



DOCTORA:
SANDRA ISABEL CALDERÓN RODRIGUEZ
DIRECTORA NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

REF. EXPEDIENTE No.: NC2022/0002493.
SOLICITUD PATENTE: NANOEMULSION DE ÁCIDO 18P-GLICIRRETÍNICO.
SOLICITANTES: PROYECTOS ATSO S.A.P.I. DE C.V.

RESPUESTA A REQUERIMIENTO OFICIAL **OFICIO NO. 18636** NOTIFICADO EL 22 DE OCTUBRE DE 2025.

CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, mayor de edad, domiciliada en Bogotá D.C., identificada con cedula No 40.017.374, en mi condición de apoderada de la **PROYECTOS ATSO S.A.P.I. DE C.V.**, por el presente escrito y estando dentro del término legal para hacerlo, doy respuesta al oficio arriba referenciado, de acuerdo con lo siguiente:

En respuesta al oficio No. 18636, a continuación, encuentran:

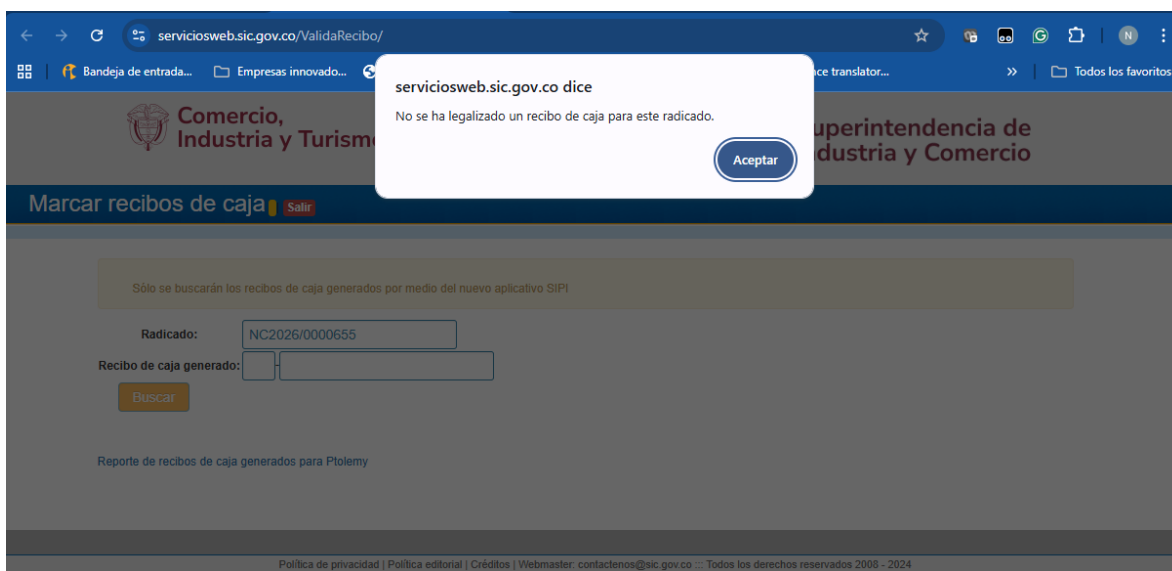
- i. Respuesta a los puntos del requerimiento
 - Respuesta punto por punto a los requerimientos del examinador.
- ii. Adjunto a este memorial se presentan los siguientes documentos
 - Nuevo capítulo reivindicatorio.
 - Experimentos complementarios de la formulación reivindicada.
 - Comprobante de pago por las modificaciones al capítulo reivindicatorio (ver punto 0 del memorial).





0. Respecto al comprobante por las modificaciones.

El solicitante presenta la presente respuesta sin el respectivo comprobante de pago adjunto ya que, por un error en el SIPI, el cual se reportó al correo Soporte Tec SIPI sosporte_tec_sipi@sic.gov.co, aunque generó el radicado (NC2026/0000655), no permitía hacer la descarga del respectivo comprobante de pago como se muestra en el pantallazo abajo.



1. Reivindicaciones relativas a un uso.

Manifiesta el examinador que las reivindicaciones 6, 7, 13, 14, 17, 18, 25, 26, 29 y 30 se refieren a el uso de la formulación en el tratamiento de infecciones virales o cáncer. De acuerdo con la ley de patentes en Colombia (artículo 14 de la decisión 486) las patentes se concederán sobre productos o procedimientos, de acuerdo con esto los usos no se consideran materia patentable. Abajo el citado artículo.

Artículo 14.- Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de





producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.

El solicitante ha eliminado las referencias a los usos en el nuevo capítulo reivindicatorio que se presenta junto con esta respuesta al oficio N° 18636.

2. De la solicitud de patente.

Frente a las reivindicaciones.

- Manifiesta el examinador que las reivindicaciones 1, 4, 8, 10 y 19 no son claras porque incluye las siguientes expresiones precediendo una característica las cuales, en criterio del examinador, no son limitativos y hacen opcional la característica técnica, limitando de forma inadecuada el alcance de las reivindicaciones.

“preferiblemente”,

“por ejemplo”,

“puede ser”,

“puede tener”

Siguiendo las recomendaciones del examinador el solicitante ha eliminado los términos objetados del nuevo capítulo reivindicatorio que se presenta adjunto a este escrito de respuesta.

- Manifiesta el examinador que las reivindicaciones 1 a 5, 8 a 12, 15, 16, 19 a 24, 27 y 28 no son concisas porque las definiciones de los componentes y sus concentraciones en el objeto reivindicado comprenden un número muy extenso de alternativas, lo que impide establecer claramente el alcance de la protección. Adicionalmente menciona el examinador que, las mencionadas reivindicaciones no están debidamente soportadas en la descripción, porque la definición de los





componentes y sus concentraciones en la formulación abarcan alternativas para las que no existe evidencia de que conserven la misma actividad de los componentes y concentraciones que fueron probados en la presente solicitud. El examinador manifiesta que se deben modificar los compuestos por los de la siguiente tabla:

Componente	Soportado en la descripción (%)
ácido 18 β -glicirretínico	5.5, 4.4, 5, 4.5, 3.9, 5, 4, 4.3, 4
2-(2-etoxietoxi)-etanol	57, 47.1, 56, 55.5, 44, 54, 53, 71.6, 94.5
R-(OCH ₂ CH ₂) _n -OH, donde R es un alquilo de 12 carbonos y n es igual a 9	2.5, 3.1, 3, 15.5, 3,
R-(OCH ₂ CH ₂) _n -OH, donde R es un alquilo de 18 carbonos y n es igual a 5	11, 10.1, 10.5,
Caprilcaproil Polioxil-8 glicérido	13, 14.4,
Isopropil miristato	5, 18, 10, 18, 12, 15, 12,
Agua destilada	7.5, 8, 10, 12, 18, 12,

En primer lugar, el solicitante ha limitado los compuestos a los compuestos que tienen soporte en la descripción. Para el solicitante es claro que las modificaciones tienen soporte en la descripción desde la página 12, línea 20 hasta la página 29, línea 9 del capítulo descriptivo tal y como se presentó el 1 de marzo de 2022. Específicamente, desde la página 20, línea 9 hasta la página 25, línea 21 del capítulo descriptivo tal y como se presentó el 1 de marzo de 2022, se encuentra el soporte de la materia que ahora se solicita protección; así como la referencia a los ejemplos 1 a 9 y sus intervalos, así como los resultados obtenidos y sus respectivas explicaciones y específicamente a la reivindicación 6 originalmente presentada.

En las formulaciones, la combinación de los componentes en las concentraciones definidas, resultan en valores altos de permeabilidad, como resultado del efecto conjunto entre los componentes. Los ejemplos de las diferentes composiciones también permiten observar que es posible variar la concentración de alguno de





los componentes sin alejarse significativamente de un valor favorable de permeabilidad. Esto también se observa en los ejemplos experimentales complementarios de la formulación reivindicada que se adjunta a este memorial de respuesta donde se varían las concentraciones utilizadas, y se obtienen valores de permeabilidad mayores a $0.6 \mu\text{g/h/cm}^2$.

Adicionalmente el solicitante quisiera aclarar que los ejemplos que se encuentra en la descripción buscan mostrar algunas de las realizaciones de la invención, pero estos no se deben entender de forma limitante y por tanto los rangos divulgados no pueden ser considerados únicamente los rangos mostrados en los ejemplos que, aunque útiles para demostrar la eficacia o efecto técnico de la invención no pretende ser la invención en sí.

El examinador menciona adicionalmente que las reivindicaciones 1 a 5 y 8 a 12 no son concisas, porque, aunque enuncian diferentes tipos de formulaciones, las características de la solución y la emulsión son las mismas. Se requiere que la solicitud se limite al producto que comprende las características que comparten la solución y la emulsión reivindicadas actualmente.

El solicitante quisiera aclarar que el nuevo capítulo reivindicatorio se ha modificado para diferenciar el alcance de cada reivindicación incluyendo las características técnicas esenciales en la reivindicación independiente y las variaciones o realizaciones preferentes en las reivindicaciones dependientes. Donde las reivindicaciones 1 a 6, 8 y 10 se refieren a formulación que no incluyen agua destilada y las reivindicaciones 7 y 9 se refieren a formulación que incluyen agua destilada. Entiende el solicitante que la objeción ha sido subsanada.

- Manifiesta el examinador que la reivindicación 2 no es clara porque el término "diluyente" no es el apropiado para referirse a un agente solubilizante. El examinador recomienda sustituir "diluyente" por "solubilizante".





Siguiendo las recomendaciones del examinador el solicitante ha modificado el termino objetado “diluyente” por el termino recomendado por el examinador “solubilizante”.

Frente a la descripción.

Manifiesta el examinador el capítulo descriptivo no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla. El examinador aclara que dado que las composiciones de los ejemplos sólo presentan los componentes y concentraciones indicados en la tabla del numeral 5.1 del presente memorial, las demás definiciones en el capítulo reivindicatorio no presentan una demostración de la mejor manera para ser ejecutadas. Por lo tanto, se requiere que la presente solicitud se limite a las composiciones que fueron en esta obtenidas.

El solicitante quisiera manifestar su desacuerdo con el análisis realizado por el inventor y la invención y la materia que se reivindica no se puede limitar únicamente a los ejemplos presentes en la descripción como se mencionó anteriormente los ejemplos que se encuentra en la descripción buscan mostrar algunas de las realizaciones de la invención, pero estos no se deben entender de forma limitante y por tanto los rangos divulgado no pueden ser considerados únicamente los rangos mostrados en los ejemplos que aunque útiles para demostrar la eficacia o efecto técnico de la invención no pretende ser la invención en sí. La divulgación inicial corresponde a todos los documentos que hacen parte de la solicitud es decir la totalidad del capítulo descriptivo, las reivindicaciones presentadas inicialmente y las figuras presentadas inicialmente.

3. Frente a la determinación del estado de la técnica.

Como resultado del examen de patentabilidad el examinador encontró el documento que se referencia a continuación:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
------	-----------	--------	----------------------





D1	CN108785122	"Acne removal co-transporting nanocomposition, preparation method thereof and application of nano-composition"	13 de noviembre de 2018.
D2	CN105342987	"Gel as well as preparation method and application thereof"	24 de febrero de 2016.
D3	MX2011002098	"SALT FORMULATION OF GLYCYRRHIZIC COMPOUNDS IN THERMO REVERSIBLE GEL AND TRICHLOROACETIC ACID AS A KERATOLYTIC TOPICALLY APPLIED IN THE GENITAL TRACT IN MALES AND FEMALES WITH LESIONS CAUSED BY HUMAN PAPILLOMA VIRUS INFECTIONS AS WELL AS CANCER THEREIN"	29 de agosto de 2012.

Con base en el Estado de la Técnica se realizó el siguiente examen de patentabilidad.

Con respecto a la Novedad.

El examinador inicia el examen de novedad realizando una comparación entre la reivindicación 1 de la presente invención (expediente NC2022/0002493) con la materia técnica revela en D1. Luego de esta comparación el examinador manifiesta que D1 revela todas las características técnicas de la reivindicación 1. Aclara el examinador que la materia de la reivindicación 1 no es nueva, porque se reivindica mediante el conector "comprende" que no excluye elementos adicionales o no recitados.

Cita el examinador el ejemplo 7 de D1.

De este análisis el examinador manifiesta que las reivindicaciones dependientes 2 y 5 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

Continúa el examinador manifestando que el análisis de novedad realizado para las reivindicaciones 1, 2 y 5 aplican también para las reivindicaciones 8 y 19. De acuerdo con esto las reivindicaciones dependientes 9, 12, 20 y 24 tampoco cumplen con el requisito





de novedad.

El examinador continua el examen de novedad realizando una comparación entre la reivindicación 4 de la presente invención (expediente NC2022/0002493) con la materia técnica revela en D1. Luego de esta comparación el examinador manifiesta que D1 revela todas las características técnicas de la reivindicación 4.

Cita el examinador el ejemplo 7 de D1 y manifiesta que las reivindicaciones 11 y 22 tampoco cumplen con el criterio de novedad.

Manifiesta el examinador que la reivindicación dependiente 23 tampoco cumple con el requisito de novedad.

El examinador continua el examen de novedad realizando una comparación entre la reivindicación 15 de la presente invención (expediente NC2022/0002493) con la materia técnica revela en D2. Luego de esta comparación el examinador manifiesta que D2 revela todas las características técnicas de la reivindicación 15.

Cita el examinador la reivindicación 4 de D2 y manifiesta que las reivindicaciones 16 y 28 tampoco cumplen con el criterio de novedad.

Con respecto al Nivel inventivo.

El examinador inicia el examen de nivel inventivo realizando una comparación entre la reivindicación 3 de la presente invención (expediente NC2022/0002493) con la materia técnica revela en D1 y D3. Luego de esta comparación el examinador manifiesta que D1 corresponde al estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 3 y cita el párrafo [0006] de D1.

El examinador manifiesta que la diferencia técnica entre la invención definida en la reivindicación 3 de la presente invención, y la formulación divulgada en D1, consiste en





que en la presente invención incluye el rango de 40% a 60% para el derivado del dietilen glicol.

Manifiesta el examinador que *"No hay evidencia de que el incluir específicamente el rango de 40% a 60% para el derivado del dietilen glicol proporcione una formulación con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que tener una buena absorción transdérmica ya había sido previsto en dicho documento"* (tomado del oficio No. 18636).

El examinador plantea entonces, que el problema técnico se reduce al siguiente *"¿Cómo modificar la composición conocida en D1 con el fin de proporcionar otra composición alternativa?"* (Tomado del oficio N.º 18636).

Manifiesta el examinador que, el incluir el rango de 40% a 60% para el derivado del dietilenglicol para tener una buena absorción transdérmica ya se encuentran divulgadas en D3, para soportar esta afirmación el examinador cita la página 2 línea 7, el resumen y la página 9 tabla 3 de D3.

Manifiesta el examinador que la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir el rango de 40% a 60% del D3 en la formulación de D1 para así llegar al objeto de la reivindicación 3. Por lo cual se considera obvia.

Manifiesta el examinador que el análisis de nivel inventivo aplicado para la reivindicación 3 aplica de igual forma para las reivindicaciones 10 y 21.

Argumentos en defensa de la novedad.

El solicitante quisiera manifestar su desacuerdo con las comparaciones realizadas por el examinador, de acuerdo con el nuevo juego de reivindicaciones para el solicitante es claro que el documento D1 no divulga todos y cada uno de los componentes e intervalos de la invención de acuerdo con las nuevas reivindicaciones, es claro entonces para el





solicitante que la presente invención cumpliría el criterio de novedad en virtud del artículo 16 de la Decisión 486 de 2000.

A la luz de los argumentos que ahora se presentan se señala la novedad de la reivindicación independiente 1 con respecto al estado de la técnica citado, el Solicitante respetuosamente señala que las reivindicaciones dependientes 2, 3, 7, 8, 9, 12 -16 incorporan todas las limitaciones de la reivindicación 1 e incluyen además limitaciones adicionales, y por tanto son novedosas.

Con respecto a la objeción sobre novedad, el documento D1 no enseña, sugiere ni justifica la combinación de los componentes citados con las cantidades específicas reivindicadas. Adicionalmente, no indica que un técnico en la materia tuviera una expectativa razonable de éxito al hacerlo. Las decisiones de formulación tomadas por el inventor no fueron arbitrarias; más bien, reflejan una combinación dirigida y novedosa que produce resultados inesperados.

Si bien D1 divulga ciertos componentes, dicho documento se dirige al tratamiento de acné, una aplicación terapéutica diferente al tratamiento de las infecciones causadas por el virus del papiloma humano (VPH), como se aborda en la presente invención. La invención reivindicada está específicamente destinada a su aplicación en las zonas vaginal y cérvico uterino, que presentan condiciones fisiológicas, tipos de tejido y requisitos de aplicación distintos a los del acné facial.

La persona versada en la materia no estaría motivada a consultar o adaptar las enseñanzas de D1 al buscar soluciones a los desafíos que plantean las infecciones por VPH en las regiones vaginal y cérvico uterino. El solicitante afirma que el estado de la técnica debe proporcionar una motivación clara para modificar o aplicar sus enseñanzas al problema específico abordado por la invención reivindicada. El solicitante sostiene que una mera similitud en los ingredientes no debería ser suficiente para determinar la falta de actividad inventiva.





Como se indicó anteriormente, D1 divulga el uso de éter monoetílico de dietilenglicol en concentraciones del 3,0 %, 8,0 % y 10 %. Sin embargo, nada en D1 sugiere ni motiva a un experto en la materia a aumentar la concentración a un rango significativamente mayor, como del 40 % al 60% como se reivindica en la presente invención. Por el contrario, se sabe que concentraciones elevadas de éter monoetílico de dietilenglicol presentan riesgos de irritación cutánea, enrojecimiento o ardor, efectos adversos que la presente invención evita. Por lo tanto, el intervalo de concentración reivindicado no solo no es obvio a la luz de D1, sino que también es contraintuitivo. Este efecto técnico inesperado respalda la presencia de actividad inventiva.

Además, aunque algunos de los ejemplos divulgados por D1, los ejemplos 1, 2, 4, 5, 6 y 7 contienen enoxolona en combinación con propilenglicol, polietilenglicol (o sus derivados) o miristato de isopropilo. Estas formulaciones también incluyen otros compuestos no presentes en la invención reivindicada. Cabe destacar que estos compuestos adicionales representan una parte sustancial –más del 50%– de la formulación total en cada ejemplo (específicamente, el 51%, el 59%, el 77%, el 57%, el 59% y el 59%, respectivamente).

Otra distinción significativa radica en el método de producción. El documento D1 describe un proceso que implica alta presión para producir un nanocompuesto sólido. En cambio, la presente invención se refiere a una nanoemulsión líquida producida a presión ambiente. Dada la descripción de D1, un experto en la materia probablemente adoptaría un método similar de alta presión para producir una nanoemulsión sólida o líquida.

En conjunto, estas diferencias en la composición, concentración y método de producción no motivarían a un experto en la materia a modificar las formulaciones de D1 para lograr la invención reivindicada, especialmente al abordar un problema terapéutico diferente. Por lo tanto, la objeción basada en la falta de actividad inventiva debería reconsiderarse y retirarse.





En cuanto la divulgación del documento D2.

D2 divulga el uso de propilenglicol en concentraciones de ~2 % al ~15 %. Sin embargo, nada en D2 sugiere ni motiva a un experto en la materia a aumentar la concentración a un rango significativamente mayor, como del 40 % al 60% como se reivindica en la presente invención.

Como se ha establecido, el documento D2 indica que los problemas que enfrenta un experto en la materia con respecto al manejo del ácido 18 β -glicirretínico son: "... *El ácido glicirretínico inhibe diversas inflamaciones agudas y tiene efectos antiinflamatorios, antialérgicos y dermoreguladores al inhibir la permeabilidad capilar, ser antihistamínico o reducir la respuesta celular a los estímulos.*"; véase el párrafo [0035] de D2.

D2 utiliza ácido glicirretínico en una cantidad de 20 mg a 100 mg por cada 100 g de gel. Esto significa que utiliza ácido glicirretínico en una concentración del 0.02 % al 0.1 %. Dado que el ácido glicirretínico inhibe la permeabilidad capilar, un experto en la materia que desee aumentar la permeabilidad no propondría aumentar la concentración de dicho componente.

El documento D2 no enseña, sugiere ni justifica la combinación de los componentes citados con las cantidades específicas reivindicadas. Las formulaciones de la presente invención exponen una combinación dirigida y novedosa que produce resultados inesperados, tales como una alta permeación sin irritar la zona de aplicación.

En altas concentraciones, el ácido 18 β -glicirretínico puede causar irritación y toxicidad, por lo que comúnmente se utiliza en combinación con otras moléculas para lograr efectos terapéuticos deseados. Tal es el caso de D2, que combina 18 β con un antibacteriano (uno o más de bromuro de benzalconio y cloruro de benzalconio) para producir el efecto deseado, mientras que, en la presente invención, el efecto deseado se consigue sin la adición de principios activos adicionales.





Argumentos en defensa del nivel inventivo.

Aunque D1 menciona que su invención muestra una absorción transdérmica buena, no reporta valores de absorción transdérmica ni de permeabilidad. No hay mención de estudios in vitro con piel o membranas artificiales que midan cuánto del compuesto activo permea la piel, por lo que no se describe el efecto de dicha formulación en la permeabilidad. Por lo tanto, el efecto técnico de la presente invención, que consiste en una permeabilidad con valores altos, es por naturaleza distinto al inventivo frente a lo enseñado en D1, porque D1 no reporta ni sugiere valores de permeabilidad.

El documento D1 tiene un enfoque principalmente cosmético, por lo cual, sus ventajas técnicas están orientadas a mejorar la aplicación en cosméticos, por ejemplo, puede agregarse en una variedad de bases cosméticas, el tiempo de residencia es largo, y es una composición sólida. En contraste, la presente invención muestra la ventaja técnica de incrementar la concentración del compuesto terapéutico 18 β -glicirretínico al incrementar su permeabilidad, para una aplicación terapéutica.

Considerando el argumento anterior, D1 no pudo haber sido una referencia a partir de la cual se buscara modificar la composición, para encontrar una combinación de los componentes que proporcionara una alta permeabilidad del compuesto activo 18 β -glicirretínico, pues en este proceso sería necesario conocer la permeabilidad obtenida por la formulación sin modificar. Además, debido a sus características fisicoquímicas, los diferentes compuestos enlistados como compuestos activos de las formulaciones de D1 (al menos 20 diferentes) tienen capacidades de permeación diferentes.

La formulación en la presente solicitud no es una composición alternativa a D1, ya que no está destinada al campo cosmético, sino al terapéutico, para utilizar las propiedades antiinflamatorias, antivirales, antibacteriales, hepatoprotectoras, y anticancerígenas del 18 β -glicirretínico, para el tratamiento de infecciones virales.





El documento D3 tampoco reporta valores de permeabilidad, y los componentes en su conjunto difieren a los descritos en la presente invención. Aún combinando las formulaciones de D1 con una concentración de 40% a 60% del solubilizante descrita por D3, el producto al cual se pretendería llegar sería una composición sólida o un gel termorreversible, con la ventaja técnica de una liberación sostenida del 18 β debido a las características del gel como vehículo. En contraste, la presente invención realizó experimentos para llegar a formulaciones de 18 β , con valores altos de permeabilidad y tamaños pequeños de partícula que promueven altas concentraciones y por lo tanto un mayor efecto terapéutico del 18 β en la zona de aplicación.

En ese sentido, se puede señalar que: “A mayor concentración de 18 β , menor supervivencia de células cancerígenas (HeLa y C-33A), tal como se observa en la figura 1 de la solicitud, indicando un evidente efecto técnico de 18 β en altas concentraciones.”

Por esa razón, el solicitante adicionalmente expone experimentos complementarios que muestran diversas combinaciones de componentes y sus concentraciones que proporcionan valores altos de permeabilidad de 18 β , principalmente como respaldo del intervalo de componentes y concentraciones expuesto en las reivindicaciones.

Referente a los valores de permeabilidad obtenidos en los experimentos complementarios, se expone que:

En los experimentos complementarios realizados, se observa que las formulaciones presentan valores altos de permeabilidad de 18 β , como resultado del efecto conjunto entre los diferentes componentes y en diferentes concentraciones. Por ejemplo, aún en concentraciones bajas de 18 β (0.6%), las formulaciones específicas proporcionan valores altos de permeabilidad de hasta $29.48 \pm 2.54 \mu\text{g/h/cm}^2$ del compuesto activo. Otro ejemplo, se observa con diferentes Polioxilgliceridos (POG) derivados del ácido oleico, linoleico, láurico, esteárico y dioleato, los cuales proporcionan valores de permeabilidad significativamente altos de hasta $32.52 \pm 6.82 \mu\text{g/h/cm}^2$.





Por todo lo dicho, solicitamos que la Superintendencia de Industria y Comercio admita las modificaciones que se han facilitado, las cuales no amplían materia y subsanan las objeciones realizadas por el examinador. Asimismo, solicitamos que continúe el trámite con normalidad y se proceda con la concesión del Derecho sobre la Patente de la referencia.

Para efectos de notificaciones, recibiré estas, vía internet al correo electrónico ccaro@ponsip.com, en la secretaría de esa Dirección y/o en la de la Delegatura de Propiedad Intelectual o en mi oficina de abogados de la Calle 94 A No 11A-32 Oficina 306 de la ciudad de Bogotá.

Agradezco su atención.

CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ

CC No 40.017.374 de Tunja

T.P. No 36.448 del C.S de la J.

Adjunto lo anunciado.



REIVINDICACIONES

1.- Formulaciones farmacéuticas caracterizadas porque comprenden:

una solución, una emulsión o una nano emulsión de ácido 18 β - glicirretínico en una concentración de 0.001 % a 30% en peso de la formulación, en donde la formulación incluye un agente solubilizante seleccionado de derivados del dietilenglicol, derivados del propilenglicol, o derivados del polietilenglicol en un intervalo comprendido de entre 40% al 60%;

al menos uno de un estabilizador seleccionado de: polioxiglicérido seleccionado del ácido cáprico, láurico, linoleico, oleico o de triglicéridos de ácido esteárico; donde dicho estabilizador se encuentra entre 10% a 20%;

uno o más de alcohol graso etoxilado con la estructura general $R-(OCH_2CH_2)_n-OH$ donde R es una cadena alquílica con tamaño de 12 a 18 carbonos y n representa los moles de óxido de etileno, que tiene un valor de 2 a 25; donde dicho compuesto se encuentra entre 0% a 15%;

aceite de ricino o sus derivados; donde dicho aceite o sus derivados se encuentra entre 0% a 20%; y

un vehículo oleaginoso emoliente; donde vehículo oleaginoso emoliente se encuentra entre 10% a 20%.

2.- Las formulaciones farmacéuticas de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque agente solubilizante es 2-(2-etoxietoxi)- etanol; y el vehículo oleaginoso emoliente es isopropil miristato.

3.- Un método para preparar las formulaciones de conformidad con la reivindicación 1, el método está caracterizado porque comprende mezclar 0.001% a 30% de ácido 18 β - glicirretínico; de 40% a 60% de agente solubilizante seleccionado de derivados del dietilenglicol, derivados del propilenglicol, o derivados del polietilenglicol; 1% a 15% para el polioxiglicérido; 10% a 20% para el vehículo oleaginoso emoliente; de 0% a 20% para aceite de ricino o sus derivados; y de 0% a 15% para alcohol graso etoxilado; , mezclando primero el agente solubilizante y al menos uno de los estabilizadores; la mezcla se calienta en un intervalo de 50 a 80 grados Celsius,; una vez alcanzada la temperatura deseada, agitar la mezcla y agregar el ácido 18 β - glicirretínico hasta su disolución completa, detener agitación y dejar enfriar a temperatura ambiente.

4.- Las formulaciones de conformidad 1, caracterizada porque la solución tiene una permeación de 0.6 $\mu\text{g}/\text{h}/\text{cm}^2$.

5.- Las formulaciones farmacéuticas de conformidad con la reivindicación 1 en donde la formulación que comprende ácido 18 β - glicirretínico es una emulsión, caracterizada porque comprende adicionalmente agua destilada; el agente solubilizante es 2-(2-etoxietoxi)- etanol; y el vehículo oleaginoso emoliente es isopropil miristato.

6.- Las formulaciones farmacéuticas de conformidad con la reivindicación 1 en donde la formulación que comprende ácido 18 β - glicirretínico es una nano emulsión, caracterizada porque comprende adicionalmente agua destilada; el agente solubilizante es 2-(2-etoxietoxi)- etanol; los derivados de aceite de ricino son polioxietilenos de aceite de ricino y

aceite de ricino hidrogenado y el vehículo oleaginoso emoliente es isopropil miristato.

7.- Las formulaciones farmacéuticas de conformidad con las reivindicaciones 5 o 6, caracterizada porque los porcentajes en peso de los componentes son: 0.001% a 30%; 40% a 60% de derivados del dietilenglicol, derivados del propilenglicol, o derivados del polietilenglicol; 1% a 15% para el polioxiglicérido; 10% a 20% para el vehículo oleaginoso emoliente; de 0% a 20% para aceite de ricino o sus derivados; de 0% a 15% para alcohol graso etoxilado; y de 5 a 50% de agua destilada.

8.- La formulación de conformidad con la reivindicación 6, caracterizada porque la emulsión resultante tiene una permeación de $1.8 \mu\text{g}/\text{h}/\text{cm}^2$, un tamaño de partícula de 2500 nm, un radio hidrodinámico de 2850 nm, un coeficiente de difusión de $1.26 \mu\text{m}^2/\text{s}$ y una polidispersión de 39.8.

9.- Un método para preparar la formulación de conformidad con la reivindicación 7, el método está caracterizado porque comprende mezclar 0.001% a 30% de ácido 18β - glicirretínico; de 40% a 60% de agente solubilizante seleccionado de derivados del dietilenglicol, derivados del propilenglicol, o derivados del polietilenglicol; 1% a 15% para el polioxiglicérido; 10% a 20% para el vehículo oleaginoso emoliente; de 0% a 20% para aceite de ricino o sus derivados; de 0% a 15% para alcohol graso etoxilado; y de 5% a 50% de agua destilada, mezclando primero el agente solubilizante y al menos uno de los estabilizadores; la mezcla se calienta en un intervalo de 50 a 80 grados Celsius; una vez alcanzada la temperatura deseada, agitar la mezcla y agregar el ácido 18β - glicirretínico hasta

su disolución completa, adicionar agua destilada, detener agitación y dejar enfriar a temperatura ambiente.

10.- Un gel con actividad antiviral de acuerdo con la formulación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el gel comprende elementos gelificantes tales como derivados de la celulosa seleccionados del grupo que comprende hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxietilcelulosa (HC) o hidroxipropilmetilcelulosa (HPmC), polímeros de ácido acrílico o un miembro de la familia de los poloxámeros.

11.- El gel con actividad antiviral de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque el gel comprende adicionalmente agentes conservadores y estabilizadores seleccionados de un grupo que abarca butilhidroxitolueno (BHT), butilhidroxianisol, L-cisteína, propilparabeno, metilparabeno, cloruro de benzalconio, benzoato de sodio y ácido benzoico.

12.- La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 6, caracterizada porque es una nano-emulsión con un tamaño de partícula de 1 a 100 nm.

13.- La formulación farmacéutica conformidad con la reivindicación 6, caracterizada porque es una nano-emulsión con un tamaño de partícula de 500 a 1000 nm.

14.- La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 6, caracterizada porque el valor de permeación de la nano-emulsión es de 0.6 a 47.85 $\mu\text{g}/\text{h}/\text{cm}^2$, donde la nano-emulsión tiene un coeficiente de difusión de 0.003 a 12.98 $\mu\text{m}^2/\text{s}$ y una polidispersión de 2 a 50.

15.- El gel con actividad antiviral de conformidad con la reivindicación 10, en donde la actividad antiviral se dirige a infecciones causadas por el virus del papiloma humano (VPH).

EXPERIMENTOS COMPLEMENTARIOS

Se realizaron experimentos donde se variaron los componentes de las formulaciones, dentro del rango de tipo de componentes y concentraciones definidos en la solicitud. En los resultados, se muestra el efecto de los diferentes componentes, en los valores de permeabilidad de ácido 18 β -glicirretínico.

Concerniente al agente solubilizante, se presenta una evaluación de desempeño con los solubilizantes 2-(2-etoxietoxi) etanol y un derivado de Propilenglicol (PPG), en dos concentraciones de 18 β - glicirretínico (0.6 y 5%) y el resto de los componentes con concentraciones constantes. Agentes solubilizantes derivados de propilenglicol, pueden proveer efectos similares a las formulaciones con 2-(2-etoxietoxi) etanol, tal como se aprecia en los siguientes resultados de permeabilidades de la tabla 1. ***(evaluar la posibilidad de eliminar propilenglicol en la R1, para alejarnos de D3 que lo usa como solubilizante).***

Nombre de la formulación	18B	Solubilizante	POG ACA	AGE C12 n9	AGE C18:1 n5	IPM	Agua	Permeabilidad (mg/h/cm ²)
2-(2-etoxietoxi) etanol 0.6%	0.6	47.3	13.0	3.0	10.5	18.0	7.5	27.60 $\pm$ 2.83
Derivado de PPG 0.6%	0.6	47.3	13.0	3.0	10.5	18.0	7.5	29.48 $\pm$ 2.54
2-(2-etoxietoxi) etanol 5%	5.0	43.0	13.0	3.0	10.5	18.0	7.5	45.22 $\pm$ 3.42
Derivado de PPG 5%	5.0	43.0	13.0	3.0	10.5	18.0	7.5	35.14 $\pm$ 0.96

Tabla 1. Efecto de la modificación del agente solubilizante sobre formulación generada.

Concerniente a diferentes concentraciones de ácido 18 β - glicirretínico (18B), se evaluaron concentraciones bajas y altas dentro del rango de 0.001 a 30% de este compuesto, en las composiciones farmacéuticas definidas en la solicitud. Los resultados de permeabilidad demuestran valores altos, en este caso por arriba de 27 (μ g/h/cm²), algunos ejemplos se muestran en la siguiente tabla 2.

Nombre de formulación	18B (%)	2-(2-etoxietoxi) etanol	POG ACA	AGE C12 n9	AGE C18:1 n5	Vehículo Oleaginoso	Agua	Permeabilidad (mg/h/cm ²)
Formulación 0.6%	0.6	47.4	13.0	3.0	10.5	18.0	7.5	27.6 ± 2.83
Formulación 5.0%	5.0	43.0	13.0	3.0	10.5	18.0	7.5	45.22 ± 3.42
Formulación 10.0%	10.0	40	12.0	3.0	9.5	18.0	7.5	28.68 ± 1.11

Tabla 2. Efecto de la concentración de 18β- glicirretínico (18B) emulsificado sobre su permeabilidad.

Concerniente al estabilizador, se presenta una evaluación de diferentes Polioxilgliceridos (POG), Ácidos Grasos Etoxilados (AGE), y agentes oleaginosos emolientes, manteniendo al resto de los componentes y su concentraciones, constantes.

En el capítulo descriptivo se expone como POG al caprilcaproil polioxil-8 glicérido, sin embargo, POG derivados del ácido oleico, linoleico, láurico, esteárico y dioleato, presentan valores de permeabilidad significativamente altos, como lo muestra la tabla 3.

Nombre de formulación	18B (%)	2-(2-etoxietoxi) etanol (%)	POG (13%)	AGE C12 n9 (%)	AGE C18:1 n5 (%)	Vehículo Oleaginoso (%)	Agua (%)	Permeabilidad (μg/h/cm ²)
POG Oleico	5.0	56.0	A. Oleico	3.0	10.5	18.0	7.5	18.78 ± 0.87
POG Linoleico	5.0	56.0	A. Linoleico	3.0	10.5	18.0	7.5	16.52 ± 0.70
POG Diisoestearato	5.0	56.0	A. Diisoestearato	3.0	10.5	18.0	7.5	7.19 ± 0.50
POG Láurico	5.0	56.0	Ac. Láurico	3.0	10.5	18.0	7.5	32.52 ± 6.82
POG Dioleato	5.0	56.0	A. Dioleato	3.0	10.5	18.0	7.5	8.21 ± 0.71

Tabla 3. Formulaciones con diferentes Polioxilgliceridos, que proporcionan permeabilidades altas.

Se evaluó el efecto de diferentes AGE tales como derivados de ácidos grasos de ácido Oleico (C18:1), Láurico (C:12), Esteárico (C:18) y cetosteárilico (C16-18) en sus diferentes grados de etoxilación. En

la tabla 4 se observa que las permeabilidades obtenidas en dichas formulaciones tienen valores significativamente altos.

Nombre de formulación	18B	2-(2-etoxietoxi) etanol	POG ACA	AGE C12 n9 (%)	AGE C18:1 n5 (%)	Vehículo Oleaginoso (%)	Agua	Permeabilidad (mg/h/cm ²)
AGE C12 n4	5.0	46.0	13.0	*	10.5	18.0	7.5	15.46 ± 6.31
AGE C18 n:10	5.0	53.5	13.0	3.0	*	18.0	7.5	32.09 ± 0.56
AGE C18 n:20	5.0	53.5	13.0	3.0	*	18.0	7.5	12.26 ± 0.21
AGE C18 n:21	5.0	53.5	13.0	3.0	*	18.0	7.5	24.40 ± 0.89
AGE C18 n:2	5.0	53.5	13.0	3.0	*	18.0	7.5	17.60 ± 0.59
AGE C18-16 n:21	5.0	53.5	13.0	3.0	*	18.0	7.5	17.34 ± 1.97
AGE C18-16 n: 12	5.0	53.5	13.0	3.0	*	18.0	7.5	26.20 ± 4.09

Tabla 4. Formulaciones con diferentes Ácidos Grasos Etoxilados (AGE), que proporcionan permeabilidades altas. ACA: Caprilcaproil Polioxil-8 glicérido. El símbolo * indica sustitución por el AGE del nombre de la formulación, en la misma concentración.

Concerniente al agente oleaginoso emoliente, se presenta una evaluación de desempeño con un agente oleaginoso diferente, manteniendo al resto de los componentes y sus concentraciones constantes. En el capítulo descriptivo se señala en los ejemplos como agente oleaginoso al isopropil miristato (IPM), sin embargo, agentes oleaginosos como el Isopropilpalmitato (IPP) pueden proveer efectos similares a los de las formulaciones propuestas. En la tabla 5 se muestran que formulaciones con IPM ó IPP proveen de permeabilidades de ácido 18β- glicirretínico altas.

Vehículo emoliente oleaginoso	18B (%)	2-(2-etoxietoxi) etanol (%)	POG ACA (%)	AGE C12 n9	AGE C18:1 n5 (%)	Agua (%)	Permeabilidad (mg/h/cm ²)
isopropil miristato (18%)	5.0	43.0	13.0	3.0	10.5	7.5	45.22 ± 3.42
Isopropilpalmitato	5.0	43.0	13.0	3.0	10.5	7.5	50.3 ± 2.37

(18%)							
-------	--	--	--	--	--	--	--

Tabla 5. Formulaciones con diferentes agentes oleaginoso emolientes, y su efecto en la permeabilidad de ácido 18 β - glicirretínico.