejos y mantenerse en la mezcla física (ver Figura 5).

El análisis de difracción de rayos x, se realizó en un rango de barrido de 3-70 grados ($2\theta/\theta$) y a una velocidad de barrido de $2^\circ/\text{min}$; los patrones de difracción de rayos X evidencian que el ácido benzoico se caracteriza por presentar múltiples señales de gran intensidad, lo que es propio de su naturaleza cristalina, mientras que el polímero exhibe un perfil sin señales, ya que se trata de un material amorfo; de modo tal que cuando se realizó la mezcla física sus difractogramas suelen ser equivalentes a la sumatoria del polímero y del ácido. Es por ello que, para todos los casos se corroboró la formación de los complejos, pues sus patrones de difracción de rayos X, evidencian cambios en la conformación interna de los materiales, manifestados en la pérdida de la naturaleza cristalina que es aportada por el ácido benzoico y pasan a un comportamiento de tipo amorfo propio de los CPEs (ver Figura 6).

Ejemplo 3

Determinación de solubilidad cualitativa de los complejos

Para la determinación de este parámetro, se pesó de cada complejo la cantidad equivalente en ácido benzoico para obtener una solución de concentración de 0.5% y 1.0%. Posteriormente se adicionó a un tubo de vidrio que contenía 5mL de agua. Se tapó y agitó manualmente por un minuto. Se dejó en reposo por un periodo de 30 minutos y se observó. En la Tabla 4 se muestran algunos de los resultados, evidenciando la mayor solubilidad de los complejos frente al ácido benzoico sin complejar.

Tabla 4. Solubilidad cualitativa para algunos complejos obtenidos.

Sustancia	Observación 0,5%	Observación 1,0%
Ácido Benzoico	I	I
EuB ₂₅	PS	PS
EuB ₂₅ Cl _y	S	S
EuB _x Cl _y	S	S
EuB _x Cl ₂₅	S	S
EuB ₅₀ Cl _y	S	S
I (insoluble), S (soluble), PS (parcialmente soluble)		

Ejemplo 4

Determinación de la solubilidad semicuantitativa de los complejos.

Para la realización de este parámetros se realizó un ensayo a temperatura controlada ($25,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$) en el que se le adicionó a un volumen específico de agua, continuas cantidades de la sustancia a analizar, hasta que el sistema fuera incapaz de incorporar más masa del complejo, la solubilidad es expresada en los gramos de complejo aceptados por mililitro de agua y el equivalente de la masa del preservante (ácido benzoico, ver Tabla 5) en todos los casos en los que hay un mayor porcentaje de neutralización con iones cloruro se genera una mayor solubilidad, debido a que el ion cloruro es más pequeño que los ácidos orgánicos incorporados, por lo que no alcanza apantallar la carga generada por el polielectrolito, haciendo que el potencial Z tenga valores diferentes a cero y por lo tanto tenga una mayor interacción con el agua, aumentando su solubilidad.

Tabla 5. Solubilidad semicuantitativa de los complejos obtenidos.

Complejo	g/mL Complejo	g/mL cargado con sustancia activa.
EuB ₂₅	0,376	0,032
EuB _x Cl ₂₅	0,602	0,050
EuB _x Cl ₅₀	0,751	0,060
EuB ₂₅ Cl _y	0,905	0,071
EuB ₅₀	0,606	0,094
EuB ₅₀ Cl _x	0,828	0,123
EuB ₅₀ Cl ₅₀	0,905	0,134
EuB _x Cl ₀	0,738	0,164
EuB _x Cl _y	0,910	0,193
EuB ₁₀₀	0,838	0,225

Ejemplo 5

Evaluación del comportamiento de liberación de los complejos por el método de celdas de Franz.

Los ensayos fueron realizados en las celdas de difusión de Franz de volumen nominal de 75 mL (compartimento receptor), a una temperatura de 25 ± 0,1 °C. El medio seleccionado para los ensayos en el compartimento receptor fue agua, previamente desgasificada en dos pHs 6.0 y 6.9. La membrana seleccionada utilizada fue de acetato de celulosa (12kDa), con un área superficial de 6,5 + 0,2 cm², debidamente hidratada por 15 minutos. Se evaluaron los complejos en dispersión en agua al 0,5% respecto al preservante, se tomaron 3,0 mL de dicha dispersión y se adicionaron en el compartimento donar. Después de unos tiempos ya estandarizados que estuvieron comprendidos entre 0 y 9 horas, se tomaron alícuotas de 1,5 mL reponiendo esa misma cantidad con agua. La cuantificación de los preservantes se realizó por espectroscopia UV (ver figura 7 y 8). Se demostró con el ensayo de liberación que el sistema puede modular la liberación a valores de pH mayores de 5.

Ejemplo 6

Determinación del grado de asociación de los complejos

Se determinó el porcentaje de asociación entre el ácido benzoico y el polímero para cada uno de los complejos, para ello se utilizó la técnica de diálisis. Para esta prueba se prepararon dispersiones de los complejos, a una concentración de 0,5% del polímero. Diez mililitros de estas dispersiones fueron introducidos en "bolsas" hechas con una membrana de diálisis (tamaño de poro 12KDa, ver Figura 9), que luego, se dejaron equilibrando, bajo agitación magnética, por 24 horas en 400 mL de agua Tipo 1, previamente desgasificada; transcurrido el tiempo de equilibrio se cuantificó el ácido benzoico en el grueso de la solución externa, y además se midió el pH tanto al interior como al exterior de la bolsa de diálisis. Todos los ensayos se hicieron por triplicado (tabla 6 y Figura 10). Se observa de acuerdo a los resultados del alto grado de asociación como la mayor parte del ácido benzoico está haciendo parte del complejo.

Tabla 6. Porcentajes de asociación de los complejos obtenidos

Complejo	% Unión o asociación
EuB ₂₅	99,04 ± 0,11
EuB _x Cl ₂₅	99,35 ± 0,08

EuB _x Cl ₅₀	99,34 ± 0,13
EuB ₂₅ Cl _y	98,96 ± 0,02
EuB ₅₀ Cl ₀	99,10 ± 0,02
EuB ₅₀ Cl _y	98,91 ± 0,50
EuB ₅₀ Cl ₅₀	98,95 ± 0,18
EuB _x Cl ₀	99,08 ± 0,03
EuB _x Cl _y	98,77 ± 0,03
EuB ₁₀₀	98,73 ± 0,02

Ejemplo 7

Determinación del potencial electrocinético

Para la determinación del potencial Z de los diferentes complejos se empleó el equipo Zetasizer nano™ Malvern. La concentración utilizada para realizar las mediciones de todos los complejos correspondió a 0,5% del polímero en agua. Para lo anterior fue necesario el uso de la celda “Universal Dip”, (ver Figura 11) en la que se obtuvieron los resultados con la calidad requerida para garantizar su exactitud (ver Figura 12). De Lo anterior, se puede decir que a medida que aumentaba la proporción del contraión cloruro, disminuye el potencial Zeta, esto se explica porque el polielectrolito utilizado, Eudragit E, es de carácter catiónico y por tanto cuenta con un potencial electrocinético positivo que va disminuyendo a medida que se incrementa la proporción de contraión. Sin embargo, al analizar la serie de complejos que cuentan con un 50% de neutralización del ácido débil (EuB₅₀Cl₀, EuB₅₀Cl_y y EuB₅₀Cl₅₀) los resultados no fueron tan predecibles, de hecho, los de mayor porcentaje de neutralización registraron potenciales Z aún mayores. Lo anterior se explica porque el efecto de los dos tipos de contraión: la sal del ácido débil y el ión cloruro, no es el mismo, de hecho, los dos complejos EuB₅₀ y EuB₅₀Cl₅₀ cuentan con valores de potencial electrocinéticos muy diferentes, aunque ambos cuentan con porcentajes de neutralización del 50 %. Incluso entre los complejos EuB₅₀Cl_y y EuB₅₀Cl₅₀ se observa que las diferencias en la proporción en el porcentaje de iones cloruros, prácticamente no afecta el valor del potencial Z.

Ejemplo 8

Evaluación de la estabilidad de los complejos reivindicados

La evaluación de la estabilidad de los complejos está enmarcada en determinar los cambios que se presentan en un sistema durante un periodo de tiempo determinado por la influencia de factores ambientales tales como temperatura, luz y humedad, para ello se utilizaron los parámetros de condiciones de almacenamiento, duración del estudio y tiempos de muestreo. Los parámetros utilizados fueron: temperatura ambiente y temperatura de 5 °C, periodo de tiempo de 1 año, tiempos de medición de muestreo en intervalos de >0, >2, >7, >9, >21, >49, >77, >131, >364 días. Con el objeto de determinar la estabilidad de los complejos formados, estos se dispersaron pesando la cantidad de complejo equivalente a 100mg de cada preservante (ácido benzoico), se transfirió a un balón aforado de 250mL y se llevó a volumen con agua tipo 1. De esta solución se tomaron 10mL y se transfirieron a un recipiente de vidrio. Se cerró y se almacenó bajo las condiciones establecidas previamente, las dispersiones se mantuvieron en ausencia de luz.

En el tiempo de muestreo establecido, para cada dispersión se realizó una inspección visual con el fin de evidenciar cambios físicos y se cuantificó mediante la lectura en el espectrofotómetro UV a 227nm para el ácido benzoico (ver figuras 13 a 17).

Para los complejos preparados a partir de ácido benzoico, el estudio de estabilidad mostró que, durante un periodo de tiempo de un año, las dispersiones preparadas no muestran cambios físicos significativos, ya que, en la inspección visual de las muestras, siempre se observa una solución transparente incolora, sin la presencia de partículas. En ningún momento de la preparación de las muestras para la lectura en el UV fue necesaria la redispersión ni la combinación de fases. Adicionalmente, para los complejos que contienen cloruro ($\text{EuB}_{50}\text{Cl}_{50}$, $\text{EuB}_{50}\text{Cl}_y$, $\text{EuB}_x\text{Cl}_{25}$, EuB_xCl_y), no se evidenció una variación significativa entre las condiciones de almacenamiento, manteniendo un porcentaje de degradación similar, presentando mejor estabilidad el complejo $\text{EuB}_{50}\text{Cl}_0$.

Ejemplo 9

Evaluación preliminar de la actividad antifúngica de los diferentes complejos.

La evaluación de la actividad antimicótica preliminar se realizó mediante la medición de los halos de inhibición de cada uno de los complejos a una concentración de ácido benzoico equivalente a 1%, sobre los hongos *C. albicans*, *A. brasiliensis*.

Para la evaluación de la actividad antifúngica de los diferentes complejos, se decidió trabajar con el medio de cultivo antibiótico denominado N°19 a pH 5 (teniendo en cuenta análisis anteriores). La concentración de todas las sustancias evaluadas correspondió al equivalente de 1% del preservante ácido benzoico. El inóculo utilizado fue preparado mediante la dispersión de algunas colonias de los dos hongos (*Candida* y *Aspergillus*), provenientes de un cultivo en superficie en el agar antibiótico N°19 pH 5 previa incubación de 24 horas. El ajuste de la concentración del inóculo se realizó empleando la cámara de Neubauer y correspondió a 1×10^6 UFC/mL, este inóculo fue luego adicionado al agar a una temperatura entre 30 y 40 °C en una proporción de 1:10, de modo que, la concentración final del inóculo en el medio de cultivo fue 1×10^5 UFC/mL. Posterior a ello se sirvieron 20 mL de agar por caja de Petri y se dejó solidificar. Finalmente se extrajeron los hoyos del centro de cada caja con un sacabocados de diámetro de 8 mm y se adicionaron 100 μL de cada solución. Cada ensayo se realizó por triplicado. Adicional a los complejos, se evaluó la actividad de un control positivo (Nistatina), un control negativo (agua) y los complejos que no contienen agente preservante: EuCl_{25} , EuCl_{50} y EuCl_{75} . Al cabo de las 24 horas de incubación, se procedió a realizar la medición de los halos de inhibición. Para el registro de los resultados se midió en tres puntos el diámetro de cada ensayo (ver Figuras 18 y 19).

Del procedimiento anterior se puede concluir que todos los complejos cuentan con una actividad antimicótica cuantificable. Y algunos presentaron una mejor actividad que el control positivo. A su vez, el control negativo (agua) como los complejos que no contenían ninguno de los ácidos estudiados (EuCl_{25} , EuCl_{50} ó EuCl_{75}) no mostraron ningún tipo de actividad antimicótica.

Ejemplo 10.

Evaluación de la actividad antifúngica de los diferentes complejos.

Para evaluar la actividad antimicrobiana de los complejos se seleccionaron *Candida albicans*, *Aspergillus brasiliensis* y *Penicillium crysogenum* como microorganismo de prueba y se definió la siguiente metodología: Se prepararon dispersiones de los complejos en un rango de concentraciones de 0,6% a

0,075% en carga de ácido benzoico, igualmente a diferentes pHs (6.0 -6.9) en medio de cultivo Sabouroud Dextrosa. Las dispersiones fueron inoculadas con 100 µL de dispersión del microorganismo a una concentración de 1×10^8 UFC/mL obtenidas de un cultivo previo en agar PDA. Como control se utiliza el medio de cultivo, el benzoato de Sodio (BNa) y el Eu protonado sin ácido benzoico (EuCl₁₀₀). Pasados los días de inoculación se realizó el conteo de UFC viables mediante la técnica de diluciones seriadas en agar. Los resultados (ver tabla 7) se muestran en reducción logarítmica empleando la fórmula, reducción es igual a $\text{Log} = \text{Log} [N_0] - \text{Log} [N]$, dónde: N₀ es el número de bacterias recuperadas sin exponer y N es el número de bacterias recuperadas luego de la exposición.

Tabla 7.Reducción logarítmica a concentración de 0.6% en ácido benzoico.

Microorganismo	Sustancias	pH: 6.0	pH: 6.3	pH: 6.6	pH: 6.9
C. Albicans	EuB ₅₀ Cl ₅₀	7	5	6	5
	EuB _x Cl _y	7	6	6	6
	EuB ₁₀₀	7	6	6	3
	BNa	2	1	1	1
	EuCl ₁₀₀	2	2	2	2
A.Brasilensis	EuB ₅₀ Cl ₅₀	4	0	0	1
	EuB _x Cl _y	4	3	1	1
	EuB ₁₀₀	4	2	1	2
	BNa	2	1	1	0
	EuCl ₁₀₀	1	0	0	0
P. Crhysogenum	EuB ₅₀ Cl ₅₀	3	2	1	1
	EuB _x Cl _y	3	1	2	2
	EuB ₁₀₀	3	2	2	1
	BNa	4	1	0	0
	EuCl ₁₀₀	1	1	1	1

Los resultados muestran cómo, aunque se aumente el pH del medio de dispersión la reducción logarítmica aumenta o se mantiene en los complejos, siendo esto una prueba sobre el mejoramiento de la actividad antimicrobiana en comparación con la molécula preservante de partida.

Por otra parte, una disminución de la concentración de ácido benzoico en los complejos a un pH de 6.9 (ver tabla 8) muestra que la reducción logarítmica se mantiene o es superior a las sustancias de control (benzoato de Sodio, EuCl₁₀₀). Con lo anterior se comprueba un mejoramiento de la actividad antifúngica del CPE frente al ácido benzoico.

Tabla 8.Reducción logarítmica a pH 6.9 a concentraciones en ácido benzoico de 0.3, 0.15 y 0.075%.

Microorganismo	Sustancias	0.3 %	0.15 %	0.075 %
C. Albicans	EuB ₅₀ Cl ₅₀	6	4	4
	EuB _x Cl _y	6	6	6
	EuB ₁₀₀	3	3	3

	BNa	1	0	0
	EuCl ₁₀₀	3	3	3
A. Brasilensis	EuB ₅₀ Cl ₅₀	1	1	1
	EuB _x Cl _y	3	2	2
	EuB ₁₀₀	2	2	2
	BNa	1	1	1
	EuCl ₁₀₀	1	1	1
P. Crhysogenum	EuB ₅₀ Cl ₅₀	3	2	2
	EuB _x Cl _y	3	3	3
	EuB ₁₀₀	3	3	3
	BNa	1	1	1
	EuCl ₁₀₀	2	2	2

Ejemplo 11.

Evaluación de actividad sobre germinación de esporas.

Se realizó la evaluación de actividad sobre germinación de esporas para los microorganismos *Aspergillus niger* y *Penicillium chrysogenum*, para ello se prepararon suspensiones estandarizadas de sus respectivas esporas. Se tomaron alícuotas de 50uL de la suspensión de esporas y se colocaron en tubos Eppendorf en donde se tenían dispersiones de los complejos a concentraciones de ácido benzoico de 0.1% y 1.0%, incubándolos a 25°C por veinticuatro horas. El conteo de la germinación en cien esporas se realizó por microscopia óptica a 40x. Los efectos de las sustancias estudiadas se expresaron en porcentaje de inhibición comparado con la germinación del control (ver Figuras 20 y 21). Los resultados indican que a pH:6.0 y a concentraciones de 0.1% en ácido benzoico en carga de los complejos hay una buena inhibición de la germinación de las esporas y superior a la inhibición del benzoato de sodio en esta misma concentración.

REIVINDICACIONES

Se reclama:

1. Un complejo polielectrolítico con actividad antimicrobiana para uso cosmético CARACTERIZADO POR formarse de la reacción entre el polielectrolito catiónico **P** (poli (butilmetacrilato, (2-dimetilaminoetilo) metacrilato, metilmetacrilato) 1:2:1), el ácido benzoico **B** y el ácido clorhídrico **Cl**, cuya relación estequiométrica modifica la solubilidad, la liberación y el rango de pH en el que ejerce acción antimicrobiana el ácido benzoico.
2. El complejo polielectrolítico con actividad antimicrobiana para uso cosmético reivindicado en 1, CARACTERIZADO porque el complejo PB_xCl_y se forma en una dispersión del polielectrolito en acetona, al que se adiciona ácido benzoico y ácido clorhídrico en proporciones de 0 a 100% en peso respectivamente y donde el solvente se ha evaporado por acción mecánica.
3. El complejo polielectrolítico con actividad antimicrobiana para uso cosmético reivindicado en 1, CARACTERIZADO porque modula la liberación del ácido benzoico a un pH de 6.0 y 6.9.
4. El complejo polielectrolítico con actividad antimicrobiana para uso cosmético reivindicado en 1, CARACTERIZADO porque la solubilidad del ácido benzoico en el complejo cambia de 0,00345g/mL a 0,0779g/mL y su actividad antimicótica y de inhibición de germinación de esporas está entre pH 5 y 6,9.

18
30



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA
SECRETARÍA GENERAL

**LA SECRETARIA GENERAL DE LA
UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA**

HACE CONSTAR:

Que por Ley 66 de 1867 se creó la Universidad Nacional de Colombia.

Que la Ley 30 de 1992, otorgó facultades extraordinarias al Presidente de la República para reestructurar la Universidad Nacional de Colombia.

Que en virtud de esas facultades, se expidió el Decreto Número 1210 de 1993, "Por la cual se reestructura el régimen orgánico de la Universidad Nacional de Colombia".

Que según el Artículo 1º del Decreto 1210 de 1993, la Universidad Nacional de Colombia es un ente universitario autónomo del orden nacional vinculado al Ministerio de Educación Nacional, con régimen especial, de carácter docente e investigativo.

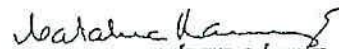
Que según el Artículo 3º del mismo Decreto la Universidad Nacional de Colombia es una persona jurídica autónoma, con gobierno, patrimonio y rentas propias.

Que de conformidad con el Artículo 13 del mismo Decreto el Rector es el representante legal de la Universidad y el responsable de su dirección académica y administrativa.

Que la Universidad Nacional de Colombia tiene su domicilio en la ciudad de Bogotá, Distrito Capital.

Que según resolución No.032 del 29 de marzo de 2012 y Acta de Posesión Número 001 del 02 de mayo de 2012 del Consejo Superior Universitario, el doctor **IGNACIO MANTILLA PRADA**, identificado con la Cédula de Ciudadanía número 19.328.350 de Bogotá, ejerce las funciones de Rector de la Universidad Nacional de Colombia para el periodo 2012-2015.

Esta constancia se expide en Bogotá, a los **04 JUN 2013**


CATALINA RAMÍREZ GÓMEZ
Secretaría General

Mireya N.

145 años
Innovando

Carrera 45 No. 26-85, EDIFICIO URIEL GUTIÉRREZ, piso 5º. Oficina 557
Teléfonos: 3165280 Comutador: 3165000 ext 18030 - 18054 - 18351
Telefax: 3165107 ext 18052
Correo electrónico: secgener@unal.edu.co
Bogotá Colombia, Sur América

18



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA
CONSEJO SUPERIOR UNIVERSITARIO

RESOLUCIÓN 032 DE 2012

(Acta 03 del 29 de marzo)

"Por la cual se designa al profesor **IGNACIO MANTILLA PRADA** como Rector de la Universidad Nacional de Colombia para el periodo institucional 2012 – 2015"

EL CONSEJO SUPERIOR UNIVERSITARIO,

en uso de sus atribuciones legales y estatutarias, específicamente de lo establecido en el artículo 14, numeral 3 del Acuerdo 011 de 2005 del Consejo Superior Universitario – Estatuto General y en el artículo 12, literal c, del Decreto Extraordinario Decreto 1210 de 1993

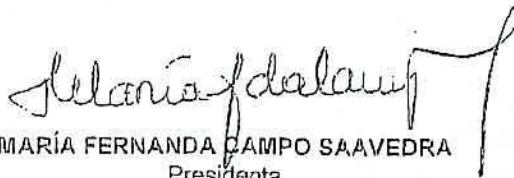
RESUELVE:

ARTÍCULO 1. Designar al profesor **IGNACIO MANTILLA PRADA**, identificado con la Cédula de Ciudadanía 19.328.350 de Bogotá, como Rector de la Universidad Nacional de Colombia para el periodo institucional comprendido entre el 2 de mayo de 2012 y el 1 de mayo de 2015.

ARTÍCULO 2. La presente resolución rige a partir de la fecha de su expedición.

COMUNÍQUESE Y CÚMPLASE.-

Dada en Bogotá, D.C., a veintinueve (29) de marzo de dos mil doce (2012)



MARÍA FERNANDA CAMPO SAAVEDRA
Presidenta



JORGE ERNESTO DURÁN PINZÓN
Secretario



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA
CONSEJO SUPERIOR UNIVERSITARIO

ACTA DE POSESIÓN No. 001

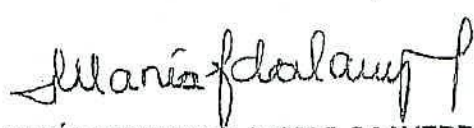
En Bogotá, D.C., hoy dos (02) de mayo del año dos mil doce (2012), en presencia de la Señora Ministra de Educación Nacional, en su calidad de Presidenta del Consejo Superior Universitario, tomó posesión del cargo de Rector de la Universidad Nacional de Colombia el Doctor **IGNACIO MANTILLA PRADA**, quien fue designado mediante Resolución No. 032 de fecha 29 de marzo de 2012, expedida por el Consejo Superior Universitario.

El posesionado se comprometió ante el Consejo Superior Universitario a cumplir la Constitución de la República, las leyes y los reglamentos de la Universidad Nacional de Colombia, sirviendo con lealtad a la Nación y a la Universidad en el desempeño de la misión que se le encomienda.

Adjunta los siguientes documentos:

- Cédula de Ciudadanía No. 19.328.350 de Bogotá
- Libreta Militar No. 19.328.350 - D.M. No. 1

Para que conste, se refrenda la presente Acta con las firmas de la Presidenta del Consejo Superior Universitario y del posesionado.


MARÍA FERNANDA CAMPO SAAVEDRA
La Presidenta


IGNACIO MANTILLA PRADA
El Posesionado

23

REPÚBLICA DE COLOMBIA
IDENTIFICACIÓN PERSONAL
CÉDULA DE CIUDADANÍA

NUMERO 19328350
MANTILLA PRADA
APellidos
IGNACIO
Nombres

[Signature]

[Portrait Photo]



INDICE CENICHO

FECHA DE NACIMIENTO 12-ABR-1957

LOS SANTOS
(SANTANDER)

LUGAR DE NACIMIENTO

1.73

ESTATURA

O+

G.S. RH

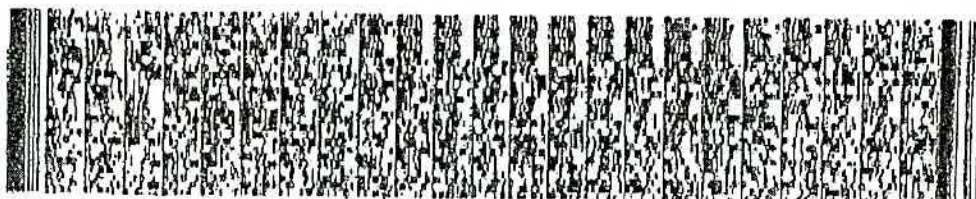
M

SEXO

25-FEB-1977 BOGOTA D.C.

FECHA Y LUGAR DE EXPEDICION

[Signature]
REGISTRADOR NACIONAL
CARLOS ARIEL SANCHEZ TORRES



A-1500106-00027724-M-0919328350 20080721

00013183324 1

6180001914



899.999.063 3

NUMERO DE IDENTIFICACION DE LA EMPRESA

GO 31 ADMINISTRACION BTA GRANDES

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

IA

FECHA DE
EXPEDICION 97/04/30

CONTROL DE
EXPEDICIONES

28

Formulario del Registro Único Tributario Hoja Principal		001
1. Códigos de identificación para la DIAN 		2. Concepto: ☐ 0 ☒ 2 Actualización A. Número de formulario: 14164870316
5. Número de identificación Tributaria (NIT): 8 9 0 0 9 9 0 6 3 - 3 6. D.V. 12. Dirección seccional: 13. Documento de Identidad Contribuyente: 14. Buzón electrónico: 131		
IDENTIFICACION		
24. Tipo de contribuyente: Persona jurídica 25. Tipo de documento: 1 26. Lugar de expedición: 28. País: 29. Departamento: 30. Ciudad/Municipio:		23. Número de identificación: 27. Fecha expedición:
31. Primer apellido: 32. Segundo apellido: 33. Primer nombre: 34. Otros nombres:		
35. Razón social: UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA 36. Nombre comercial: UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA 37. Sigla: U.N.		
UBICACION		
38. País: COLOMBIA 39. Departamento: Bogotá D.C. 40. Ciudad/Municipio: Bogotá, D.C.		41. Dirección: CR 45 26 85 OF 401 ED URIEL GUTIERREZ 42. Correo electrónico: dlvracl_nal@unal.edu.co 43. Apartado aéreo: 14490 44. Teléfono 1: 31655198 45. Teléfono 2: 31650000
CLASIFICACION		
Actividad principal: 46. Código: 8544 47. Fecha inicio actividad: 19680102 Actividad secundaria: 48. Código: 49. Fecha inicio actividad:		Otras actividades: 50. Código: 1 2 Ocupación: 51. Código: 52. Número establecimiento: 13
Responsabilidades		
53. Código: 1 3 6 7 8 9 1 4 1 0		
13. Gran contribuyente 05. Ingresos y patrimonio 07. Retención en la fuente a título de renta 08. Retención Urbane Nacional 09. Retención en la fuente en el impuesto sobre las v		
14. Informante de exogene 10. Usuario aduanero		
Usuarios aduaneros		Exportadores
54. Código: 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 2 2 2 3		65. Forma: 66. Tipo: 67. Modo: 68. CPC: 69. CPC:
Para uso exclusivo de la DIAN		
59. Anexos: SI ☐ NO ☒		60. No. de Fotos: 0
61. Fecha: 20121207		
La información contenida en el formulario, será responsabilidad de quien lo suscribe y en consecuencia corresponden exactamente a la realidad; por lo anterior, cualquier falsedad en que incurra podrá ser sancionada. Artículo 15 Decreto 2785 del 31 de Agosto de 2004. Firma del declarante:		
Sin perjuicio de las verificaciones que la DIAN realice. Firma autorizada: 984. Nombre: MANTILLA PRADA IGNACIO 985. Cargo: Representante legal Certificado		



MinEducación
Ministerio de Educación Nacional

**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

**CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y
REPRESENTACION LEGAL**

EL SUBDIRECTOR DE INSPECCION Y VIGILANCIA DEL
VICEMINISTERIO DE EDUCACIÓN SUPERIOR EN
CUMPLIMIENTO DE LAS FUNCIONES ATRIBUIDAS POR EL
DECRETO 5012 DE 2009 Y LA RESOLUCIÓN 7245 DE 2011

CERTIFICA:

RL-02619-2013

El(la) UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA (Código: 1101), con domicilio en BOGOTÁ D.C., es una institución de educación superior Oficial, creada mediante Ley número 65 de 20/04/1867, expedido(a) por Congreso de la República.

La UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA es una institución de educación superior, organizada como ente universitario autónomo, con régimen especial, vinculada al Ministerio de Educación Nacional en lo que se refiere a las políticas y la planeación del sector educativo. Que mediante Resolución Ministerial No.2513 del 9 de abril de 2010, le fue otorgada a la Universidad Nacional de Colombia, Acreditación de Alta Calidad por un periodo de 10 años.

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA - BOGOTÁ D.C. (Código 1101)

Nombre y Apellido	Documento de Identidad	Cargo	Acto Interno	Periodo	Fecha Inscripción
IGNACIO MANTILLA PRADA	CC 19328350 Bogotá D.C.	RECTOR	RESOLUCION 032 2012-03-29 CONSEJO SUPERIOR UNIVERSITARIO	Desde: 2012-05-02 Hasta: 2015-05-01	2012-05-07
IGNACIO MANTILLA PRADA	CC 19328350 Bogotá D.C.	REP. LEGAL	RESOLUCION 032 2012-03-29 CONSEJO SUPERIOR UNIVERSITARIO	Desde: 2012-05-02 Hasta: 2015-05-01	2012-05-07

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA - ARAUCA (Código 1124)

Nombre y Apellido	Documento de Entidad	Cargo	Acto Interno	Periodo	Fecha Inscripción
IGNACIO MANTILLA PRADA	CC 19328350 Bogotá D.C.	RECTOR	RESOLUCION 032 2012-03-29 CONSEJO SUPERIOR UNIVERSITARIO	Desde: 2012-05-02 Hasta: 2015-05-01	2012-05-07
IGNACIO MANTILLA PRADA	CC 19328350 Bogotá D.C.	REP. LEGAL	RESOLUCION 032 2012-03-29 CONSEJO SUPERIOR UNIVERSITARIO	Desde: 2012-05-02 Hasta: 2015-05-01	2012-05-07

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA - CUCUTA (Código 1125)

Nombre y Apellido	Documento de Entidad	Cargo	Acto Interno	Periodo	Fecha Inscripción
IGNACIO MANTILLA PRADA	CC 19328350 Bogotá D.C.	RECTOR	RESOLUCION 032 2012-03-29 CONSEJO SUPERIOR UNIVERSITARIO	Desde: 2012-05-02 Hasta: 2015-05-01	2012-05-07
IGNACIO MANTILLA PRADA	CC 19328350 Bogotá D.C.	REP. LEGAL	RESOLUCION 032 2012-03-29 CONSEJO SUPERIOR UNIVERSITARIO	Desde: 2012-05-02 Hasta: 2015-05-01	2012-05-07

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA - MANIZALES (Código 1103)

Nombre y Apellido	Documento de Entidad	Cargo	Acto Interno	Periodo	Fecha Inscripción
-------------------	----------------------	-------	--------------	---------	-------------------



MinEducación
Ministerio de Educación Nacional

**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

IGNACIO MANTILLA PRADA CC 19328350 Bogotá D.C. RECTOR RESOLUCION 032 2012-03-29 Desde: 2012-05-02 Hasta: 2012-05-07
CONSEJO SUPERIOR 2015-05-01 UNIVERSITARIO

IGNACIO MANTILLA PRADA CC 19328350 Bogotá D.C. REP. LEGAL RESOLUCION 032 2012-03-29 Desde: 2012-05-02 Hasta: 2012-05-07
CONSEJO SUPERIOR 2015-05-01 UNIVERSITARIO

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA - MEDELIN (Código 1102)

Nombre y Apellido	Documento de Entidad	Cargo	Acto Interno	Periodo	Fecha Inscripción
IGNACIO MANTILLA PRADA	CC 19328350 Bogotá D.C.	RECTOR	RESOLUCION 032 2012-03-29 Desde: 2012-05-02 Hasta: 2012-05-07 CONSEJO SUPERIOR 2015-05-01 UNIVERSITARIO		2012-05-07
IGNACIO MANTILLA PRADA	CC 19328350 Bogotá D.C.	REP. LEGAL	RESOLUCION 032 2012-03-29 Desde: 2012-05-02 Hasta: 2012-05-07 CONSEJO SUPERIOR 2015-05-01 UNIVERSITARIO		2012-05-07

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA - PALMIRA (Código 1104)

Nombre y Apellido	Documento de Entidad	Cargo	Acto Interno	Periodo	Fecha Inscripción
IGNACIO MANTILLA PRADA	CC 19328350 Bogotá D.C.	RECTOR	RESOLUCION 032 2012-03-29 Desde: 2012-05-02 Hasta: 2012-05-07 CONSEJO SUPERIOR 2015-05-01 UNIVERSITARIO		2012-05-07
IGNACIO MANTILLA PRADA	CC 19328350 Bogotá D.C.	REP. LEGAL	RESOLUCION 032 2012-03-29 Desde: 2012-05-02 Hasta: 2012-05-07 CONSEJO SUPERIOR 2015-05-01 UNIVERSITARIO		2012-05-07

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA - SAN ANDRES (Código 1120)

Nombre y Apellido	Documento de Entidad	Cargo	Acto Interno	Periodo	Fecha Inscripción
IGNACIO MANTILLA PRADA	CC 19328350 Bogotá D.C.	RECTOR	RESOLUCION 032 2012-03-29 Desde: 2012-05-02 Hasta: 2012-05-07 CONSEJO SUPERIOR 2015-05-01 UNIVERSITARIO		2012-05-07
IGNACIO MANTILLA PRADA	CC 19328350 Bogotá D.C.	REP. LEGAL	RESOLUCION 032 2012-03-29 Desde: 2012-05-02 Hasta: 2012-05-07 CONSEJO SUPERIOR 2015-05-01 UNIVERSITARIO		2012-05-07

La información consignada en este certificado corresponde a la reportada por la institución.

De conformidad con lo establecido por la Ley 962 de 2005, los actos de registro aquí certificados quedan en firme cinco (5) días hábiles después de la fecha de inscripción, siempre que no sean objeto de recursos en la vía gubernativa.

El presente documento electrónico tiene validez conforme a lo dispuesto en la Ley 527 de 1999, el Decreto 1747 de 2000 y las demás normas que los complementan, modifiquen o reemplacen. Para verificar la autenticidad del presente certificado o ver el documento electrónico, ingrese a <https://vumen.mineducacion.gov.co/VUMEN/>, Consultar Certificado y digite el número de radicado.

Se expide la presente certificación en Bogotá D.C. a los 15 días del mes de Mayo de 2013, por solicitud de UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA.

Atentamente,

JUAN GUILLERMO PLATA PLATA
Subdirector de Inspección y Vigilancia



RECTORÍA

RESOLUCIÓN **561** DE 2016

(13 JUN 2016)

"Por la cual se comisiona al Profesor JAIME FRANKY RODRÍGUEZ en el cargo de Vicerrector 016017 LNR adscrito a la Vicerrectoría de la Sede Bogotá"

EL RECTOR DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE
COLOMBIA

En ejercicio de sus atribuciones legales y estatutarias y,

CONSIDERANDO

Que por necesidades en el servicio, se requiere comisionar al Profesor JAIME FRANKY RODRÍGUEZ en el cargo académico - administrativo de Vicerrector 016017 LNR adscrito a la Vicerrectoría de la Sede Bogotá.

Que revisada la hoja de vida del profesor JAIME FRANKY RODRÍGUEZ cumple los requisitos para desempeñar el cargo de Vicerrector 016017 LNR.

RESUELVE

ARTÍCULO 1. Comisionar a partir de la fecha de posesión al Profesor JAIME FRANKY RODRÍGUEZ, identificado con cédula de ciudadanía No.19.343.653, en el cargo de Vicerrector 016017 LNR adscrito a la Vicerrectoría de la Sede Bogotá con una asignación básica mensual de \$12.230.499.

PARÁGRAFO. El Profesor JAIME FRANKY RODRÍGUEZ, es titular del cargo Profesor Asociado en dedicación de Tiempo Completo, adscrito a la Escuela de Diseño Industrial de la Facultad de Artes de la Sede Bogotá.

ARTÍCULO 2. Enviar copia de la presente Resolución a la Dirección Nacional de Personal Académico y Administrativo.

ARTÍCULO 3. La presente resolución rige a partir de la fecha de expedición.

COMUNÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá, el

13 JUN 2016

IGNACIO MANTILLA PRADA
Rector


IGNACIO MANTILLA PRADA



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

RECTORÍA

ACTA DE POSESIÓN: 372

FECHA: 15 DE JUNIO DE 2016

EN LA CIUDAD DE BOGOTÁ, EL DÍA 15 DE JUNIO DE 2016 SE PRESENTÓ A LA RECTORÍA, EL PROFESOR JAIME FRANKY RODRÍGUEZ CON EL OBJETO DE TOMAR POSESIÓN DEL CARGO VICERRECTOR 016017 LNR ADSCRITO A LA VICERRECTORÍA DE LA SEDE BOGOTÁ CON ASIGNACIÓN BÁSICA DE \$12.230.499, PARA EL CUAL FUE COMISIONADO MEDIANTE RESOLUCIÓN DE RECTORÍA N° 561 DE FECHA 13 DE JUNIO DE 2016.

PERIODO DE LA COMISIÓN: A PARTIR DEL 15 DE JUNIO DE 2016.

EL POSESIONADO PRESENTÓ CÉDULA DE CIUDADANÍA No 19.343.653 ASÍ MISMO JURÓ CUMPLIR CON LA LEY, LOS ESTATUTOS Y REGLAMENTOS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA Y CON LAS FUNCIONES Y DEBERES DEL CARGO.

PARA CONSTANCIA SE FIRMA LA PRESENTE ACTA POR EL RECTOR DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA Y EL POSESIONADO.


IGNACIO MANTILLA PRADA
RECTOR


EL POSESIONADO

REPUBLICA DE COLOMBIA
IDENTIFICACION PERSONAL
CEDULA DE CIUDADANIA

NUMERO 19.343.653

FRANKY RODRIGUEZ

APELLIDOS

JAIME

NOMBRES

FIRMA



INDICE DERECHO

FECHA DE NACIMIENTO 06-FEB-1956

CHITAGA
(NORTE DE SANTANDER)

LUGAR DE NACIMIENTO

1.72

ESTATURA

A+

G.S. RH

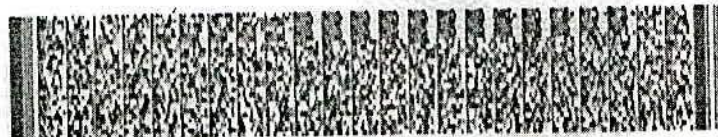
M

SEXO

26-MAY-1977 BOGOTA D.C.

FECHA Y LUGAR DE EXPEDICION

REGISTRADOR NACIONAL
CARLOS ANGEL SANCHEZ TORRES



A-1500150-00180753-M-0019343653-20090925

0018535135A 1

1510313041

ANEXOS

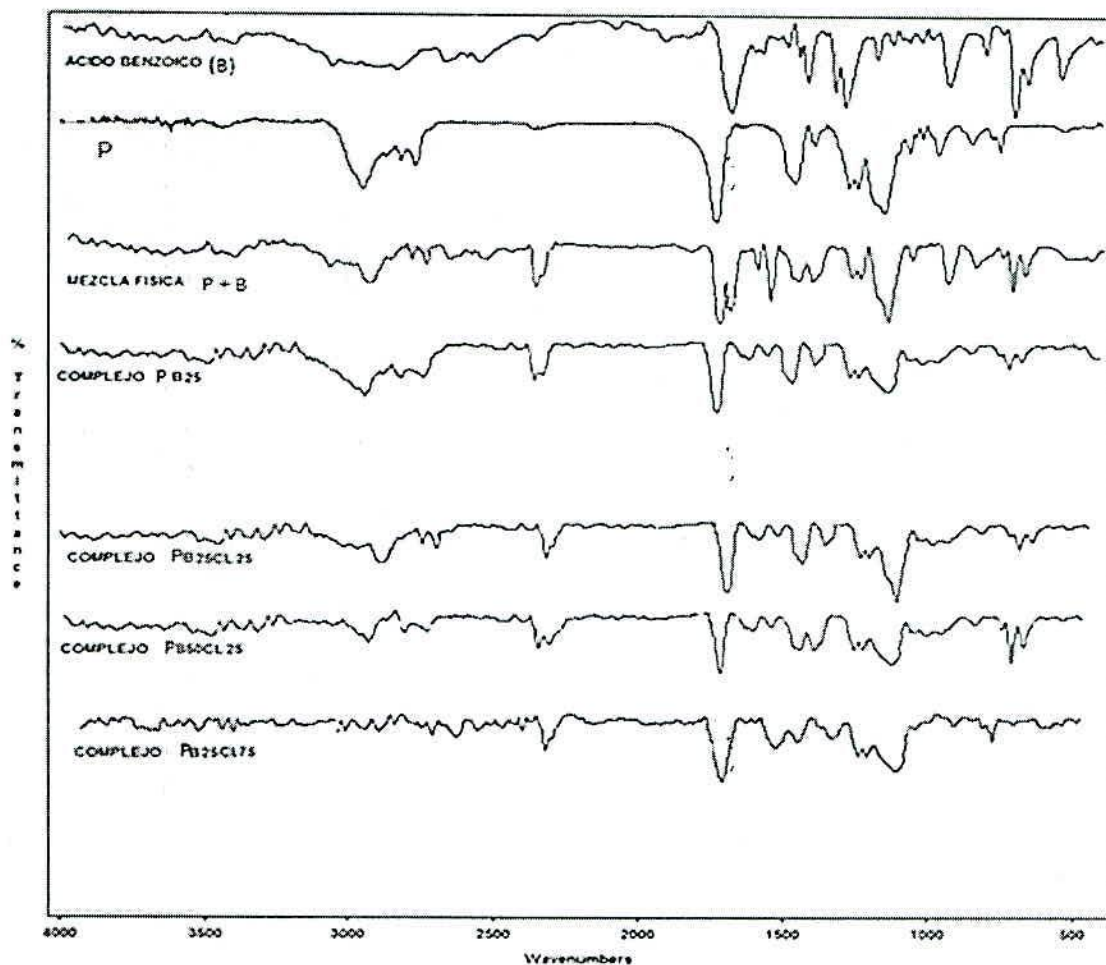


Figura 1

SHIMADZU

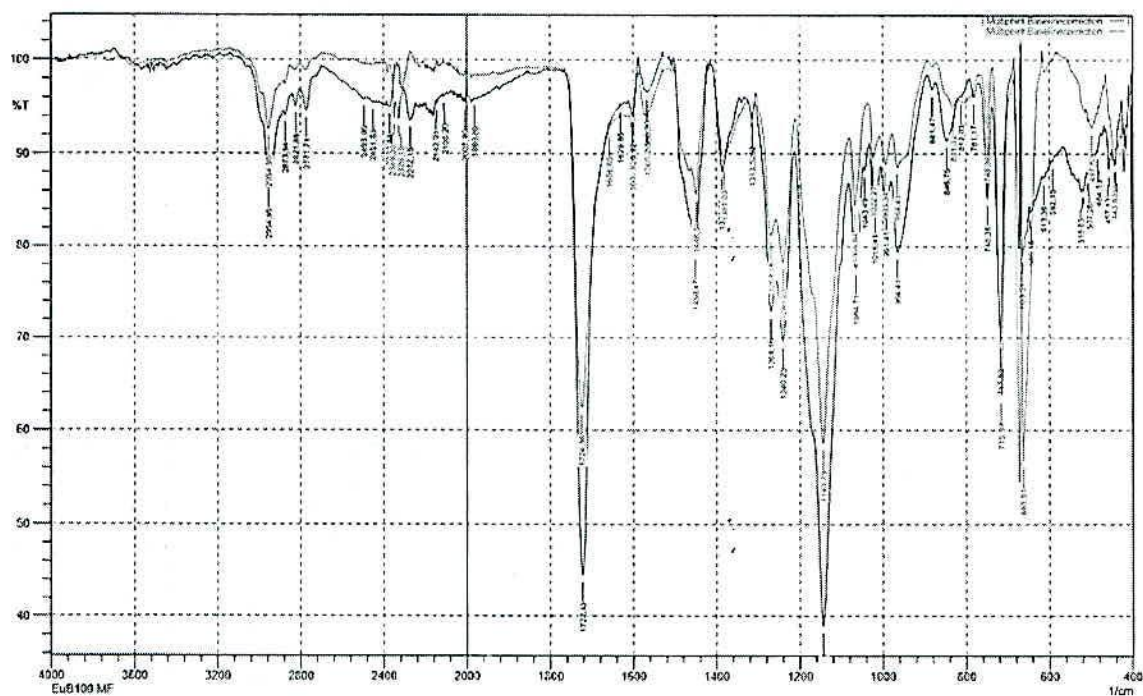


Figura 2

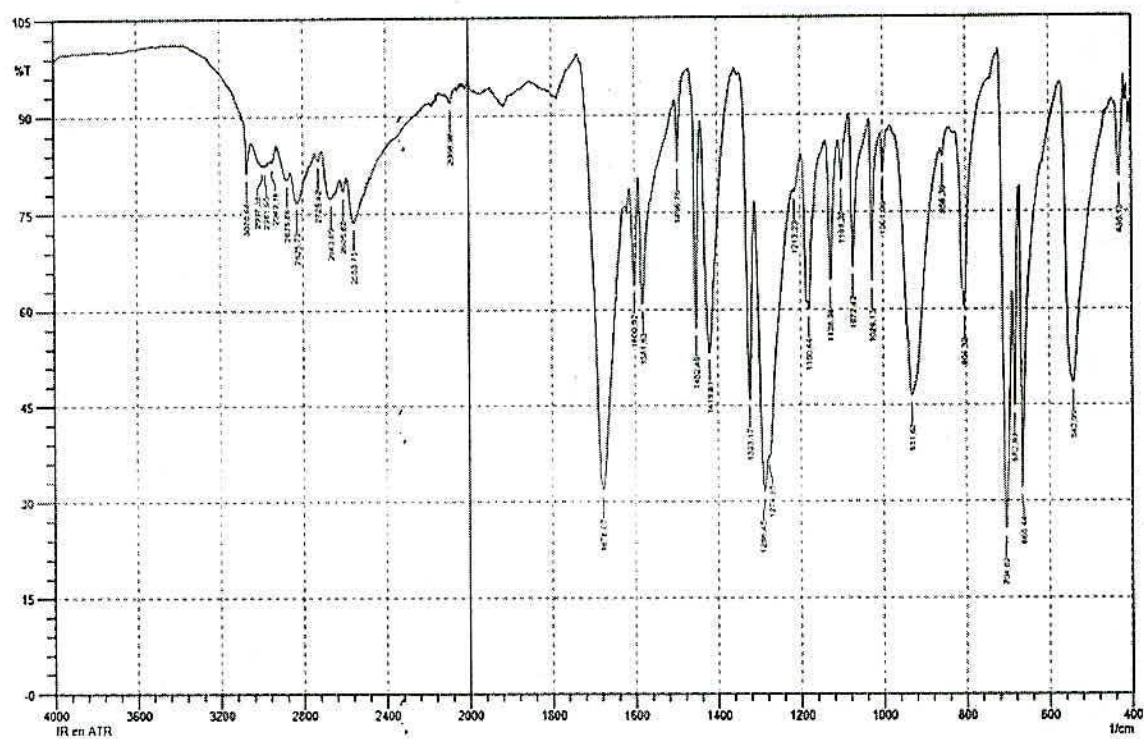


Figura 3

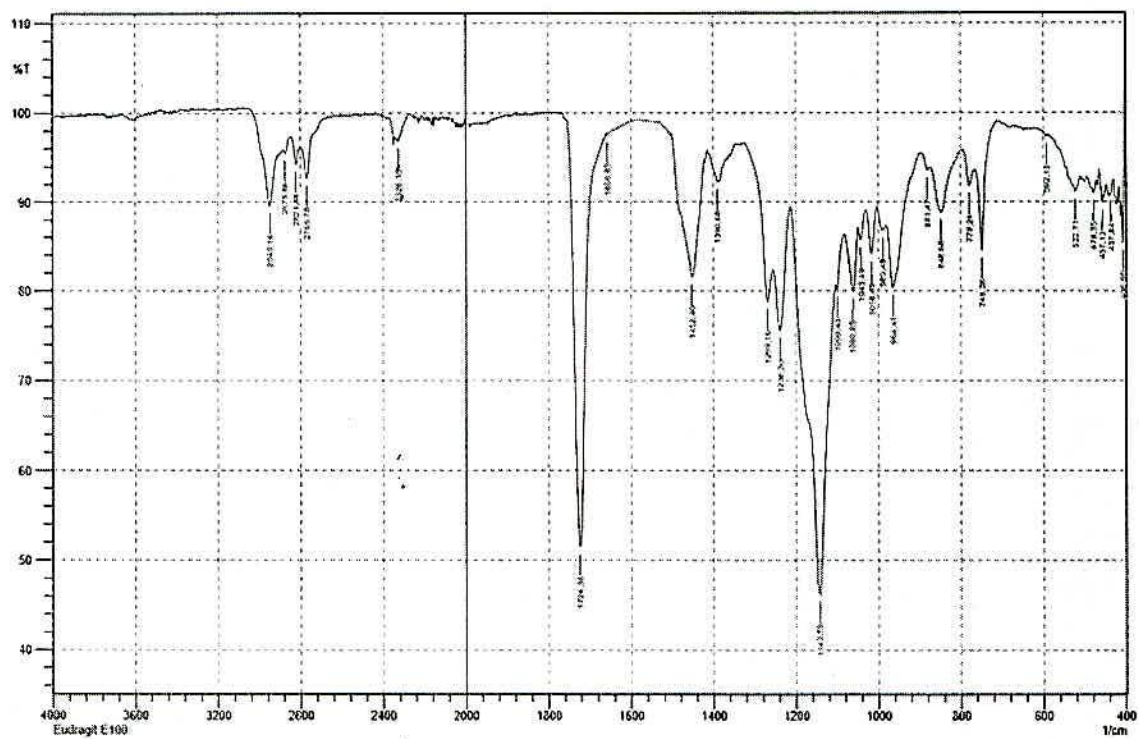


Figura 4

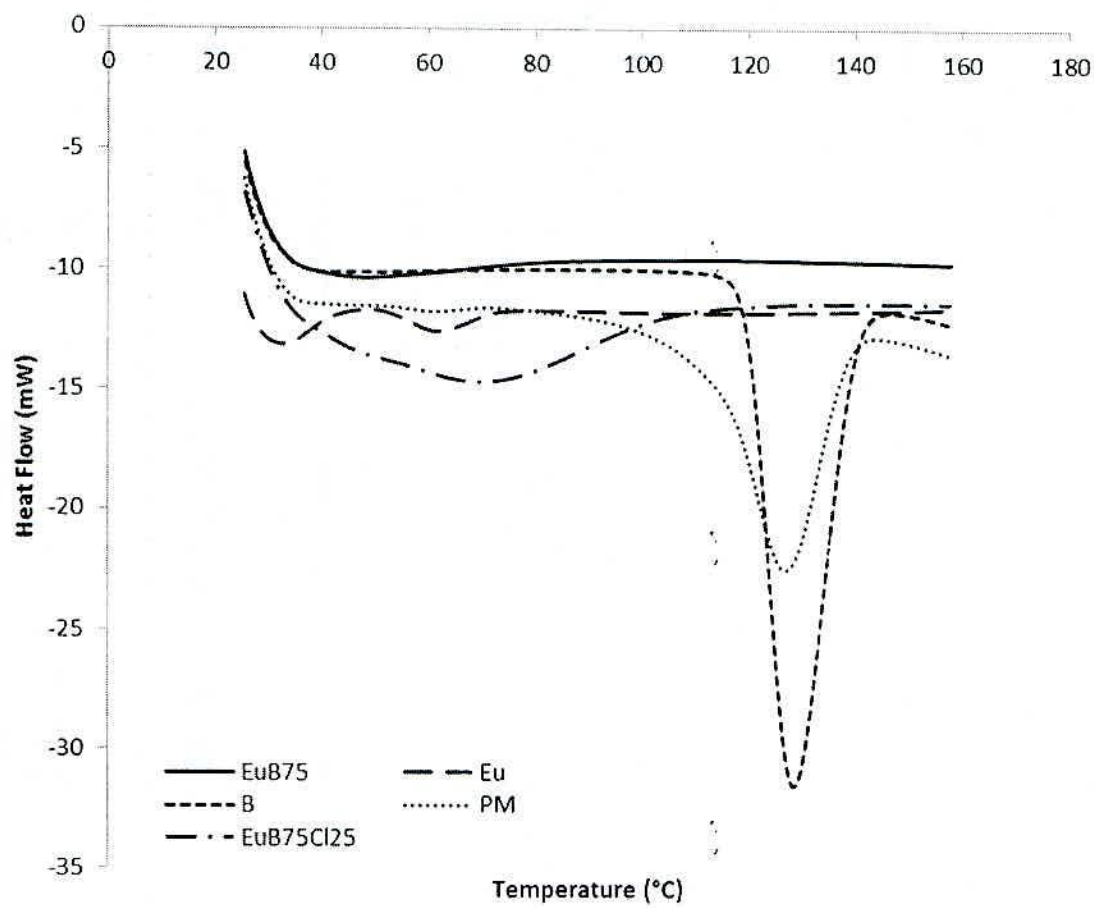


Figura 5

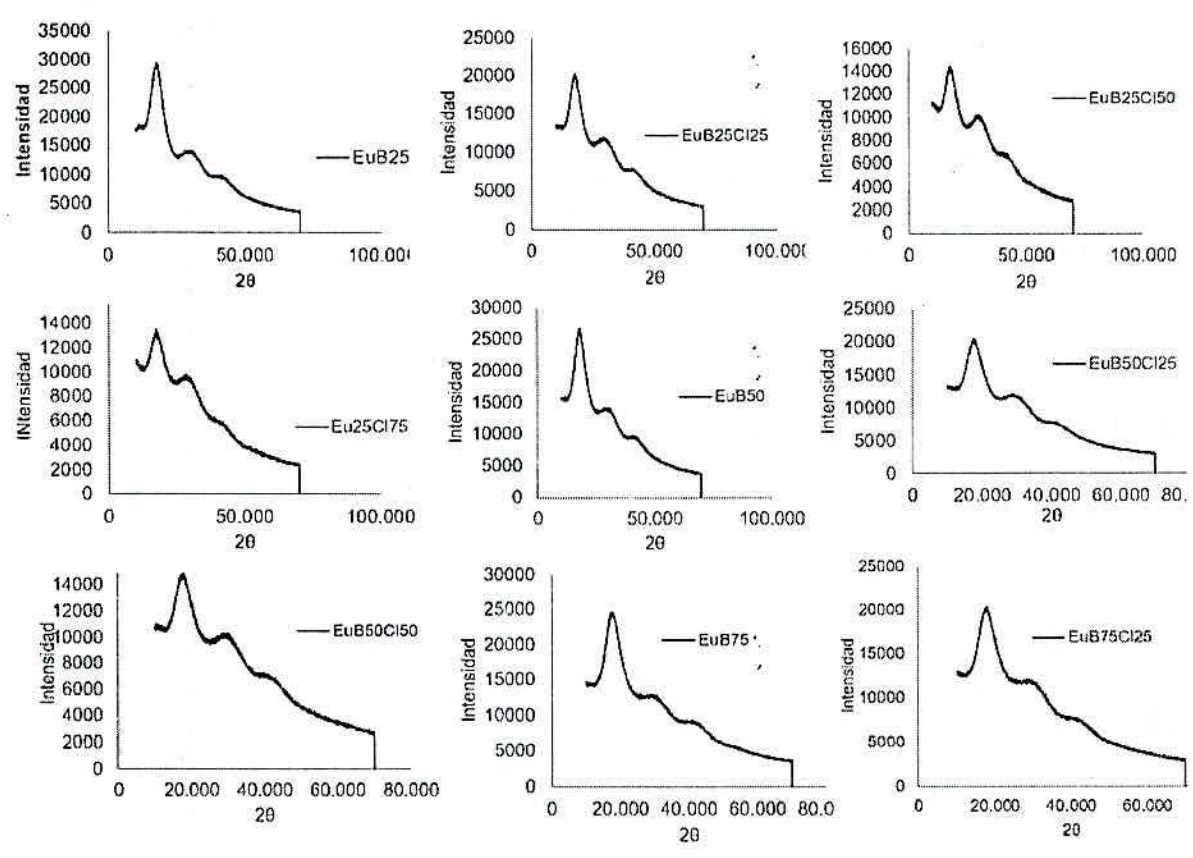


Figura 6

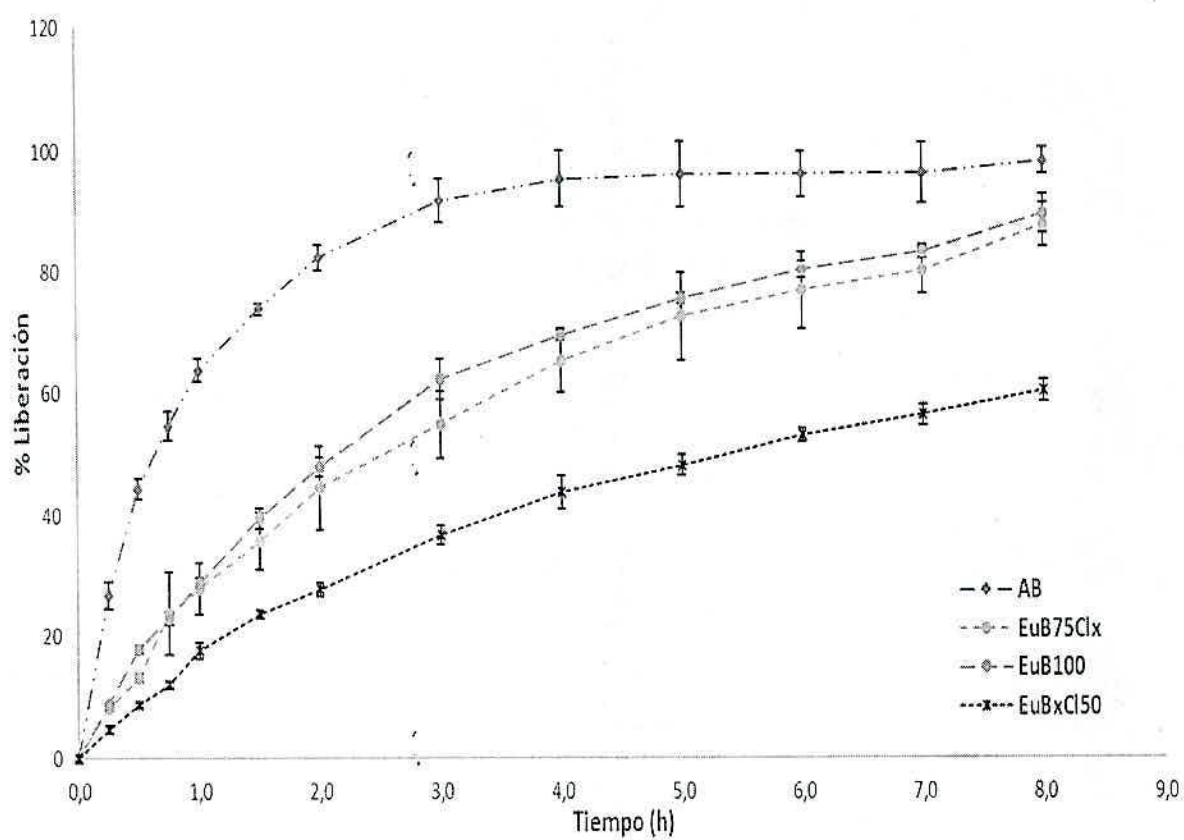


Figura 7

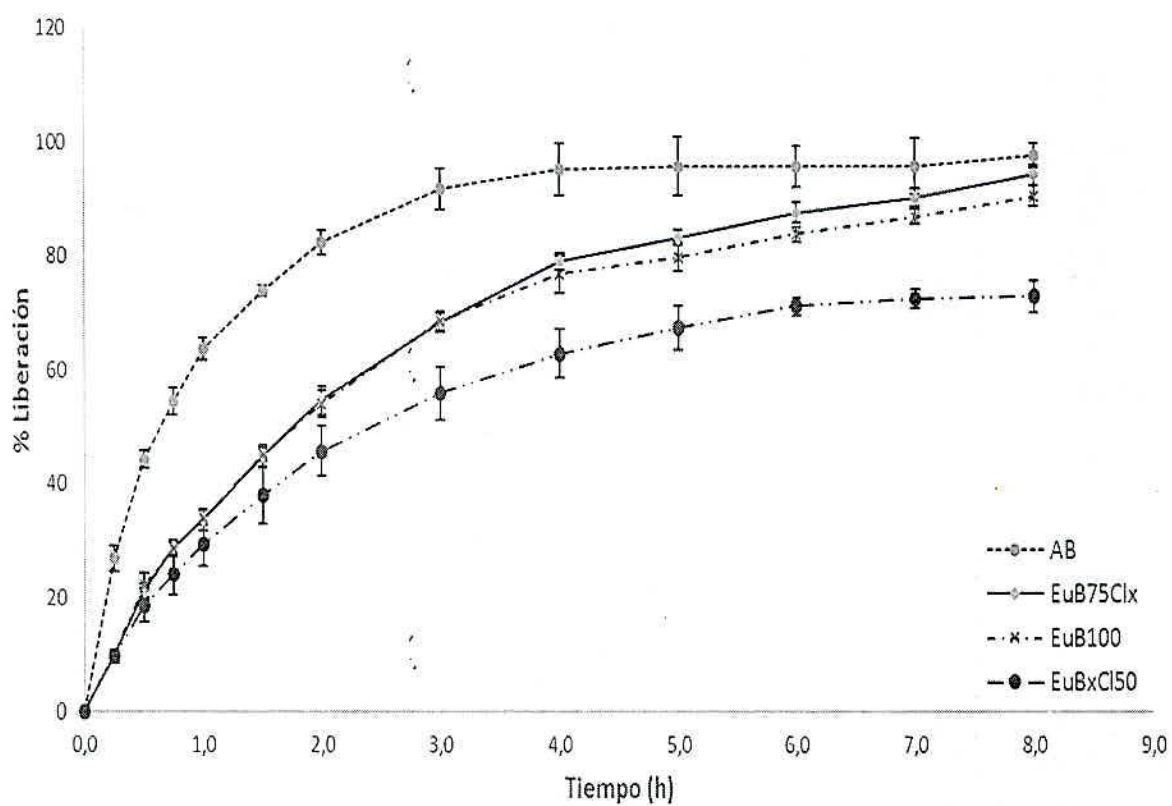


Figura 8

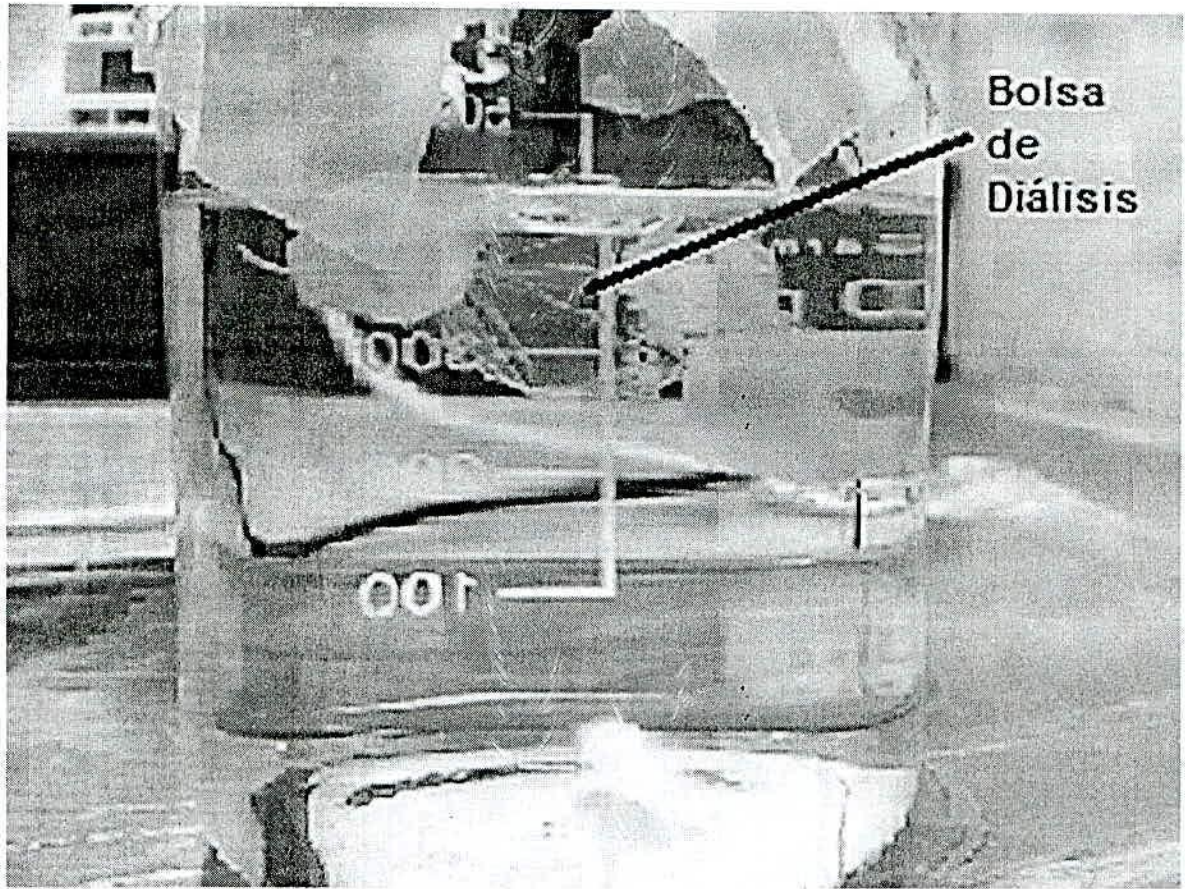


Figura 9

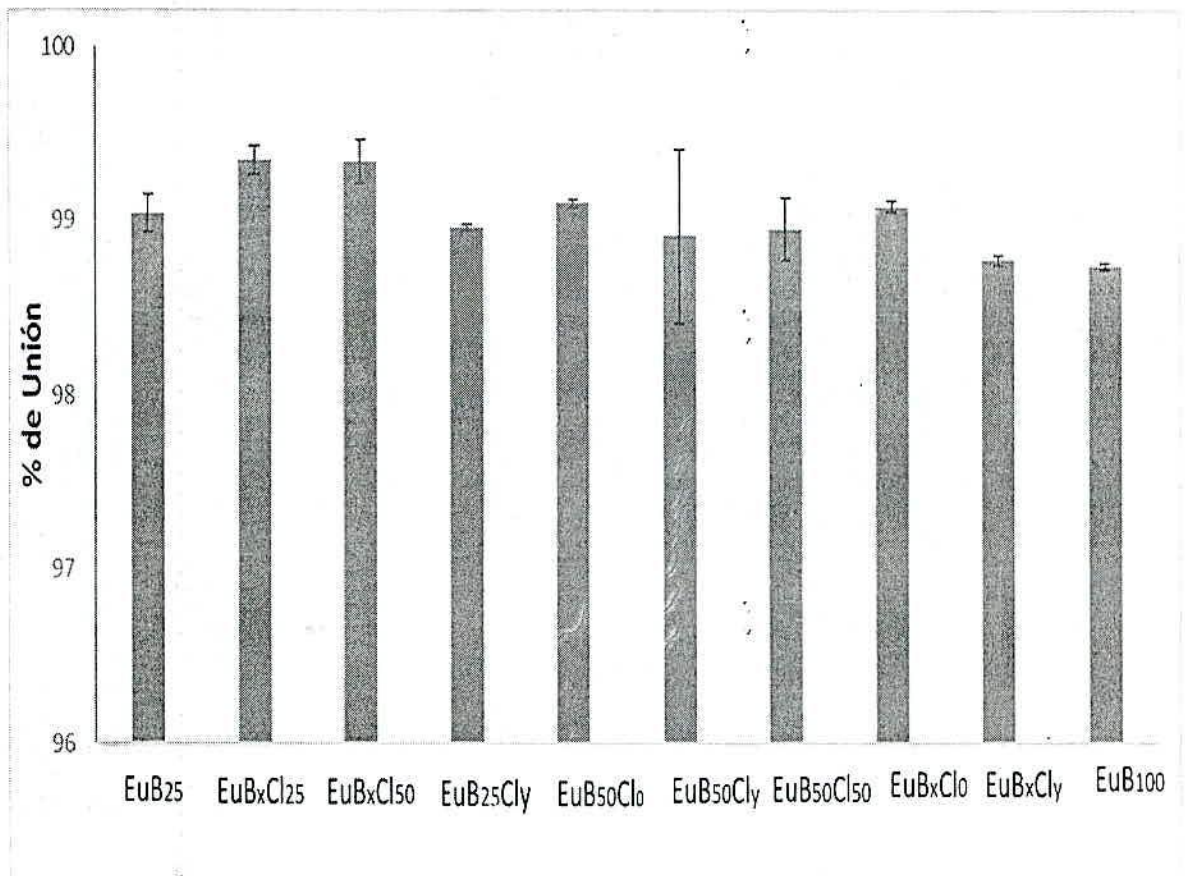


Figura 10

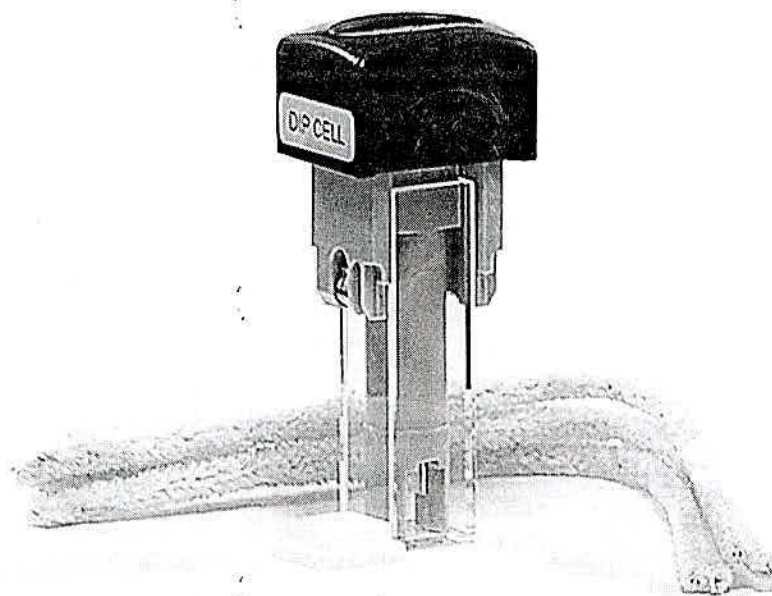


Figura 11

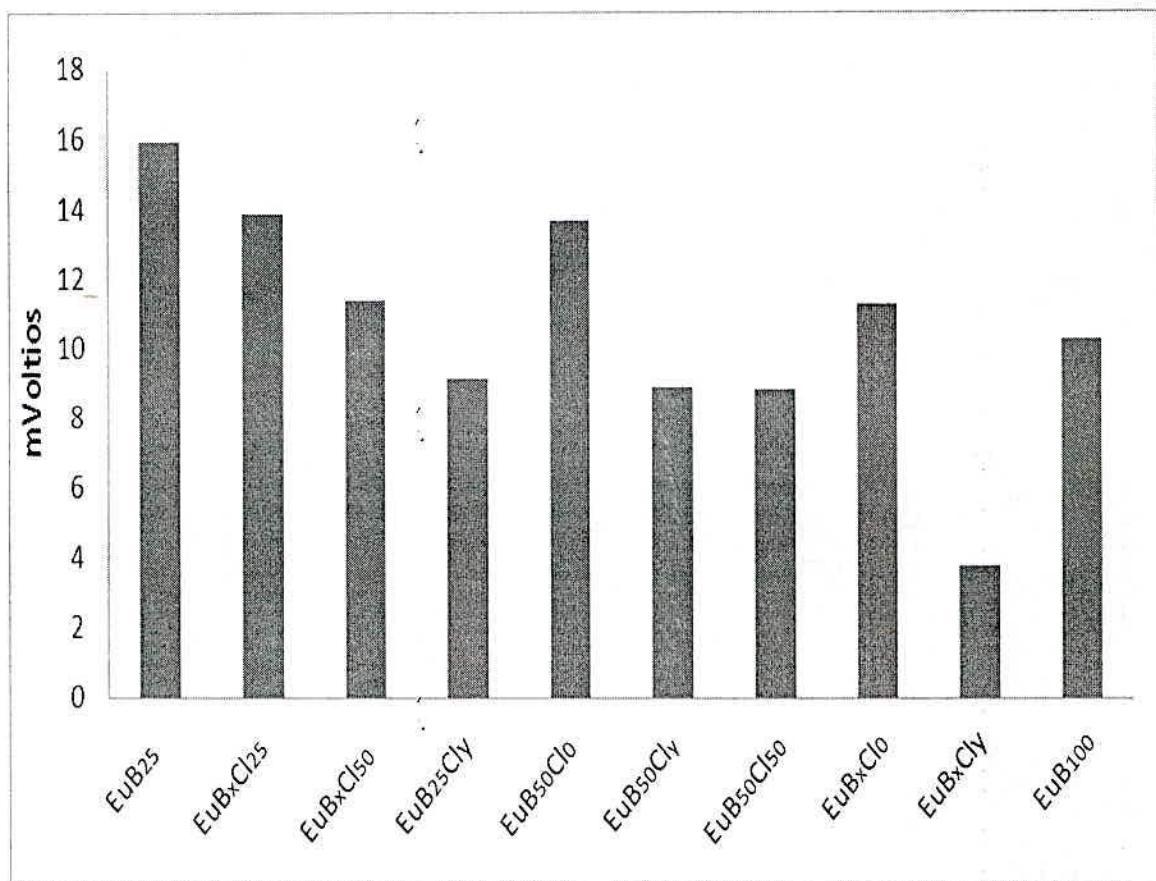


Figura 12

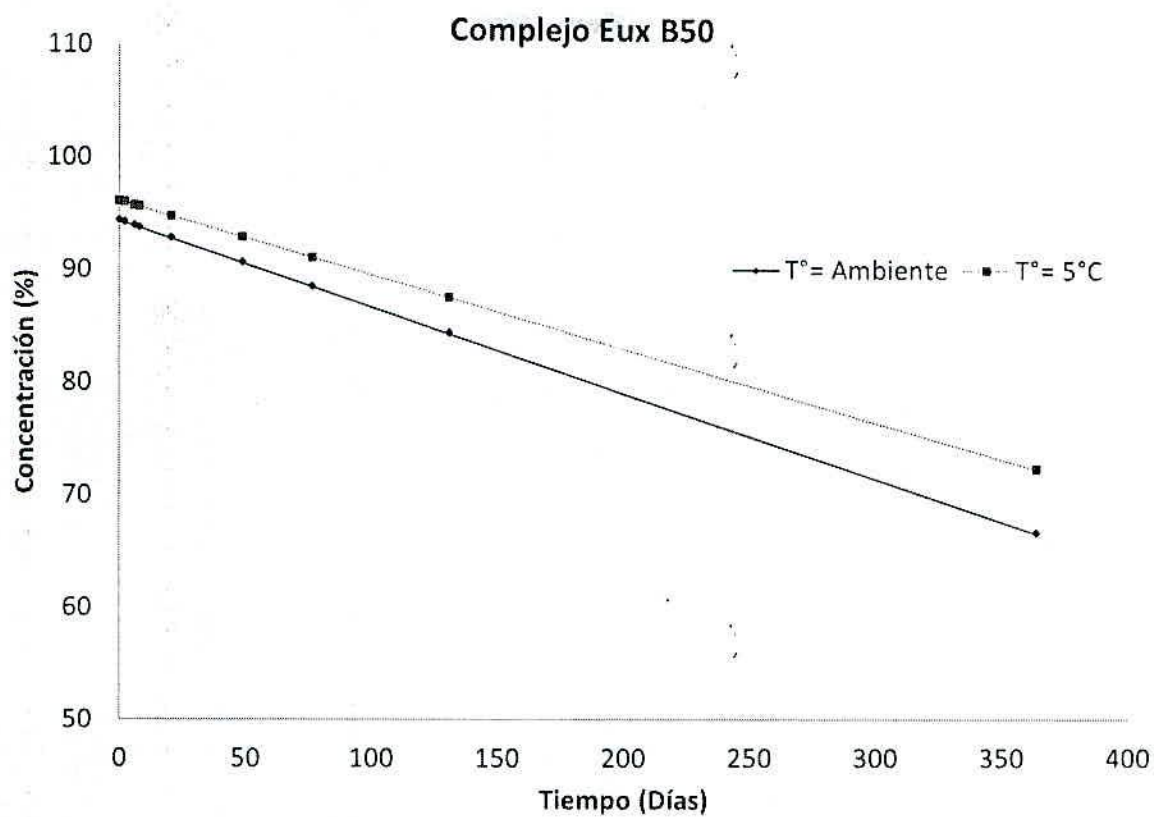


Figura 13

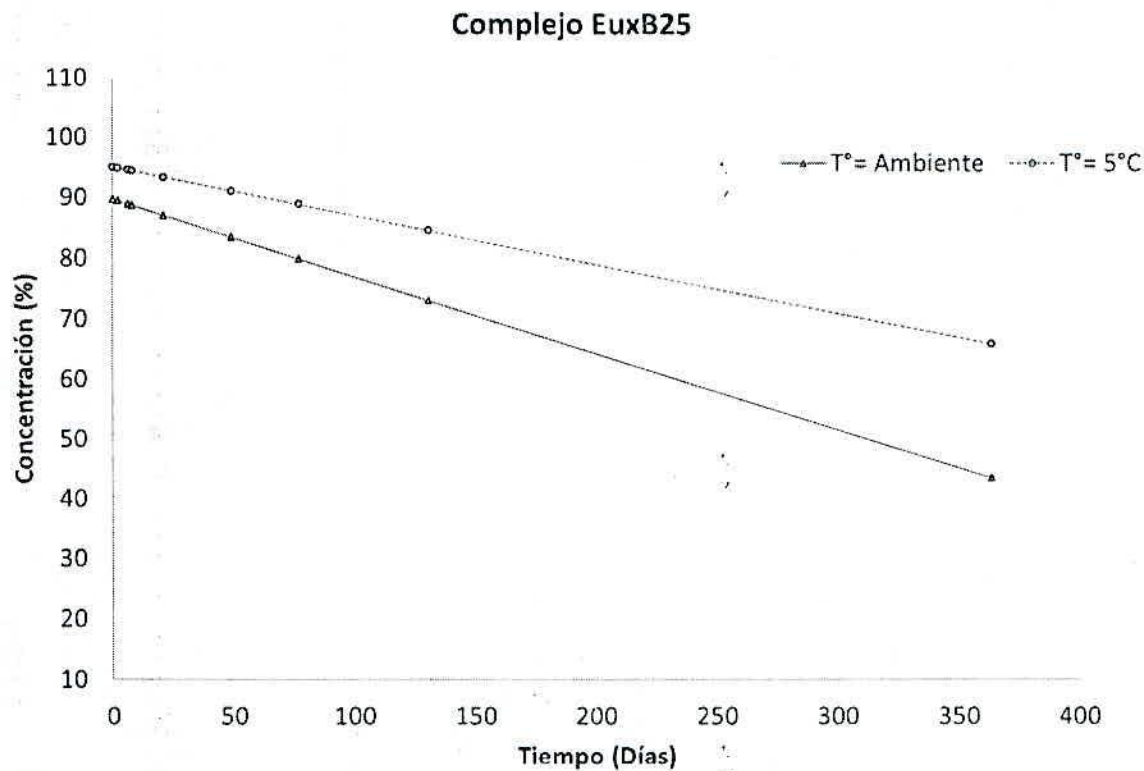


Figura 14

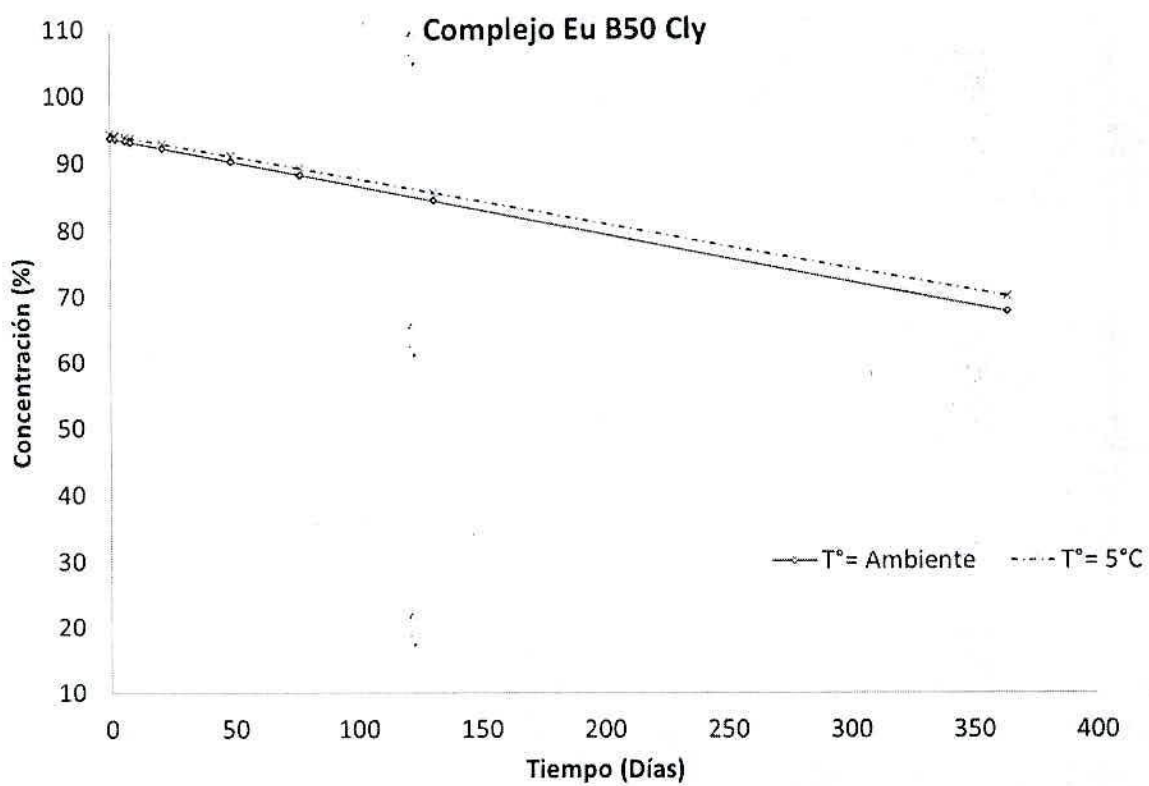


Figura 15

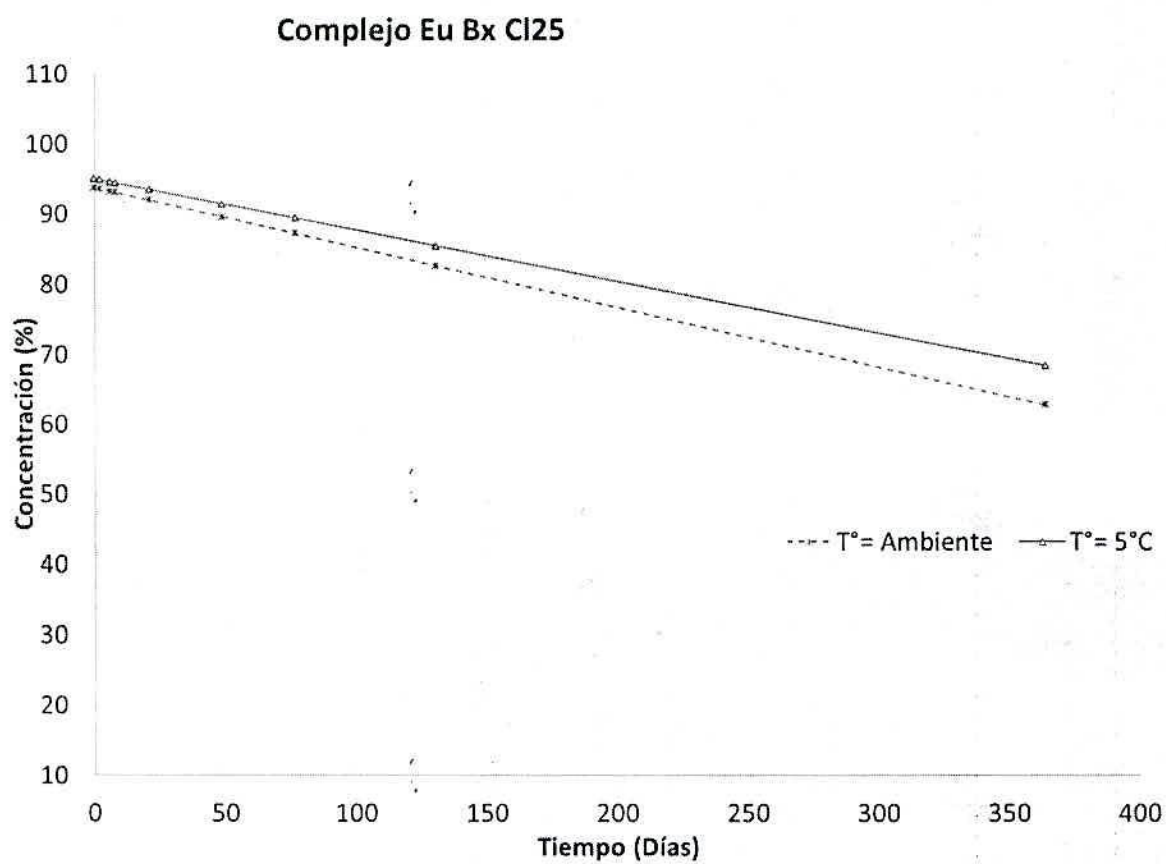


Figura 16

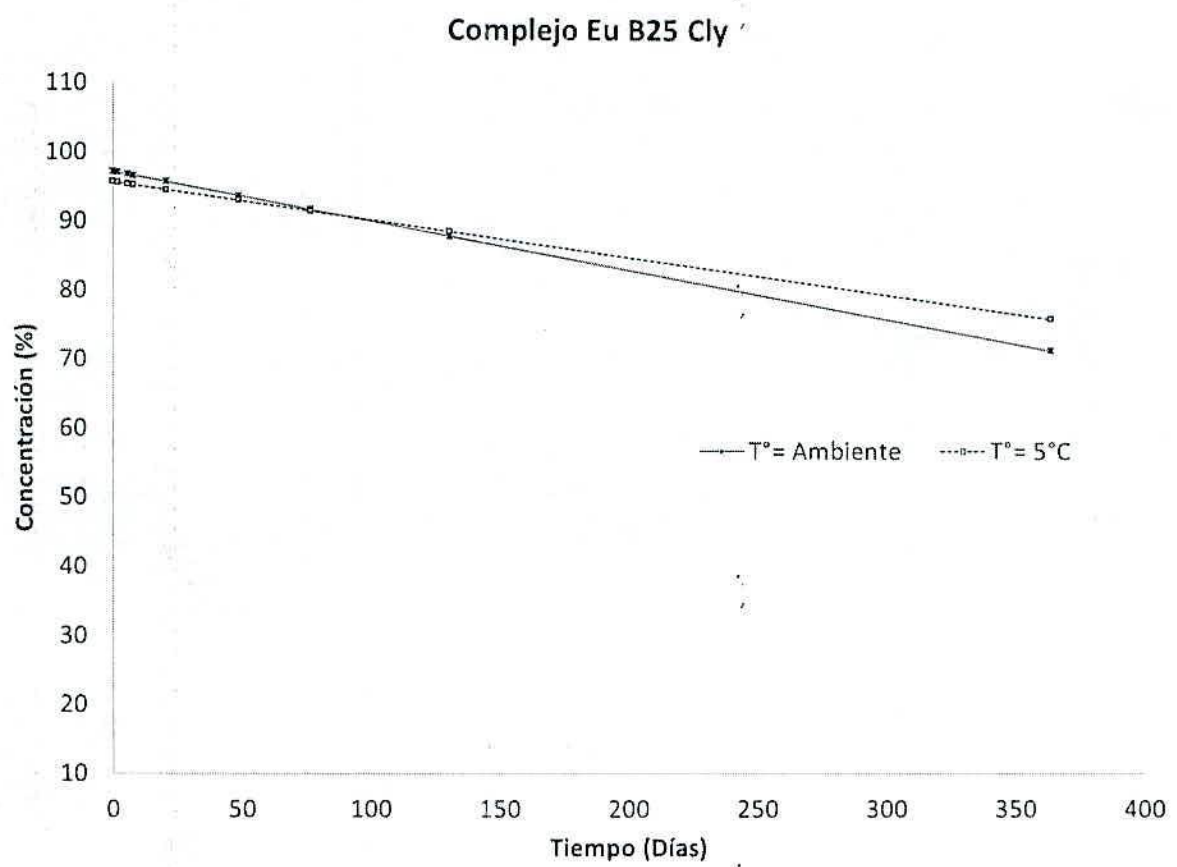


Figura 17

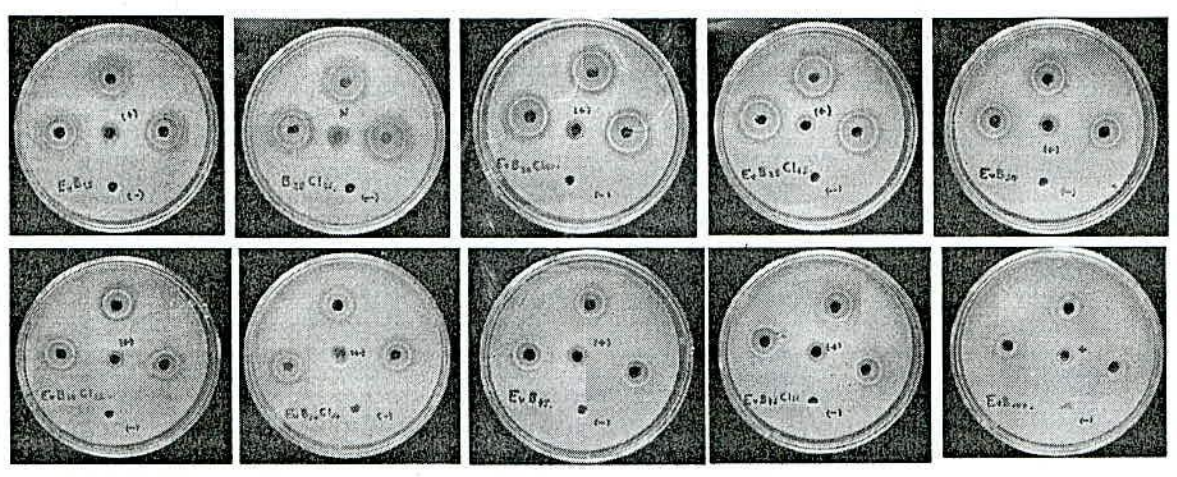


Figura 18

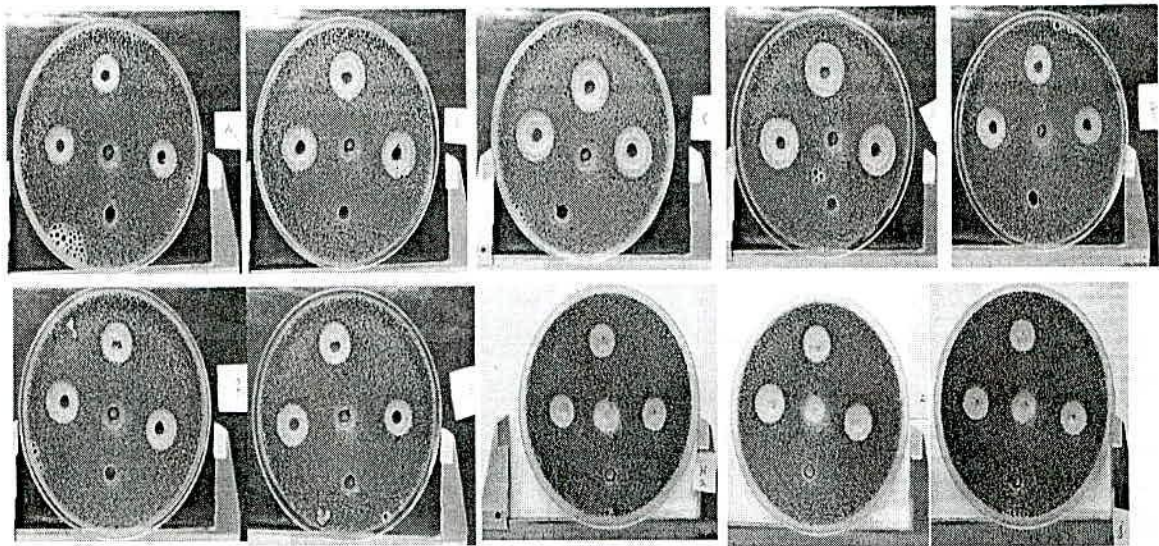


Figura 19

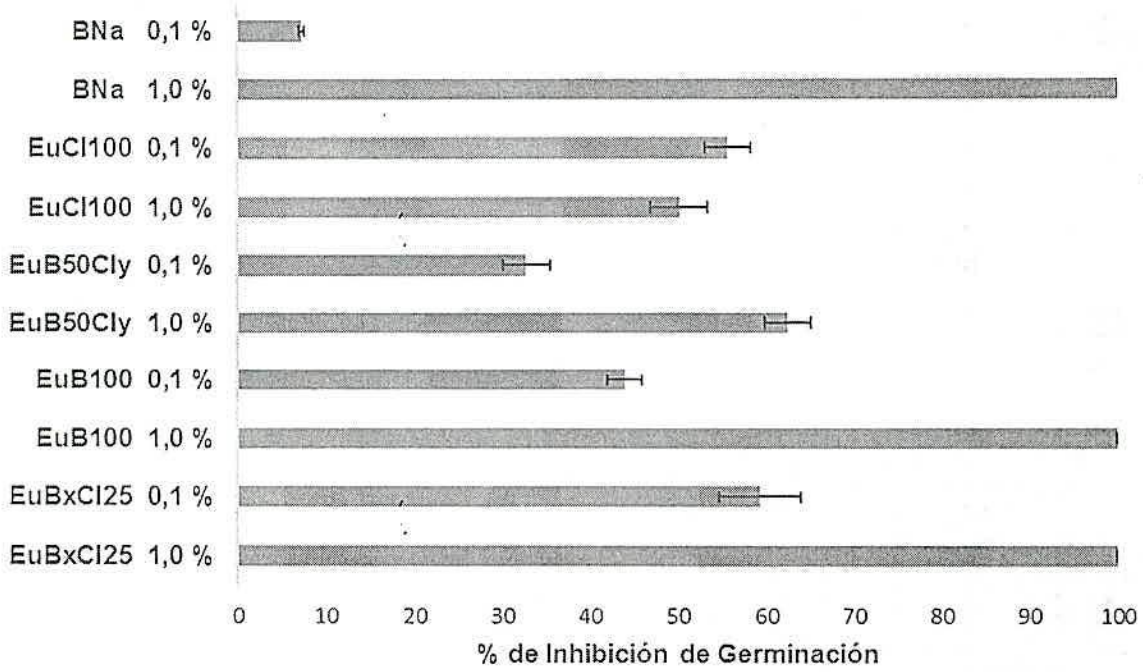


Figura 20

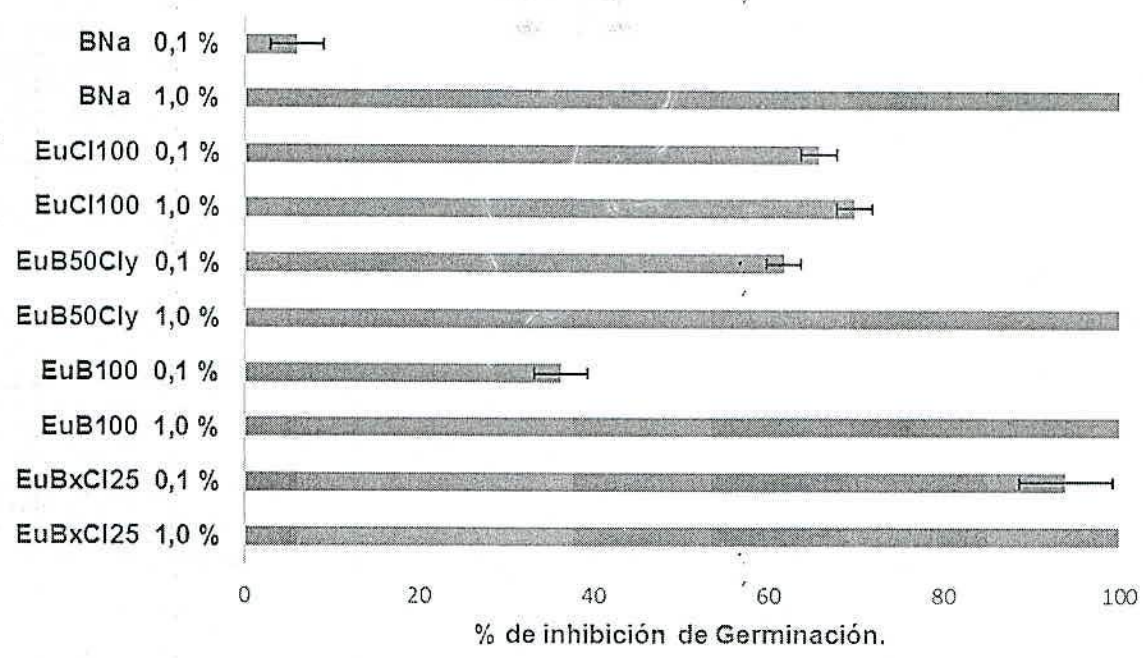


Figura 21

RESUMEN

La presente invención ofrece una solución a las limitaciones de los preservantes cosméticos, a través del diseño de un sistema preservante capaz de liberar lentamente la molécula con actividad antimicrobiana y ser soluble y activo en medios acuosos a pH superiores a 5, pH donde generalmente se encuentran los productos con aplicaciones cosméticas. Para llegar a ello se emplearon los principios de la formación de complejos entre moléculas pequeñas, de naturaleza electrolítica, por ejemplo, el preservante ácido benzoico y polielectrolitos catiónicos, de carácter básico en los que mediante interacciones químicas (especialmente iónicas), se obtienen nuevas entidades químicas.

BIBLIOGRAFIA

- Block SS. Disinfection, sterilization, and preservation. Lippincott Williams & Wilkins; 2001. 1481 p.
- Brannan DK, Geis PA. Cosmetics Microbiology. *Encycl Microbiol*. 2009;270-80.
- Brul S, Coote P. Preservative agents in foods: Mode of action and microbial resistance mechanisms. *Int J Food Microbiol* [Internet]. 1999 [cited 2017 Apr 6];50(1):1-17. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168160599000720>
- Flores M, Morillo M, Crespo ML. Deterioration of raw materials and cosmetic products by preservative resistant microorganisms. *Int Biodeterior Biodegradation* [Internet]. 1997 Jan [cited 2017 Apr 6];40(2-4):157-60. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0964830597000371>
- Fraiese AP, Maillard J-Y, Sattar S. Russell, Hugo & Ayliffe's principles and practice of disinfection, preservation and sterilization. Wiley-Blackwell; 2013.
- Janssens S, Van den Mooter G. Review: physical chemistry of solid dispersions. *J Pharm Pharmacol* [Internet]. 2009 Dec [cited 2017 Apr 6];61(12):1571-86. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1211/jpp.61.12.0001>
- Kindermann C, Matthée K, Sievert F, Breitzkreutz J. Electrolyte-Stimulated biphasic dissolution profile and stability enhancement for tablets containing drug-Polyelectrolyte complexes. 2012 Oct;29(10):2710-21.
- Klumperman B. Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms (Drugs and the Pharmaceutical Sciences). *Macromol Chem Phys* [Internet]. 2009 Feb 20 [cited 2017 Apr 6];210(3-4):299-299. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/macp.200800609>
- Lankalapalli S, Kolapalli VRM. Polyelectrolyte Complexes: A Review of their Applicability in Drug Delivery Technology. *Indian J Pharm Sci* [Internet]. 2009 Sep [cited 2016 Sep 4];71(5):481-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20502564>
- Lemmel J. Conservantes. Tipos y sistemas de conservación. *O F F A R M*. 2008;27:58-64.
- Leranoz S. Offarm [Internet]. Offarm. Doyma; [cited 2017 Apr 5]. 74-77 p. Available from: <http://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-conservantes-cosmeticos-13034831>
- Lundov MD, Moesby L, Zachariae C, Johansen JD. Contamination versus preservation of cosmetics: a review on legislation, usage, infections, and contact allergy. *Contact Dermatitis* [Internet]. 2009 Feb [cited 2017 Apr 5];60(2):70-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19207376>
- Lundov MD, Moesby L, Zachariae C, Johansen JD. Contamination versus preservation of cosmetics: a review on legislation, usage, infections, and contact allergy. *Contact Dermatitis* [Internet].

- 2009 Feb [cited 2017 Apr 6];60(2):70-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19207376>
- Mihai M, Schwarz S, Janke A, Ghiorgă CA, Drăgan ES. Silica microparticles surface coating by layer-by-layer or polyelectrolyte complex adsorption. *J Polym Res* [Internet]. 2013 Feb 24 [cited 2017 Apr 6];20(2):89. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10965-013-0089-5>
- Philipp B, Dautzenberg H, Linow K-J, Kötzt J, Dawydoff W. Polyelectrolyte complexes – recent developments and open problems. *Prog Polym Sci*. 1989;14(1):91-172.
- Quinteros DA, Rigo VR, Jimenez Kairuz AF, Olivera ME, Manzo RH, Allemandi DA. Interaction between a cationic polymethacrylate (Eudragit E100) and anionic drugs. *Eur J Pharm Sci* [Internet]. 2008 Jan [cited 2016 Sep 4];33(1):72-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18060747>
- Ravita TD, Tanner RS, Ahearn DG, Arms EL, Crockett PW. Post-consumer use efficacies of preservatives in personal care and topical drug products: relationship to preservative category. *J Ind Microbiol Biotechnol* [Internet]. 2009 Jan 19 [cited 2017 Apr 6];36(1):35-8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10295-008-0468-9>
- Siyawamwaya M, Choonara YE, Bijukumar D, Kumar P, Du Toit LC, Pillay V. A Review: Overview of Novel Polyelectrolyte Complexes as Prospective Drug Bioavailability Enhancers. *Int J Polym Mater Polym Biomater* [Internet]. 2015 Dec 22 [cited 2016 Sep 4];64(18):955-68. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00914037.2015.1038816>
- Vasconcelos T, Sarmiento B, Costa P. Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. *Drug Discov Today* [Internet]. 2007 [cited 2017 Apr 6];12(23):1068-75. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359644607003753>
- Vásconez MB, Flores SK, Campos CA, Alvarado J, Gerschenson LN. Antimicrobial activity and physical properties of chitosan-tapioca starch based edible films and coatings. *Food Res Int* [Internet]. 2009 [cited 2017 Apr 6];42(7):762-9. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S096399690900060X>
- Wani MS, Dehghan MH, others. Controlled release system-A review. *Pharm Rev*. 2008;6(1):41-6.
- Weng Y, Chen M, Chen W. Antimicrobial Food Packaging Materials from Poly (ethylene-co-methacrylic acid). *LWT - Food Sci Technol*. 1999;195:191-5.
- Wilkinson JB, Moore RJ, Navarro MAR, Devesa DR. *Cosmetologia de Harry* [Internet]. Diaz de Santos; 1990. Available from: <https://books.google.com.co/books?id=fnQ9mGMH15oC>
- Yang Z, Fang Y, Ji H. Controlled release and enhanced antibacterial activity of salicylic acid by hydrogen bonding with chitosan. *Chinese J Chem Eng* [Internet]. 2016 Mar [cited 2017 Mar 10];24(3):421-6. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1004954115002840>
- Yoshida CMP, Bastos CEN, Franco TT. Modeling of potassium sorbate diffusion through chitosan films. *LWT - Food Sci Technol* [Internet]. 2010 May [cited 2017 Apr 6];43(4):584-9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0023643809002898>