

María Carolina Moisés Mora **Abogada**

Bogotá, D.C.

Doctor
JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Jefe Dirección de Nuevas Creaciones
Delegatura de la Propiedad Industrial
Superintendencia de Industria y Comercio
Ciudad

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-068719- -00014-0000

Fecha: 2013-08-01 12:31:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 36

Referencia: Expediente No. **10-68719**
Solicitud de patente a nombre de **LABORATORIOS LA SANTÉ S.A**

MARÍA CAROLINA MOISÉS MORA, mayor de edad y vecina de esta ciudad, identificada con la cédula de ciudadanía número 60.376.736 de Cúcuta, abogada titulada, portadora de la Tarjeta Profesional número 113.920 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en mi condición de apoderada general de la sociedad **LABORATORIOS LA SANTÉ S.A.** y estando dentro de la oportunidad legal, interpongo recurso de reposición contra la decisión contenida en la Resolución No. 36946 del 20 de junio de 2013, expedida por el Superintendente de Industria y Comercio, por medio de la cual se niega el privilegio de patente para la solicitud contenida en el expediente de la referencia.

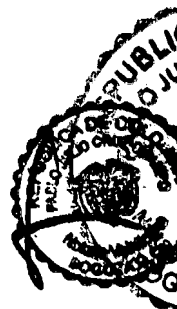
I. PRETENSIONES.

Que se revoque la decisión contenida en la Resolución No. 36946 del 20 de junio de 2013 expedida por el Superintendente de Industria y Comercio, y se proceda a conceder el privilegio de patente de invención a la solicitud de mi representada.

II. DE LOS HECHOS.

1. Mediante escrito presentado el 8 de junio de 2010, mi representada, la sociedad **LABORATORIOS LA SANTÉ S.A.**, presentó la solicitud de patente para la invención denominada inicialmente "FORMA

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



María Carolina Moisés Mora

Abogada

FARMACÉUTICA DE INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA PARA ADMINISTRACIÓN TRANSMUCOSA”.

2. Que publicado el extracto en la Gaceta de Propiedad Industrial, LABORATORIOS LAFRANCOL S.A. presentó oposición con base en la información divulgada en los documentos “The Merck Index” y las patentes EP463756 y US5250534, a la cual se dio respuesta oportunamente.
3. Que el 25 de septiembre de 2012 mediante Oficio 16736 su despacho emitió el primer y único requerimiento de fondo alegando la falta de nivel inventivo de la solicitud, con base en los documentos EP1933809, WO0249617 y US2002012680, y al cual se dio respuesta oportunamente.
4. Que mediante Resolución No. 36946 del 20 de junio de 2013 su despacho procedió a negar el privilegio de patente alegando una supuesta falta de nivel inventivo con base en los documentos: “Intranasal Microemulsion of Sildenafil Citrate: In Vitro Evaluation and In Vivo Pharmacokinetic Study in Rabbits” y WO0249617.

III. FUNDAMENTOS DEL RECURSO.

1. Mi mandante se permite manifestar a ese despacho que se reafirma en los argumentos que hacen parte integrante de la respuesta al oficio de fondo No. 16736 notificado por fijación en lista el 25 de septiembre de 2012, presentada ante ese despacho el 21 de diciembre de 2012.
2. Es necesario establecer que, tal como se puede evidenciar en la resolución hoy impugnada, el documento denominado D1 no había sido citado con anterioridad. Por lo tanto, la solicitante de la patente en referencia no tuvo la oportunidad procesal, a la cual tiene todo el derecho, en aras de controvertir oportunamente lo ahora argumentado por su despacho y que afecta el requisito de patentabilidad de la solicitud.

Con respecto a lo anterior, tenemos el artículo 29 de la Constitución Política el cual indica con toda claridad que *“el debido proceso se aplicará a toda clase de actuaciones judiciales y administrativas”*. En este sentido, la motivación de los actos administrativos es, sin duda alguna, una de las manifestaciones y garantías del debido proceso, pues da la oportunidad al administrado de conocer a cabalidad todas y cada una de las razones por las cuales se ha tomado una decisión que afecta sus intereses. En este respecto, dice el inciso primero de los artículos 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que *“habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares”* y *“(…) Deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso”,* respectivamente.



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

María Carolina Moisés Mora **Abogada**

Por su parte el artículo 209 idem establece que *“La función administrativa está al servicio de los intereses generales y se desarrolla con fundamento en los principios de igualdad, moralidad, eficacia, economía, celeridad, imparcialidad y publicidad, mediante la descentralización, la delegación y la desconcentración de funciones”*.

“Las autoridades administrativas deben coordinar sus actuaciones para el adecuado cumplimiento de los fines del Estado. La administración pública, en todos sus órdenes, tendrá un control interno que se ejercerá en los términos que señale la ley”.

Es un principio jurídico reconocido el de que las decisiones o actos de la administración pública que puedan afectar los derechos de los particulares no son secretos y, además, deben ellos ser susceptibles de impugnación (en el caso en concreto, haber emitido un artículo 45 en donde el actual D1 se hubiese citado en aras de poder emitir una respuesta al respecto que contuviera los argumentos que controvirtieran el contenido del documento D1 como anterioridad a la presente solicitud de patente). Para que este derecho a impugnar o contradecir a la administración sea realmente efectivo, es indispensable que los actos, decisiones o conceptos emitidos por ésta puedan ser objeto de estudio por los particulares, estudio que, entre otras cosas, debe comprender las razones, fundamentos o motivos circunstanciados que expliquen y den base lógica, científica y jurídica a esos actos, decisiones o conceptos. Es por ello que los artículos 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo estatuyen la ineludible obligación de motivar los actos administrativos. La jurisprudencia y doctrina nacionales han sido enfáticas en señalar la importancia fundamental de la debida motivación de los actos y decisiones de la administración. Veamos algunos ejemplos:

“Cuando la ley exige que el acto debe ser motivado, la expresión de las razones justificativas se convierten en un elemento formal, cuya omisión lo hace anulable por expedición en forma irregular. La doctrina y la jurisprudencia, además de la exigencia legal, estiman que la motivación se impone en ciertos casos por el principio de la legalidad de la administración, puesto que de esta manera podrá el juez al ejercer su control, constatar si el acto se ajusta a la ley o si corresponde a los fines señalados en la misma.

Aunque no es fácil definir cuándo un acto debe ser motivado, la doctrina ha sentado ciertas pautas a este respecto. Así ha sostenido que deberá motivarse el acto (...) que está en contradicción con actuaciones o documentos que formen parte del proceso previo a su expedición; el que se expide siguiendo ciertos factores señalados como presupuestos en la ley; en fin, todo el que cree situaciones perjudiciales para el administrado. (...) Finalmente, la motivación, ante todo, debe ser seria, adecuada o suficiente e íntimamente relacionada con la decisión que se pretende, rechazándose así la que se limita a expresar fórmulas de comodín o susceptibles de ser aplicadas a todos los casos.



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

María Carolina Moisés Mora

Abogada

Estas fórmulas se estiman insuficientes y el acto que las presente como justificación carente de motivación” (Consejo de Estado, Sala de lo Contencioso Administrativo, Sección Segunda, sentencia de 30 de agosto de 1977) (El subrayado es nuestro).

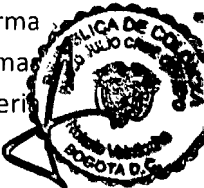
“En lo que se refiere a los motivos ha expresado la Corporación que la administración no puede actuar caprichosamente, sino que debe hacerlo tomando en consideración las circunstancias de hecho o de derecho que en cada caso la determinen a tomar una decisión. (...) Pero también se tiene como un axioma jurídico en nuestro derecho que no basta la existencia de un motivo para justificar el acto administrativo sino que éste debe ser real y serio, adecuado o suficiente e íntimamente relacionado con la decisión, es decir, tener capacidad para justificarlo dentro de la idea de satisfacer el interés general o público, para lo cual se han dado las competencias administrativas. (...) La insuficiencia de los motivos es causal de nulidad del acto administrativo por desviación de poder, en tanto que la no expresión de los motivos cuando a ello hubiere lugar es causal también de anulación del acto pero por vicio de forma, es decir, por expedición irregular del mismo” (Consejo de Estado, Sala de lo Contencioso Administrativo, Sección Primera, sentencia de 4 de julio de 1984) (el subrayado es nuestro)

3. El indebido análisis del nivel inventivo

En primer lugar, puesto que el documento D1 no había sido citado con anterioridad, las objeciones a la altura inventiva de las reivindicaciones 1 a 3 carecen de sustento.

Por otro lado, el examinador objeta la altura inventiva de la formulación de las reivindicaciones 1 a 3 argumentando que:

“La persona del oficio normalmente versada en la materia estaría motivada a sustituir la forma farmacéutica del sildenafil citrato al sistema liposomal de lípidos pegilados tipo PEG-12 gliceril diolato y PEG-12 gliceril dimiristato como lo divulga el documento D4 para obtener un sistema farmacéutico alternativo para la administración transmucosa de sildenafil y así obtener una forma farmacéutica con mayor biodisponibilidad, para el inhibidor de la fosfodiesterasa V; que las formas farmacéuticas orales convencionales como lo divulga el documento D1, por lo cual, la materia reclamada se considera obvia”.



Al respecto, la solicitante quisiera anotar que nada en las anterioridades D1 y D4 trasladadas por el señor examinador enseña cómo preparar una composición con las características de biodisponibilidad y estabilidad de la composición de la presente invención. De hecho las enseñanzas del documento D1 se limitan a señalar las ventajas de la administración intranasal del compuesto

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

María Carolina Moisés Mora **Abogada**

sildenafil pero en ningún momento enseñan o sugieren como preparar composiciones liposomales estables usando lípidos pegilados, ni las cantidades en las que estos se deben usar. El documento D1 no sugeriría a la persona de nivel medio versada en la materia nada diferente a obtener microemulsiones de sildenafil usando el sistema denominado ME6 compuesto de ácido oleico/Labrasol/Transcutol/agua (8.33:33.33:16.67:41.67%). La anterioridad señala que se realizaron ensayos de solubilidad del sildenafil citrato en diferentes solventes y sistemas cosolventes con el fin de encontrar aquel que disolviera de mejor manera el compuesto, sin embargo, nunca se propone el uso de lípidos pegilados como el PEG 12 gliceril dimiristato como un sistema adecuado para obtener composiciones estables de sildenafil para administración intranasal, ni mucho menos la combinación de solventes diseñada por mi representada. Por lo tanto el documento D1 no motivaría de ninguna forma a la persona normalmente versada en la materia a obtener una composición liposomal a base de PEG 12 gliceril dimiristato y un sistema solvente compuesto por etanol, agua y propilenglicol.

El sistema usado en la presente solicitud logra una elevada solubilidad del sildenafil, la cual no fue alcanzada con ninguno de los solventes sugeridos en el documento D1, la composición actualmente comercializada por mi representada comprende 25.82 mg de sildenafil citrato por cada mL de producto. Llamo la atención del examinador a las tablas II, III y IV del documento D1 en la cual es posible apreciar que el sildenafil citrato en los solventes usados en dicha anterioridad presenta una solubilidad menor. Adicionalmente, ninguno de los sistemas divulgados en la anterioridad es adecuado para su administración en la mucosa nasal y mucho menos en la mucosa oral. El documento D1 señala que sólo el sistema ME6 (en el cual la solubilidad del citrato de sildenafil es menor que en la formulación reclamada) fue adecuado para su administración. Sin embargo, durante el desarrollo de la formulación de esta solicitud, los inventores llevaron a cabo una réplica de la composición ME6 divulgada en el documento de la anterioridad por medio de la cual se pudo encontrar que dicha composición no es apta para su administración debido a que por las grandes cantidades de transcutol usadas, la composición presenta un sabor bastante desagradable y excede el porcentaje permitido para este compuesto en formulaciones orales (ver anexos 3 y 4) razón por la cual dicha formulación nunca fue comercializada.

El documento D1 alejaría a la persona de nivel medio de las composiciones aquí reclamadas porque por un lado señala que: *"el pH de ME6 fue 6.0 ± 0.5 comparado con 4.5 ± 0.5 para el sistema solvente S3 lo cual indica que se espera menor efecto irritante del sistema microemulsión cuando es aplicado nasalmente que con el sistema solvente S3"*, por lo tanto la persona de nivel medio versada en la materia no ajustaría el pH de la composición liposomal a un pH entre 1 y 5 porque según el documento D1 la composición sería irritante.

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



Maria Carolina Moisés Mora
Abogada

Adicionalmente, el señor examinador señala que el documento D1 es el estado de la técnica cercano a la invención, sin embargo, para que un documento sea señalado como el estado de la técnica más cercano a la invención, este debe compartir la mayor cantidad de características técnicas con aquella -la invención-, a pesar de esto, como podrá corroborar el señor examinador la composición revelada en el documento D1 y la composición reclamada por mi mandante son completamente diferentes:

Composición reclamada	Documento D1
Composición farmacéutica para administración transmucosa por atomización caracterizada porque comprende:	Microemulsión
Un inhibidor de fosfodiesterasa V en un rango entre 1 y 40 mg/mL	Sildenafil citrato
PEG-12 gliceril dimiristato en un rango entre 0,5 y 5 mg/mL	No lo menciona
Polivinilpirrolidona K-30 en un rango entre 1 y 5 mg/mL	No lo menciona
Un controlador de pH en un rango entre 1 y 5 mg/mL	No lo menciona
Uno o más agentes de tensión superficial en un rango entre 0,1 y 0,8 mg/mL	No lo menciona
Un solvente seleccionado del grupo que comprende agua, etanol, propilenglicol, glicerol, polietilenglicol y combinaciones de estos	Ácido oléico/labrasol/transcutol/agua
El pH de la formulación está en el rango de 1 a 5	pH 6.0±0.5



Como podrá notar el señor examinador, las únicas características técnicas que comparte la composición de la anterioridad D1 con la composición de la presente solicitud es que son composiciones de sildenafil para administración intramucosal (la composición reclamada puede ser usada para administración oral, sublingual e intranasal), por lo demás las composiciones son completamente diferentes y en consecuencia el documento D1 no puede ser considerado el documento del estado de la técnica más cercano a la invención.

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

María Carolina Moisés Mora **Abogada**

La escogencia del documento D1 como documento más cercano demuestra que la invención de mi mandante es completamente nueva e inventiva.

Las composiciones de la presente solicitud no son comparables con las del documento D1 porque los ensayos realizados en dicha anterioridad se efectuaron por vía intranasal en conejos y los ensayos efectuados con la composición de la presente solicitud se efectuaron por vía oral en humanos, por lo cual no es posible asegurar que la composición aquí reclamada corresponde tan solo a una alternativa a la composición de la anterioridad.

El examinador señala que no se observan efectos superiores en la composición de la presente solicitud, sin embargo, es claro para una persona versada en la materia a partir de los ensayos presentados como respuesta al primer examen de fondo que la composición de mi representada, en estado de ayuno, es bioequivalente a la composición en tableta conocida comercialmente como viagra pero con la ventaja que la composición de la presente solicitud es administrable a pacientes que tienen dificultad para tragar y pacientes geriátricos. Además, debido a que la composición de la presente solicitud es absorbida en la mucosa oral no es necesario tener restricciones en cuanto a los alimentos, contrario a las composiciones en tableta, como el viagra, que no deben ser administradas junto con alimentos especialmente aquellos con alto contenido de grasa, ya que estos disminuyen su absorción. Para demostrar este efecto, anexo a este memorial un ensayo in vitro efectuado por los inventores de la presente solicitud, en el cual es posible observar que al pH 1 del estómago en estado de ayuno el sildenafil de la tableta viagra se libera dentro de los primeros 5 minutos, mientras que a pH 6.8, que es el pH del estómago después de la alimentación, el sildenafil de la tableta viagra es liberado completamente hasta los 15 minutos. El señor examinador podrá notar que por su parte la formulación de mi representada se comporta de la misma manera independientemente del pH (es decir es independiente del estado de alimentación o ayuno del paciente).

Otra ventaja importante de la formulación de mi representada es que supera el problema técnico de la baja solubilidad del sildenafil en la saliva¹.

Teniendo en cuenta lo dicho anteriormente, no puede el señor examinador establecer que la formulación de esta invención corresponde a una simple alternativa a las composiciones del documento D1 porque son formulaciones completamente diferentes y porque además:

- Las formulaciones del documento D1 por su alta concentración de transcutool presentan un sabor desagradable que las hace inapropiadas para la administración a través de la mucosa nasal o de la mucosa oral.

¹ International Journal of Pharmaceutics 352 (2008) 217–224. Mechanistic analysis of pH-dependent solubility and trans-membrane permeability of amphoteric compounds: Application to sildenafil.

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



María Carolina Moisés Mora ***Abogada***

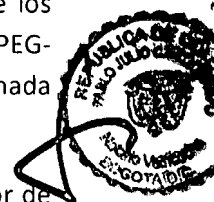
- La concentración de transcutol permitida para vía oral es mucho menor a la contenida en la formulación de la anterioridad.

Por su parte, el documento D4 enseña que es posible obtener liposomas estables por medio del uso de lípidos pegilados tales como el PEG-12 GDO. Sin embargo, cabe decir que el documento D4 no enseña la forma de preparar una composición farmacéutica estable de sildenafil adecuada para administración intramucosal usando los lípidos pegilados divulgados allí. El documento D4 enseña que es posible generar formulaciones liposomales de compuestos hidrofílicos o lipofílicos por medio del uso de lípidos pegilados, pero no específicamente como obtener una composición de absorción intramucosal de sildenafil. Por lo tanto, ¿cómo podría la persona normalmente versada en la materia llegar a la composición reclamada tan sólo a partir de la información divulgada en D4, sin llevar a cabo ningún tipo de experimentación?

Como comprenderá el señor examinador, durante el desarrollo de una forma farmacéutica se deben tener en cuenta diferentes factores entre los que se encuentra el área de aplicación y absorción, y las características específicas del ingrediente activo, características que no son divulgadas en el documento D4 el cual se limita a establecer que es posible obtener liposomas estables mediante el uso de lípidos pegilados (si no se pudieran usar auxiliares conocidos para desarrollar una formulación, ninguna resultaría inventiva).

En primer lugar cabe indicar que durante el desarrollo de la formulación de la presente solicitud, se encontró que gran variedad de excipientes causaban separación de fases y formación de cristales de sildenafil en las formulaciones que contenían PEG-12 gliceril dimiristato por lo cual fue necesario realizar muchos ensayos con el fin de determinar cuáles eran los excipientes adecuados, el orden de adición de los mismos y la proporción en la cual se debían incluir dentro de la formulación. Por lo tanto, como entenderá el señor examinador, no basta sólo con decir que porque el PEG-12 gliceril dimiristato se había divulgado previamente en el estado de la técnica y que cualquier activo en cualquier formulación que los contenga podría ser útil para la administración transmucosal. Al parecer el señor examinador está simplificando y desestimando el trabajo investigativo llevado a cabo por los inventores y el cual requirió de gran cantidad de tiempo (Anexo al presente memorial un cuadro en el cual se presentan los resultados de algunos de los ensayos efectuados y en el cual es posible comprobar que el simple uso de un lípido pegilado como el PEG-12 gliceril dimiristato no es suficiente para obtener una formulación estable y efectiva como la reclamada (ver Anexo 3)).

Por otro lado, el sildenafil citrato presenta ciertas características fisicoquímicas que determinan el valor de pH dentro del sistema de formulación, en particular porque su solubilidad es totalmente dependiente del pH. De hecho, la solubilidad disminuye por incremento del pH en niveles superiores a 3.7 y 3.8 (lo anterior debido a su constante de acidez pKa entre 8.2 y 9.6). De esta manera, para lograr su absorción por vía transmucosa es indispensable controlar el pH de la formulación manteniéndolo en niveles ácidos.



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

8

María Carolina Moisés Mora
Abogada

Adicionalmente, como es bien sabido por el formulador farmacéutico, la influencia del pH es uno de los factores más importantes en la absorción de un principio activo según los conceptos de partición – pH. La mayoría de los fármacos que son ácidos o bases débiles se absorben en mejores condiciones en su forma no ionizada, debido a su capacidad de difundir a través de las membranas biológicas cuando ésta es suficientemente liposoluble. Tal es el efecto de esta característica en las formulaciones, en las que el grado de ionización de un fármaco depende de su constante de disociación (pKa) y del pH del medio en el cual se disuelve. Así podría esperarse que la absorción de bases débiles sea óptima en el intestino cuando se encuentran no ionizadas. Por el contrario, los fluidos gástricos ácidos tienden a retardar la absorción de bases débiles, pero promueven la absorción de fármacos débilmente ácidos. La cavidad oral presenta un rango de pH que fluctúa entre 7.5 y 7.9 lo que determina la posibilidad de que se absorba un fármaco a través de la vía transmucosa. De esta manera, para lograr su absorción por vía transmucosa es indispensable controlar el pH de la formulación manteniéndolo en niveles ácidos. En el ejemplo de la formulación presentada en la descripción, se señala claramente que se incluye ácido clorhídrico 1N (=1M) en una proporción entre 1% y 3%. Teniendo en cuenta la densidad de dicho ácido (1.09g/mL) en un volumen final de 100mL de la formulación se tiene un pH entre 1.56 y 2.03 para las concentraciones de 3 y 1% respectivamente. **El documento D4 no hace referencia alguna al pH que se debe usar para obtener una formulación de sildenafil adecuada para su administración transmucosa y que a su vez permita obtener un medicamento estable.**

Por otro lado, nada en la anterioridad D4 le permite a la persona normalmente versada en la materia seleccionar una combinación de excipientes como la reclamada, para obtener una composición que presente las excelentes características de absorción (la cual no se ve afectada por los alimentos) y estabilidad de la presente solicitud y que adicionalmente permita su administración a personas con dificultades para tragar.

A continuación se presenta una tabla comparativa en la cual se demuestra que la anterioridad D4 no sugiere todas las características técnicas de las composiciones de la presente solicitud y por lo tanto a partir de la información divulgada en dicho documento no es posible obtener una composición con todas las características de las composiciones reclamadas:

Composición reclamada	Documento D4
Composición farmacéutica para administración transmucosa por atomización caracterizada porque comprende:	Una composición farmacéutica en forma de liposoma que comprende:
Un inhibidor de fosfodiesterasa V en un rango entre 1 y 40 mg/mL;	Los compuestos activos pueden ser seleccionados de agentes cardiovasculares entre otros (no se



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

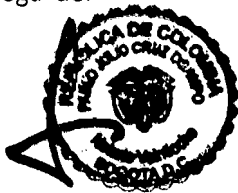
Maria Carolina Moisés Mora
Abogada

	menciona específicamente un inhibidor de fosfodiesterasa V y es claro que las propiedades fisicoquímicas de todos los agentes cardiovasculares son diferentes).
PEG-12 gliceril dimiristato en un rango entre 0,5 y 5 mg/mL;	Uno o más lípidos pegilados, menciona el PEG-12 gliceril dimiristato pero no menciona las proporciones en las que se debe usar
Polivinilpirrolidona K-30 en un rango entre 1 y 5 mg/mL;	No lo menciona
Un controlador de pH en un rango entre 1 y 5 mg/mL;	No lo menciona
Uno o más agentes de tensión superficial en un rango entre 0,1 y 0,8 mg/mL;	No lo menciona
Un solvente seleccionado del grupo que comprende agua, etanol, propilenglicol, glicerol, polietilenglicol y combinaciones de estos;	Agua
El pH de la formulación está en el rango de 1 a 5.	No lo menciona

Como queda claro a partir de la tabla anterior, el documento D4 no menciona algunas de las características técnicas más importantes de la presente solicitud como por ejemplo el pH de la composición el cual como ya se estableció, es una característica relevante de la composición que permite que el compuesto citrato de sildenafil en la composición reclamada presente las propiedades farmacocinéticas deseadas. Tampoco se menciona la PVP K-30 que en la proporción específica encontrada por los inventores evita la formación de cristales, y finalmente, el documento D4 tampoco menciona la necesidad de usar un sistema solvente como el que fue diseñado en la presente invención.

Es evidente, que las características inventivas de la presente solicitud no son consecuencia únicamente del uso del sistema QuSomes como señala el señor examinador.

Adicionalmente, como establece la resolución de negación, el documento D4 no sugiere el uso de uno o más agentes de tensión superficial. En la presente solicitud el uso de un agente de tensión superficial es un factor importante teniendo en cuenta que permite obtener la solubilidad adecuada para la entrega del fármaco y es un componente esencial para lograr la estabilidad del sistema.



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

María Carolina Moisés Mora **Abogada**

El documento D4 señala: *"Se apreciará que, mientras los liposomas se forman espontáneamente a la temperatura de formación, el enfriamiento de los liposomas después de la formación resulta en liposomas en estados cinéticos atrapados. Para minimizar distorsiones en la estructura de los liposomas a partir de tal enfriamiento, esteroides como el colesterol pueden ser mezclados con el lípido antes de la formación del liposoma. Se ha observado que el colesterol puede ser disuelto en PEG-12 gliceril dioleato hasta alrededor de 10% en peso"* (Pág. 13, líneas 10-14). Por lo tanto, si la composición de la presente solicitud se derivara de las enseñanzas del documento D4, la composición reclamada contendría colesterol como estabilizante de los liposomas, sin embargo, la formulación de mi apoderada no comprende colesterol y presenta una excelente estabilidad.

Respecto a la combinación de los documentos D1 y D4 cabe decir que al ser formulaciones completamente diferentes, un técnico de nivel medio no se vería motivado a combinar las enseñanzas de dichos documentos, ya que el primero hace referencia a microemulsiones de administración intranasal y el segundo a formulaciones liposomales para las cuales de forma general señala que se pueden usar para obtener composiciones para administrar por diferentes vías.

Adicionalmente, ¿cómo podría una persona normalmente versada en la materia llegar a la composición reclamada a partir de dos documentos, que como se demostró en las tablas comparativas, no divulgan, ni sugieren todas las características técnicas de las composiciones de la presente solicitud?

Cabe preguntarse, ¿por qué si el documento D4 fue publicado casi 7 años antes de la publicación del documento D1, los investigadores de la anterioridad D1 no diseñaron una composición como la de la presente invención para administración intranasal? O ¿por qué hasta el momento no existe ninguna anterioridad que divulgue composiciones de sildenafil para administración transmucosa en liposomas estables?

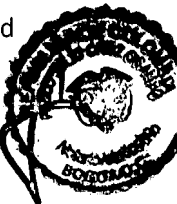
Por otro lado, si un formulador farmacéutico quisiera combinar las enseñanzas de dichas anterioridades no llegaría a la invención aquí reclamada porque obtendría un liposoma con un pH de 6 o más el cual no comprendería agentes tensioactivos adicionales, ni agentes estabilizantes adicionales, tampoco se incluirían agentes como la PVP K-30 y mucho menos un sistema solvente como el revelado en la presente solicitud porque según el documento D1 dichos solventes no permiten mejorar la solubilidad del sildenafil.

IV. PETITUM:

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

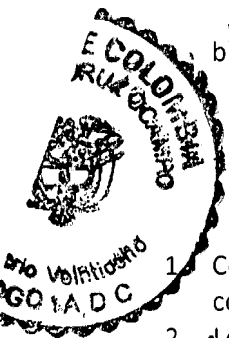
- a) Que de conformidad con lo previsto por los artículos 3 (inciso 3); 35 (inciso 2) y 59 (inciso 2) del Código Contencioso Administrativo se consideren y se resuelvan TODOS los argumentos y TODAS las cuestiones planteadas así como las que aparezcan con motivo de este recurso.

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



María Carolina Moisés Mora

Abogada



- b) Que revoque la resolución No. 36946 del día 20 de junio de 2013 expedida por el Superintendente de Industria y Comercio, y se proceda a conceder el privilegio de patente de invención a la solicitud de mi mandante.

V. ANEXOS:

1. Certificado de existencia y representación legal de **LABORATORIOS LA SANTÉ S.A.** donde consta mi condición de Apoderada General.
2. Los existentes dentro del expediente administrativo 10-68719, especialmente los presentados junto con el memorial de respuesta al primer y único requerimiento de fondo trasladado.
3. Opinión del Scientific Committee on Consumer Safety Europeo acerca del dietilenglicol monoetil eter (Transcutol). Texto completo disponible en: http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_119.pdf
4. Copia del libro A Comprehensive Guide to the Hazardous Properties of Chemical Substances donde se establece la toxicidad oral del compuesto dietilenglicol monoetil eter (Transcutol o carbitol).
5. Ensayo in vitro de liberación del activo sildenafil a partir de una tableta o de la composición de la invención a pHs 1 y 6,8.
6. Tabla de Excel que muestra el resultado de algunos de los ensayos efectuados durante el desarrollo de la formulación.

VII. NOTIFICACIONES

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

Cordialmente,


MARÍA CAROLINA MOISÉS MORA

C.C. No. 60376736 de Cúcuta
Tarjeta Profesional número 113920 del Consejo Superior.



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

12

NOTARIA 28
Veintiocho

DILIGENCIA DE
RECONOCIMIENTO DE
FIRMA Y HUELLA

El suscrito NOTARIO VEINTIOCHO DEL CÍRCULO DE
BOGOTÁ D.C. Hace Constar:
Que, en la fecha, compareció:

MOISES MORA MARIA CAROLINA

Identificado con C.C. 60376736

y declaró que reconoce como suyas la firma y huella
que aparecen en el presente documento y que el
contenido del mismo es cierto y verdadero

Bogotá D.C. 01/08/2013

5dr15tr5dcdg4dcr



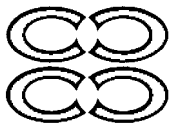
2

PABLO JULIO CRUZ OCAMPO
NOTARIO 28 DE BOGOTÁ





01



Cámara
de Comercio
de Bogotá

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE PALOQUEMAO

15 DE JULIO DE 2013 HORA 08:54:16

R038802862

PAGINA: 1 de 4

* * * * *

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

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

CERTIFICA:

NOMBRE : LABORATORIOS LA SANTE S A

N.I.T. : 800013834-4

DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA:

MATRICULA NO: 00463657 DEL 26 DE JULIO DE 1991

CERTIFICA:

RENOVACION DE LA MATRICULA : 21 DE MARZO DE 2013

ULTIMO AÑO RENOVADO: 2013

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

CERTIFICA:

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

MUNICIPIO : BOGOTA D.C.

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

DIRECCION COMERCIAL : CALLE 17A NO 32-34

MUNICIPIO : BOGOTA D.C.

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

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

REFORMAS:
ESCRITURAS-NO
1.683

1.841

555

1.235

693

FECHA	NOTARIA	INSCRIPCION
4-IV-1.990	3 CALI	26-VII-1.991 - 334162
7- V-1.991	9 CALI	26-VII-1.991 - 334163
18- V-1.992	28 BTA.	20-VIII-1.992 - 375338
6- X-1.994	28 STAFE BTA	20-X -1.994 - 467347
24-VI-1.996	28 STAFE BTA	12-VIII-1.996 - 549895

CERTIFICA:

REFORMAS:

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

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

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

~~REPRESENTACION LEGAL: LA SOCIEDAD TENDRA UN GERENTE, QUE PODRA~~
SER O NO MIEMBRO DE LA JUNTA DIRECTIVA: EL GERENTE TENDRA TRES
SUPLENTE: PRIMER SUPLENTE, SEGUNDO SUPLENTE Y TERCER SUPLENTE,
QUIENES LO REEMPLAZARAN EN SUS FALTAS ACCIDENTALES, TEMPORALES O
ABSOLUTAS.

CERTIFICA:

** NOMBRAMIENTOS **

QUE POR ACTA NO. 120 DE JUNTA DIRECTIVA DEL 20 DE AGOSTO DE 2009,
INSCRITA EL 27 DE AGOSTO DE 2009 BAJO EL NUMERO 01322421 DEL LIBRO IX,
FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
GERENTE	
BEVAN ROJAS CHARLES WINSTON	C.C. 000000014957110
PRIMER SUPLENTE DEL GERENTE	

MOISES MORA MARIA CAROLINA	C.C. 000000060376736
----------------------------	----------------------

QUE POR ACTA NO. 153 DE JUNTA DIRECTIVA DEL 24 DE JULIO DE 2012,
INSCRITA EL 16 DE AGOSTO DE 2012 BAJO EL NUMERO 01658911 DEL LIBRO IX,
FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
TERCER SUPLENTE DEL GERENTE	

OTERO BOTTO EDUARDO MIGUEL	C.C. 000001020741252
----------------------------	----------------------

QUE POR ACTA NO. 156 DE JUNTA DIRECTIVA DEL 30 DE OCTUBRE DE 2012,
INSCRITA EL 13 DE NOVIEMBRE DE 2012 BAJO EL NUMERO 01680538 DEL LIBRO
IX, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
SEGUNDO SUPLENTE DEL GERENTE	
DIAZ CALDERON YENNY	C.C. 000000066818233

CERTIFICA:

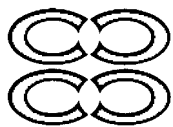
FACULTADES DEL REPRESENTANTE LEGAL: A)- EJECUTAR Y HACER CUMPLIR
LOS ACUERDOS Y DECISIONES DE LA ASAMBLEA GENERAL Y DE LA JUNTA
DIRECTIVA. B)- NOMBRAR Y REMOVER LIBREMENTE A LOS EMPLEADOS DE SU
DEPENDENCIA, ASI COMO A LOS DEMAS QUE LE CORRESPONDE NOMBRAR Y
REMOVER EN EJERCICIO DE LA DELEGACION DE FUNCIONES QUE PARA TALES
EFECTOS PUEDA HACERLE LA JUNTA DIRECTIVA. C)- CITAR A LA JUNTA
DIRECTIVA CUANDO LO CONSIDERE NECESARIO O CONVENIENTE, MANTENERLA
ADECUADA Y OPORTUNAMENTE INFORMADA SOBRE LA MARCHA DE LOS
NEGOCIOS SOCIALES; SOMETER A SU CONSIDERACION LOS BALANCES DE
PRUEBA Y LOS DEMAS ESTADOS FINANCIEROS DESTINADOS A LA
ADMINISTRACION Y SUMINISTRARLE LOS INFORMES QUE ELLA LE SOLICITE
EN RELACION CON LA SOCIEDAD Y CON SUS ACTIVIDADES. D)- PRESENTAR
A LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS EN SU REUNION ORDINARIA, EL
INFORME SOBRE LA FORMA COMO HAYA LLEVADO A CABO SU GESTION, Y
LAS MEDIDAS CUYA ADOPCION RECOMIENDA A LA ASAMBLEA. E)- LAS
DEMAS QUE LE CONFIEREN ESTOS ESTATUTOS O LA LEY. COMO
REPRESENTANTE LEGAL DE LA COMPAÑIA EN PROCESO Y FUERA DE PROCESO,
EL GERENTE TIENE FACULTADES PARA EJECUTAR Y CELEBRAR, SIN OTRAS
LIMITACIONES QUE LAS ESTABLECIDAS EN ESTOS ESTATUTOS O EN CUANTO
SE TRATE DE OPERACIONES QUE DEBAN SER PREVIAMENTE AUTORIZADAS
POR LA JUNTA DIRECTIVA O POR LA ASAMBLEA DE ACCIONISTAS,
TODOS LOS ACTOS O CONTRATOS COMPRENDIDOS DENTRO DEL OBJETO
SOCIAL O QUE TENGAN CARACTER SIMPLEMENTE PREPARATORIO,
ACCESORIO O COMPLEMENTARIO PARA REALIZACION DE LOS FINES QUE
PERSIGUE LA SOCIEDAD, Y LOS QUE SE RELACIONEN DIRECTAMENTE
CON LA EXISTENCIA Y EL FUNCIONAMIENTO DE LA MISMA. EL GERENTE
QUEDA INVESTIDO DE PODERES ESPECIALES PARA TRANSIGIR, ARBITRAR
Y COMPROMETER LOS NEGOCIOS SOCIALES; PROMOVER O COADYUVAR



01



* 1 3 1 0 8 7 3 6 1 *



**Cámara
de Comercio
de Bogotá**

CÁMARA DE COMERCIO DE BOGOTÁ

SEDE PALOQUEMAO

15 DE JULIO DE 2013

HORA 08:54:16

R038802862

PAGINA: 3 de 4

* * * * *

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

CERTIFICA:

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

~~OBLIGACIONES Y DERECHOS DE SU REPRESENTADA.~~ (1) ~~GARANTIAS:~~ PARA QUE ASEGURE LAS OBLIGACIONES DEL PODERDANTE, O LAS QUE CONTRAIGAN EN NOMBRE DE ESTE, CON HIPOTECA, PRENDA, O CUALQUIER GARANTIA PERSONAL. (2) REMATES. PARA QUE POR CUENTA DE LOS CREDITOS RECONOCIDOS O QUE SE RECONOZCAN A FAVOR DEL PODERDANTE ADMITA A LOS DEUDORES, EN PAGO, BIENES DISTINTOS DE LOS QUE ESTEN OBLIGADOS A DAR Y PARA QUE REMATE TALES BIENES. (3) PAGOS. PARA QUE PAGUE A LOS ACREEDORES DEL PODERDANTE Y HAGA CON ELLOS LAS TRANSACCIONES QUE CONSIDERE CONVENIENTES. (4) COBROS. PARA QUE JUDICIAL O EXTRAJUDICIALMENTE COBRE Y PERCIBA EL VALOR DE LOS CREDITOS QUE SE ADEUDEN AL PODERDANTE, EXPIDA LOS RECIBOS Y HAGA LAS CANCELACIONES CORRESPONDIENTES. (5) CUENTAS. PARA QUE EXIJA CUENTAS, LAS APRUEBE O COMPRUEBE, Y PERCIBA O PAGUE EL SALDO RESPECTIVO Y EXTIENDA EL FINIQUITO DEL CASO. (6) REPRESENTACION. PARA QUE REPRESENTA AL PODERDANTE ANTE CUALQUIER CORPORACION, ENTIDAD, FUNCIONARIO O EMPLEADO DE LA RAMA EJECUTIVA Y SUS ORGANISMOS VINCULADOS O ADSCRITOS; DE LA RAMA JUDICIAL; Y DE LA RAMA LEGISLATIVA, DEL PODER PUBLICA, EN CUALQUIER PETICION, ACTUACION, DILIGENCIA O PROCESO, SEA COMO DEMANDANTE, SEA COMO DEMANDADO O COMO COADYUVANTE DE CUALQUIERA DE LAS PARTES, PARA INICIAR O SEGUIR HASTA SU TERMINACION, LOS PROCESOS, ACTOS, DILIGENCIAS Y ACTUACIONES RESPECTIVAS. EN VIRTUD DE ESTA FACULTAD PODRA PRESENTAR A NOMBRE DEL PODERDANTE OFERTAS ANTE CUALQUIER ENTIDAD PRIVADA O PUBLICA PARA SUSCRIBIR CONTRATOS DE VENTA, SUMINISTRO O CUALQUIER OTRO QUE SE RELACIONE CON SU OBJETO SOCIAL. (7) TRIBUNAL DE ARBITRAMIENTO. PARA QUE SOMETA A LA DECISION DE ARBITROS CONFORME A LA SECCION QUINTA DEL TITULO XXXIII DEL C.P. C. O NORMAS VIGENTES SOBRE LA MATERIA LAS CONTROVERSIAS SUSCEPTIBLES DE TRANSACCION RELATIVAS A LOS DERECHOS Y OBLIGACIONES DEL PODERDANTE, Y PARA QUE LO REPRESENTA DONDE SEA NECESARIO EN EL PROCESO O PROCESOS ARBITRALES. (8) DESISTIMIENTO. PARA QUE DESISTA DE LOS PROCESOS, RECLAMACIONES O CUESTIONES EN QUE INTERVENGAN A NOMBRE DEL PODERDANTE, DE LOS RECURSOS QUE EN ELLOS INTERPONGAN Y DE LOS INCIDENTES QUE PROMUEVA. (9) TRANSIGIR. PARA QUE TRANSIGA PLEITOS Y DIFERENCIAS QUE OCURRAN RESPECTO DE LOS DERECHOS Y OBLIGACIONES DEL PODERDANTE. (10) SUSTITUCION Y RENOVACION. PARA QUE SUSTITUYAN TOTAL O PARCIALMENTE EL PRESENTE PODER Y REVOQUE SUSTITUCIONES. (11) OTORGAMIENTO DE PODERES A ABOGADOS. PARA QUE OTORQUE PODERES A ABOGADOS, CON LAS MISMAS FACULTADES A EL OTORGADAS A FIN QUE REPRESENTEN LA PODERDANTE ANTE CUALQUIER CORPORACION, ENTIDAD, FUNCIONARIO O EMPLEADO DE LA RAMA EJECUTIVA Y SUS ORGANISMOS VINCULADOS O ADSCRITOS; DE LA RAMA JUDICIAL; Y DE LA RAMA LEGISLATIVA, DEL PODER PUBLICO, EN CUALQUIER PETICION, ACTUACION DILIGENCIA O PROCESO, SEA COMO DEMANDANTE, SEA COMO DEMANDADO O COMO COADYUVANTE DE CUALQUIERA DE LAS PARTES, PARA INICIAR O SEGUIR HASTA SU TERMINACION, LOS PROCESOS, ACTOS, DILIGENCIAS Y ACTUACIONES RESPECTIVAS EN EJERCICIO DE ESTA FACULTAD PODRA PACTAR LOS HONORARIOS QUE SE CAUSEN. (12) GENERAL. PARA QUE AUMA LA PERSONERIA DEL PODERDANTE CUANDO LO ESTIME CONVENIENTE Y NECESARIO, DE TAL MODO QUE EN NINGUN CASO QUEDE SIN REPRESENTACION EN SUS NEGOCIOS.

CERTIFICA : _

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 3264 DEL 12 DE NOVIEMBRE DE 2004 DE LA NOTARIA 28 DE BOGOTA D.C., INSCRITA EL 03 DE DICIEMBRE DE 2004 BAJO EL NO. 9341 DEL LIBRO V, ERICH JOSE DONADO RUIZ,



01

* 1 3 1 0 8 7 3 6 2 *



CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE PALOQUEMAO

15 DE JULIO DE 2013

HORA 08:54:16

R038802862

PAGINA: 4 de 4

* * * * *

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

CERTIFICA:

** REVISOR FISCAL **

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

NOMBRE
REVISOR FISCAL PRINCIPAL
GALINDO ARIAS HUGO

IDENTIFICACION
C.C. 000000019101830

REVISOR FISCAL SUPLENTE

CASTRO ROJAS MELBA ELISA

C.C. 000000052267987

CERTIFICA:

QUE POR DOCUMENTO PRIVADO DEL 19 DE JULIO DE 1999, INSCRITO EL 21 DE JULIO DE 1999 BAJO EL NUMERO 00688799 DEL LIBRO IX, SE COMUNICO QUE SE HA CONFIGURADO UNA SITUACION DE CONTROL POR PARTE DE LA SOCIEDAD MATRIZ: LABORATORIOS LA SANTE S A, RESPECTO DE LAS SIGUIENTES SOCIEDADES SUBORDINADAS:

- GALEANO QUIMICA C A

DOMICILIO: (FUERA DEL PAIS)

CERTIFICA:

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

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

* * *
* * *

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

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

EL SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO,

** CERTIFICADO SIN COSTO PARA AFILIADO **

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



Scientific Committee on Consumer Safety

SCCS

**OPINION ON
DIETHYLENE GLYCOL MONOETHYL ETHER
(DEGEE)**

The SCCS adopted this opinion at its 18th plenary meeting
of 26 February 2013

17

About the Scientific Committees

Three independent non-food Scientific Committees provide the Commission with the scientific advice it needs when preparing policy and proposals relating to consumer safety, public health and the environment. The Committees also draw the Commission's attention to the new or emerging problems which may pose an actual or potential threat.

They are: the Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS), the Scientific Committee on Health and Environmental Risks (SCHER) and the Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR) and are made up of external experts.

In addition, the Commission relies upon the work of the European Food Safety Authority (EFSA), the European Medicines Agency (EMA), the European Centre for Disease prevention and Control (ECDC) and the European Chemicals Agency (ECHA).

SCCS

The Committee shall provide opinions on questions concerning all types of health and safety risks (notably chemical, biological, mechanical and other physical risks) of non-food consumer products (for example: cosmetic products and their ingredients, toys, textiles, clothing, personal care and household products such as detergents, etc.) and services (for example: tattooing, artificial sun tanning, etc.).

Scientific Committee members

Ulrike Bernauer, Qasim Chaudhry, Gisela Degen, Elsa Nielsen, Thomas Platzek, Suresh Chandra Rastogi, Christophe Rousselle, Jan van Benthem, Pieter Coenraads, Maria Dusinska, David Gawkrödger, Werner Lilienblum, Andreas Luch, Manfred Metzler, Nancy Monteiro-Rivière.

Contact

European Commission

Health & Consumers

Directorate C: Public Health

Unit C2 – Health Information (Scientific Committees' Secretariat)

Office: HTC 03/073 L-2920 Luxembourg

SANCO-C2-SCCS@ec.europa.eu

© European Union, 2013

ISSN 1831-

ISBN 978-92-79-

Doi:10.2773/

ND-

The opinions of the Scientific Committees present the views of the independent scientists who are members of the committees. They do not necessarily reflect the views of the European Commission. The opinions are published by the European Commission in their original language only.

http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/index_en.htm

1. BACKGROUND

Diethylene glycol monoethyl ether (DEGEE) was evaluated by the SCCP in 2006 (SCCP/1044/06) and in 2008 (SCCP/1200/08).

The SCCS adopted the third opinion (SCCS/1316/10) on Diethylene glycol monoethyl ether (DEGEE) at its 8th plenary meeting of 21 September 2011 with the following conclusion:

The SCCP previously concluded in its opinion of 16.12.08 (SCCP/1200/08) that the use of diethylene glycol monoethyl ether (DEGEE) as a solvent in an on-head concentration of up to 7.0% in oxidative hair dye formulations and in an on-head concentration of up to 5.0% in non-oxidative hair dye formulations in addition to the use of DEGEE at concentrations up to 1.5% in all cosmetic products, except products for oral hygiene and eye products, does not pose a risk to the health of the consumer, provided that the level of ethylene glycol in DEGEE used is < 0.2%.

Based on the new information submitted, SCCS is of the opinion that:

1. *the use of DEGEE as a solvent in cosmetic products in a concentration up to 10% in rinse-off products does not pose a risk to the health of the consumer.*
2. *the use of DEGEE as a solvent in cosmetic products in a concentration up to 5.5% in leave-on products does pose a risk to the health of the consumer.*
3. *an additional use of the substance DEGEE as solvent in an on-head concentration up to 7.0% in oxidative hair dye formulations and in an on-head concentration up to 5.0% in non-oxidative hair dye formulations does not pose a risk to the health of the consumer.*
4. *the additional use of DEGEE at concentrations up to 1.5% in all cosmetic products does not pose a risk to the health of the consumer.*
5. *DEGEE must not be used in products for oral hygiene and the eyes. The level of ethylene glycol in DEGEE used should be less than 0.2%*

The opinion relates to the dermal application of cosmetic products only and does not include any other cosmetic exposure, such as exposure from possible aerosol/spray products. Aggregate exposure to diethylene glycol monoethyl ether (DEGEE) from non-cosmetic sources has not been considered.

In January 2012, industry requested to increase the maximum use concentration in all cosmetics products from 1.5% to 2.6%.

Moreover, the International Fragrance Association (IFRA) reported the use of DEGEE as solvent, commonly used in the Fragrance Industry to prepare fragrance compounds. Based on the available use information, an estimation of the inhalation exposure to DEGEE was submitted to support a risk assessment of its use in spray products.

2. TERMS OF REFERENCE

1. *On the basis of available information, the SCCS is asked to assess whether a maximum concentration of 2.6% of DEGEE can be considered safe, also taking into account the other uses previously assessed (10% in rinse-off products, 7.0% in oxidative and 5.0% in non-oxidative hair dye formulations).*
2. *Taking into account the provided exposure data, the SCCS is asked to assess the safety of DEGEE when used in spray products in a concentration up to 2.6%.*
3. *Does the SCCS have any further scientific concerns with regard to the use of DEGEE?*

3. OPINION

The present opinion contains the information provided for the previous opinions on DEGEE adopted by SCCP on 19 December 2006 (SCCP/1044/06), 16 December 2008 (SCCP/1200/08) and by the SCCS on 21 September 2010 (SCCS/1316/10) with additional data from a recent submission. New references in opinion n° SCCS/1316/10 are referred to as N Ref.: xx, and are listed separately. Additional references from the present opinion are likewise listed separately as NN Ref.: xx.

3.1. Chemical and Physical Specifications

3.1.1. Chemical identity

3.1.1.1. Primary name and/or INCI name

IUPAC name: 2-(2-Ethoxyethoxy)ethanol
INCI name: Ethoxydiglycol

3.1.1.2. Chemical names

Diethylene glycol monoethyl ether, 3,6-Dioxa-1-octanol, Diethylene glycol ethyl ether, Diglycol monoethyl ether, Ethanol, 2,2'-oxybis-, monoethyl ether, Ethyl carbitol, Ethyl diethylene glycol, Ethyl digol

3.1.1.3. Trade names and abbreviations

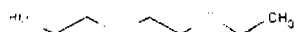
Carbitol, Carbitol solvent, Dioxitol, Dowanol 17, Dowanol DE, Ektasolve DE, Solvolvol, Transcutol CG, Transcutol P, Transcutol HP

DEGEE

3.1.1.4. CAS / EC number

CAS: 111-90-0
EC: 203-919-7

3.1.1.5. Structural formula



3.1.1.6. Empirical formula

Formula: C₆H₁₄O₃

3.1.2. Physical form

Colourless liquid with a mild, pleasant odour; hygroscopic

3.1.3. Molecular weight

Molecular weight: 134.2 g/mol

In its previous opinions (SCCP/1044/06, SCCP/1200/08, SCCS/1316/10), the SCCP positively evaluated the use of DEGEE in all cosmetic products up to 1.5% in addition to 10% in rinse-off products, and 7.0% in oxidative and 5% in non-oxidative hair dye formulations, based on the data available at the time. According to the recent application to the Commission, the applicant requested to increase the maximal concentration of DEGEE in cosmetic products including spray products up to 2.6% based on new information provided.

Cosmetic Europe point out that one third of the hydroalcoholic products would contain at least traces of DEGEE. DEGEE can be intentionally added to the fragrance compounds in order to improve diffusion properties of perfumes.

3.3. Toxicological Evaluation

3.3.1. Acute toxicity

3.3.1.1. Acute oral toxicity

The acute toxicity after oral administration of DEGEE has been determined in several experiments. The results are summarized in Table 3.1.

Table 3.1: Acute toxicity after oral administration of DEGEE

Species	LD50 (mg/kg bw)	Reference
Mouse	7410	1
Mouse	6580	2
Rat	7410	1
Rat	5400-5500	3
Rat	6000	4
Rat	6310	5
Rat	8690	6
Rat	5540	2
Rat	>5000	7
Guinea pig	3900	1
Rabbit	3600	8

Dogs

Date of report: June 2007
Guideline/method: /
Species/strain: Dog/Beagle
Group size: 1 female
Test substance: Transcutol® HP (purity: >99.9%)
Batch: 450449013
Dose levels: 500, 1000, 1500, 2000 mg/kg bw
Dose volume: 5 ml/kg bw (500, 1000, 1500 mg/kg bw), 10 ml/kg bw (2000 mg/kg bw)
Vehicle: Deionized water
Route: Oral (gavage)
Exposure period: Single applications on days 0, 3, 6, 9 with increasing amounts of DEGEE
GLP: Yes
Study period: 10.10.06 – 07.06.07

Transcutol® HP was examined for its acute toxicity or tolerability in one female Beagle dog. The test substance was dissolved in deionized water and administered as a single dose

orally by gavage on study days 0, 3, 6, and 9 followed by a 2-day non-dosing period before the next dose administration. Dose levels were 500, 1000, 1500 and 2000 mg/kg bw. The animal was observed twice daily for mortality and morbidity. Clinical examinations were performed daily. Detailed physical examinations were performed on the days of dosing and 2 days following the final dose administration. Body weight was recorded on the days of dosing (prior to dose administration) and 2 days following the last dose. Food consumption was recorded daily, beginning at least 1 week prior to randomization. This animal was transferred to the stock colony at the end of the study.

The authors reported that there were no test substance-related clinical findings or effects on body weight or food consumption during the escalating-dose phase of the study, where dose levels of 500, 1000, 1500 and 2000 mg/kg bw were administered. They concluded that the oral (gavage) administration of Transcutol® HP to one female Beagle dog did not result in any test substance-related effects following single oral doses of 500, 1000, 1500 and 2000 mg/kg bw.

N Ref.: 35

Comment

It is noted that the study did only involve 1 dog. The experiment was terminated after 11 days.

Human

In an isolated case report, an alcoholic male (aged 44) drank approximately 300 ml of a liquid containing 47% DEGEE (about 2000 mg/kg). Severe symptoms of central nervous and respiratory injury (dyspnoea) thirst and acidosis occurred. The urine contained albumin. The subject recovered following symptomatic treatment.

Ref.: 9

3.3.1.2. Acute dermal toxicity

The acute toxicity after dermal administration of DEGEE has been determined in several experiments. The results are summarized in Table 3.2.

Table 3.2: Acute toxicity after dermal administration of DEGEE

Species	LD50 (mg/kg bw)	Reference
Mouse	6000	10
Rat	6000	10
Rabbit	8300	10
Rabbit	4200	11
Guinea pig	3200	11

The Hazard Substances Data Bank (HSDB) cites:
"... cosmetic preparations containing more than 5% Carbitol should not be used even for application to small areas of body ...use ... for this purpose may constitute an unexpected hazard, especially if applied to broken skin or in persons with renal disorders".

Ref.: 9

3.3.1.3. Acute inhalation toxicity

LC₅₀ rats = 5240 mg/m³

Ref.: 12

General comment on acute toxicity
DEGEE has low acute toxicity by oral, dermal, and inhalation routes.

In the MOS calculation for the use of 2.6% DEGEE in all products, SCCS will use (45.6 + 4.8) 50.4%. This value has been taken from the second experiment. In the first experiment the value was (43.2 + 4.3) 47.5%. It is noted that these experiments were performed with 2% DEGEE and the recovery was only 44 – 46%. An absorption of 55.9% was reported with occlusion (85% recovery).

For the use of 10% DEGEE in rinse-off product, SCCS will use (17.5 + 3.9) 21.4% (See comment I).

In the MOS calculation for the hair dyes, SCCS will in the case of oxidative hair dyes use (34.2 + 2 x 15.0) 64.2 µg/cm² and for the non-oxidative hair colorant formulation (9.9 + 2 x 3.8) 17.5 µg/cm². The addition of 2SD has been made due to the large difference found with the hair dye formulations compared to the other absorption studies. No explanation is available to account for the large difference (See also *General comment on dermal absorption studies*).

Table 3.9: Summary of dermal absorption studies with DEGEE

Formulation	Incubation time	Concentration		Dermal absorption		Recovery %
		%	µg/cm²	µg/cm²	%	
Shampoo (rinse-off) (20) Table 3.3	30 min	5	279	60.5 ± 22.3	21.6 ± 10.6	91
		10	530	92.9 ± 20.8	17.5 ± 3.9	91
Hydro-alcoholic gel (leave-on) (21) Table 3.4	24 h	15	831	425 ± 85	51.0 ± 9.1	52
		15	859	385 ± 46	44.9 ± 4.8	46
Repeated under occlusion (21) Text	24 h	15	Ca 890	459	51.5	92
Emulsified formulations (leave-on) First exp. (22) Table 3.5	24 h	2	Ca 100	43.7 ± 7.0	43.2 ± 4.3	44
		5	Ca 285	140 ± 28	56.1 ± 12.5	57
		10	Ca 570	267 ± 43	50.4 ± 7.3	51
Second exp. (22) Table 3.6	24 h	2	Ca 100	52.7 ± 7.0	45.6 ± 4.8	46
		5	Ca 285	128 ± 22	44.4 ± 5.1	45
		10	Ca 570	294 ± 32	51.6 ± 3.3	52
Repeated under occlusion (22) Text	24 h	2	Ca 100	59.5	55.9	85
		5	Ca 285	167	63.8	92
		10	Ca 570	319	56.4	93
Hair dye, oxidative formulations (49) Table 3.7	30 min	2	400	8.4 ± 3.4	2.1 ± 0.8	100
		3.5	700	13.8 ± 5.9	2.0 ± 0.8	100
		7	1400	34.2 ± 15.0	2.4 ± 1.1	100
Hair dye, non-oxidative formulations (49) Table 3.8	30 min	1	200	3.7 ± 2.2	1.8 ± 1.1	100
		3	600	8.3 ± 2.3	1.4 ± 0.4	100
		5	1000	9.9 ± 3.8	0.9 ± 0.4	100

3.3.5. Repeated dose toxicity

No inhalation study was performed by the applicant, but there exists information on study results, which were partly peer reviewed and included in the OECD SIDS documents.

3.3.5.1. Repeated Dose (28 days) oral/dermal/inhalation toxicity

Oral

Dogs

Guideline: /
Species/strain: Dog/Beagle
Group size: 2 females per group

Test substance: Transcutol HP
Batch: 450449013 (purity: > 99.9%)
Dose levels: 0, 500, 1000, 2000 mg/kg bw
Dose volume: 10 ml/kg bw
Vehicle: Deionized water
Route: Oral (gavage)
Exposure period: 7 days
Exposure frequency: Daily
Recovery period: None
GLP: Yes
Date: June 2007

Transcutol HP was examined in a 7-day oral (gavage) toxicity range-finding study in female Beagle dogs to characterize the tolerability and to aid the selection for the following subchronic toxicity study. The test substance dissolved in deionized water was administered orally by gavage once daily for 7 consecutive days at dose levels of 500, 1000 and 2000 mg/kg bw, while the concurrent control group received the vehicle (deionized water). Each group consisted of 2 females.

The animals were observed twice daily for mortality and morbidity. Clinical examinations were performed daily. Detailed physical examinations were performed approximately weekly. Individual body weights were recorded on study day 0 and at the time of the scheduled necropsy. Food consumption was recorded daily, beginning at least 1 week prior to randomization. Clinical pathology evaluations were performed prior to the initiation of dose administration and on study day 7. Complete necropsies were performed on all animals, and selected organs were weighed at the scheduled necropsy and selected tissues were examined microscopically from all animals.

There was no premature mortality, no treatment-related clinical finding or effect on haematology parameters or organ weight, as well as no substance-induced macroscopic or microscopic finding. Although a slight body weight loss (<3% compared to study day 0) was noted at 2000 mg/kg bw from study day 0 to 6, which correlated to slightly lower individual food consumption, these findings were not conclusively test substance-related or considered adverse due to the small magnitude of change. Slightly impaired clinical pathology parameter occurred in form of lower serum potassium, higher urine sodium, potassium and chloride excretions and higher urine volume in the 2000 mg/kg bw group females on study day 7 but due to low animal number could not be clearly associated to the treatment regimen.

The authors concluded that the maximum tolerated dose (MTD) of Transcutol HP administered orally to female Beagle dogs for 7 consecutive days was not achieved as all dosage levels appeared to be well tolerated. Dosage levels of 400, 1000 and 2000 mg/kg bw/day were selected for the 13-week dog study.

N Ref.: 35

Cats

Kidney damage (2 mid doses) and treatment-related mortality (highest dose) were reported in cats treated orally with DEGEE (300, 500, 1000, 4900 mg/kg bw/day) for up to 52 days.

Ref.: 23

Rats

Rats receiving DEGEE in drinking water for 30 days showed reductions in food intake, growth and unspecified micro-pathological changes at all dose levels above approximately 490 mg/kg bw/day.

Ref.: 24

Ref.: 26

Comment

A NOAEL of 90 mg/m³ was found for local effects and 1100 mg/m³ DEGEE for systemic toxicity. SCCS note that the DEGEE used contained 1% ethylene glycol.

Mice, rats, guinea pigs, rabbits, and cats

Daily exposure of mice, rats, guinea pigs, rabbits, and cats to an atmosphere saturated with DEGEE for 12 days was reported not to cause adverse effect.

Ref.: 27

3.3.5.2. Sub-chronic (90 days) toxicity (oral, dermal)

OralDogs

Guideline/method:	Subchronic oral toxicity study according to pharmaceutical guideline (FDA) exceeding the methodology of the OECD 408 testing guideline
Species/strain:	Dog/Beagle
Group size:	6 males and 6 females in the control and high dose groups, 4 males and 4 females in the low and mid dose groups
Test substance:	Transcutol HP
Batch:	450449013(purity: > 99.9%)
Dose levels:	0, 400, 1000, 2000/1500 mg/kg bw
Vehicle:	Deionized water
Application volume:	5 ml/kg bw
Route:	Oral (gavage)
Exposure period:	13 weeks
Exposure frequency:	Daily
Recovery period:	None
GLP:	Yes
Date:	23.01.07 – 26.07.07

The subchronic toxicity of Transcutol HP with special emphasis on possible renal effects was examined in a 13-week oral toxicity study in male and female Beagle dogs. The selected animals were approximately 5 to 6 months old at the initiation of dose administration; body weights ranged from 6.3 kg to 9.1 kg for the males and 5.3 kg to 7.9 kg for the females. In addition, the toxicokinetic profile of the parent compounds (i.e. diethylene glycol monoethyl ether (DEGEE) and the metabolite (ethoxyethoxyacetic acid (EEAA)) was investigated. The test substance dissolved in deionized water was administered to groups of male and female Beagle dogs orally by gavage once daily for 13 consecutive weeks. The initial dosage levels were 400, 1000 and 2000 mg/kg bw and a concurrent control group received the vehicle. The dosing volume was 5 ml/kg bw for all groups.

The animals were observed twice daily for mortality and morbidity. Clinical examinations were performed daily, and detailed physical examinations were performed weekly. Individual body weights were recorded weekly. Food consumption was recorded daily and reported weekly. Clinical pathology evaluations were performed and renal function parameters were calculated prior to the initiation of dose administration (study week -1) and during study week 13. Blood samples for toxicokinetic evaluation (DEGEE and EEAA) were collected from all animals at 30 minutes, 1, 2, 4, 8 and 24 hours after dose administration on study days 0 and 86. Additionally, urine samples for toxicokinetic evaluation (DEGEE and EEAA) were collected from all animals for approximately 24 hours on study days 0 and 86. Ophthalmic examinations were performed during study weeks -1 and

12. Electrocardiograms and heart rate were recorded during study weeks -2 and 12. Complete necropsies were performed on all animals, and selected organs were weighed at the scheduled necropsy. Selected tissues were examined microscopically from all animals.

Results

Two males in the 2000 mg/kg bw group had to be euthanized in extremis on study day 7 and one female of this group on study day 15. Prior to cessation of dosing and/or on the day of euthanasia, these 3 animals were noted with severe clinical observations including a marked decrease in food consumption, as well as pronounced body weight losses from initiation to the end of dose administration. The most probable cause of morbidity, based on histologic findings, was moderate to severe renal tubular degeneration. Due to the early deaths of 2 males and 1 female, the high dose was lowered to 1500 mg/kg bw from study day 21 for the remaining males and study day 20 for remaining females. All other animals survived to the scheduled necropsy.

Body weight effects were noted for females in the 1000 mg/kg/day group and the 2000/1500 mg/kg/day group. Following reduction of high dose to 1500 mg/kg/day weekly body weight changes and cumulative body weight gains in the 2000/1500 mg/kg/day group females continued to be slightly lower than the control group for the duration of the study, which resulted in a 13.3% lower final body weight at study week 13 compared to the control group. In addition, slightly lower weekly body weight gains and cumulative body changes were noted in the 1000 mg/kg/day female group over the course of the study when compared to the control group, resulting in a 10.0% lower final body weight from the control group. Body weights in the 400 mg/kg/day groups, 1000 mg/kg/day group males and 2000/1500 mg/kg/day group males were similar to the control group values throughout the study.

Slight differences from controls in isolated clinical pathology parameters (hematology [MCV and MCH], serum chemistry [alkaline phosphatase, albumin, A/G ratio, chloride, bicarbonate] and urine chemistry [specific gravity, osmolality, pH and electrolyte balance]) were observed in all groups at study week 13. These differences from controls were relatively small and were considered to represent residual effects of a regenerative response in the case of the red blood indices or compensatory/adaptive mechanisms in the case of slightly elevated alkaline phosphatase and/or urine differences in urine parameters to eliminate the test substance. The animals euthanized in extremis revealed gross pathologically enlarged and discoloured kidneys and dark red areas in gastro-intestinal tract of both sexes with microscopic correlates of renal tubular degeneration in the kidney; ulceration or erosion in the oesophagus, stomach and duodenum and haemorrhage and muscle degeneration in the ileum. The liver weights were increased in the 1000 mg/kg bw group females and the 2000/1500 mg/kg bw animals of both sexes at the scheduled necropsy. However, there were no histological changes which correlated to the increase in liver weights. Therefore, the liver weight increases can be considered as an adaptive response related to the metabolism of the test article and not as an adverse effect. There were no treatment-related microscopic findings in any organ of any group for the animals surviving to the scheduled necropsy, and the histological alterations in the unscheduled death animals at 2000 mg/kg bw were considered reversible, since there was no histological evidence of injury in the animals continued to be dosed at 1500 mg/kg bw.

All animals receiving oral doses of Transcutol HP were systemically exposed to DEGEE and EEAA. The systemic exposure (AUC and C_{max}) to DEGEE and EEAA in male and female dogs generally increased with increasing dosage. Exposure to DEGEE increased more than proportionally to the increase in Transcutol HP dosage in terms of AUC, while it increased proportionally in terms of C_{max} regardless of evaluation day or gender. Exposure to EEAA appeared to increase less than proportionally to the increase in Transcutol HP dosage in terms of C_{max}, but proportionally in terms of AUC. For male and female dogs, systemic exposure to DEGEE and EEAA typically increased from Day 0 to Day 86 at 400 and 1000 mg/kg/day, and decreased from Day 0 to Day 86 at 2000/1500 mg/kg/day. The ratios of

observed in almost of the tissues 168 hours post dose. The absolute bioavailability of the radioactivity is very high (79 – 95 %). The tissue distribution of the radioactivity was characterized by high concentrations observed in pituitary, thyroid, adrenals and bone marrow with regards to the concentrations observed in blood / plasma (100 to 1000 times less) at the same sampling time. The radioactivity measured in tissues was significantly decreased at 48 hours. No biologically relevant differences were observed within both strains of rats. In studies on the metabolic fate and excretion of DEGEE it could be shown that after a single oral administration, 90% of the administered radioactivity was excreted in the urine within the first 24 hours and ^{14}C -DEGEE was intensively metabolised, as only 3% of the urinary excreted radioactivity correspond to unchanged compound. The two major urinary metabolites were identified as ethoxyethoxyacetic acid and diethylene glycol, which represented 83% and 5.4% of the excreted urinary radioactivity, respectively. In plasma, only ethoxyethoxyacetic acid and unchanged ^{14}C -DEGEE were detected, which was consistent with urinary results.

There is no evidence as to the extent of hydrolysis of the ether among species and hence it is not clear what animal would be the best model for man.

4. CONCLUSION

Based on the information submitted, SCCS is of the opinion that:

1. The use of DEGEE at a maximum concentration of 2.6% in cosmetic products taking into account the other uses previously assessed (10% in rinse-off products, 7.0% in oxidative and 5% in non-oxidative hair dye formulation) does not pose a risk to the health of the consumer.
2. the use of DEGEE in the following spray products, fine fragrances, hair sprays, and antiperspirants and deodorants in a concentration up to 2.6% does not pose a risk to the health of the consumer.
- 3a. Since the systemic daily dose with the current levels and uses of DEGEE considered to be safe for the consumers, is higher than that permitted in previous Opinions, SCCS is of the opinion that the level of ethylene glycol impurity in DEGEE should be decreased from <0.2% to $\leq 0.1\%$ (DEGEE conforming to this specification are commercially available) in order to avoid consumer exposure to higher dose of this toxic impurity.
- 3b. The use of DEGEE in products for oral hygiene and the eyes has not been evaluated.

Aggregate exposure to diethyleneglycol monoethyl ether (DEGEE) from non-cosmetic sources has not been considered.

5. MINORITY OPINION

Not applicable

 WILEY

A COMPREHENSIVE GUIDE TO THE HAZARDOUS PROPERTIES OF CHEMICAL SUBSTANCES

Third Edition

PRADYOT PATNAIK

Fire and Explosion Hazard

Noncombustible liquid; flash point (open cup) 93 C (200 F); very low reactivity.

Disposal/Destruction

DGME is mixed with a combustible solvent and burned in a chemical incinerator.

Analysis

DGME is analyzed by GC-FID using a column containing 10% SP-1000 on Chromosorb W-HP. Alternatively, it may be analyzed by HPLC techniques.

20.8 DIETHYLENE GLYCOL MONOETHYL ETHER

Formula $C_6H_{14}O_3$; MW 134.17; CAS [111-90-1]

Structure: $HO-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_3$

Synonyms: 2-(2-ethoxyethoxy)ethanol; carbitol; Carbitol Cellosolve; ethoxydiglycol

Uses and Exposure Risk

Diethylene glycol monoethyl ether (DGEE) is used as a solvent for cellulose esters, lacquers, varnishes, enamels, and wood stains.

Physical Properties

Colorless liquid; hygroscopic; bp 196 C (348 F); density 1.027; miscible with water and most organic solvents.

Health Hazard

DGEE exhibited low to moderate oral and dermal toxicity in test animals. When fed to male mice at dietary levels of 5.4 mg/kg for 90 days, DGEE produced renal damage (Gaunt et al. 1968). The other symptoms noted in rats and mice were decreased food

intake and growth, lowering of hemoglobin levels, increased relative kidney weight, and enlarged liver cells.

LD₅₀ value, oral (rats): 5500 mg/kg

DGEE is a mild irritant to the skin and eyes. It showed very weak mutagenic activity in *Salmonella typhimurium* and *Saccharomyces cerevisiae* (Berte et al. 1986).

Fire and Explosion Hazard

Noncombustible liquid; flash point (tag open cup) 96 C (207 F). The reactivity of this compound is very low.

Disposal/Destruction

DGEE is mixed with a combustible solvent and burned in a chemical incinerator equipped with an afterburner and scrubber.

Analysis

GC-FID, GC/MS, and HPLC are suitable instrumental techniques to analyze this compound.

20.9 DIETHYLENE GLYCOL MONOBUTYL ETHER

Formula $C_8H_{18}O_3$; MW 166.22; CAS [112-34-5]

Structure: $HO-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$

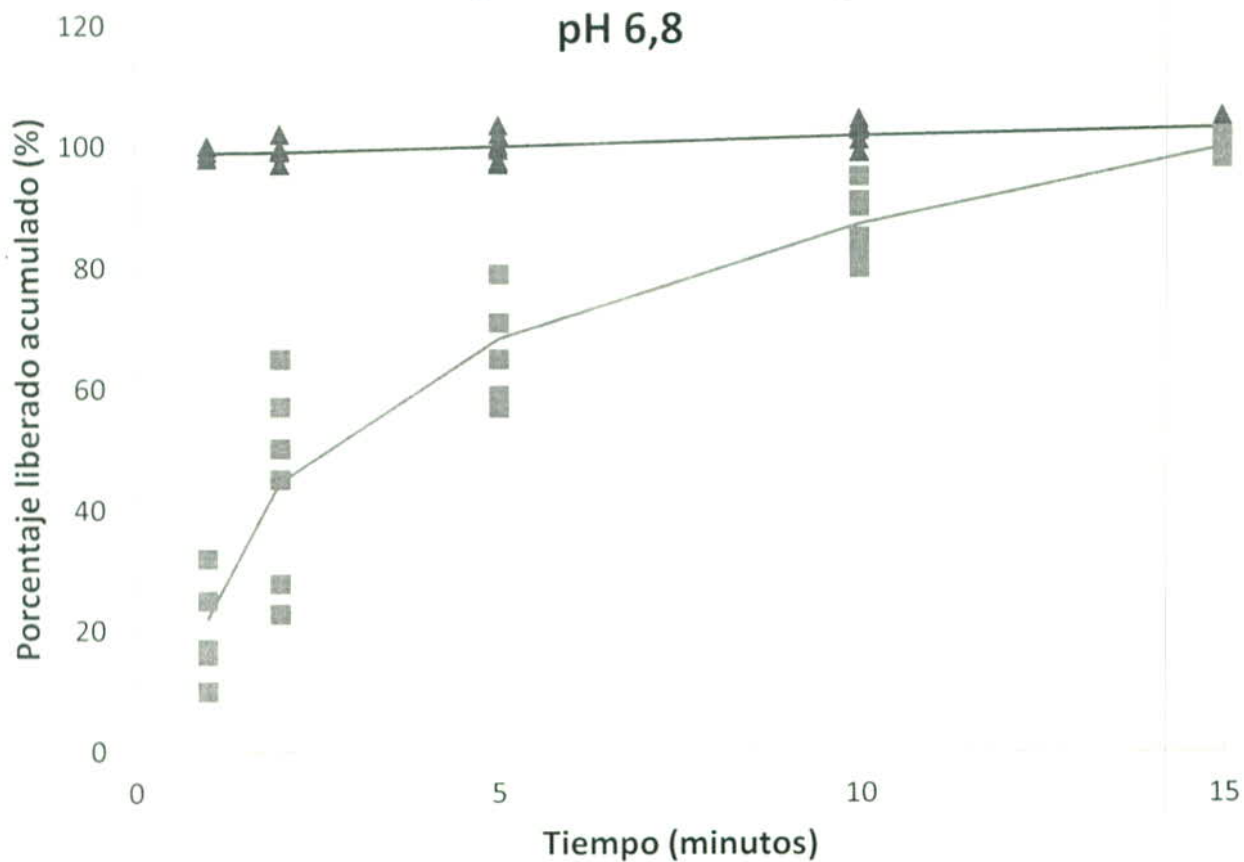
Synonyms: 2-(2-butoxyethoxy)ethanol; butoxydiglycol; butoxydiethylene glycol; butyl carbitol

Uses and Exposure Risk

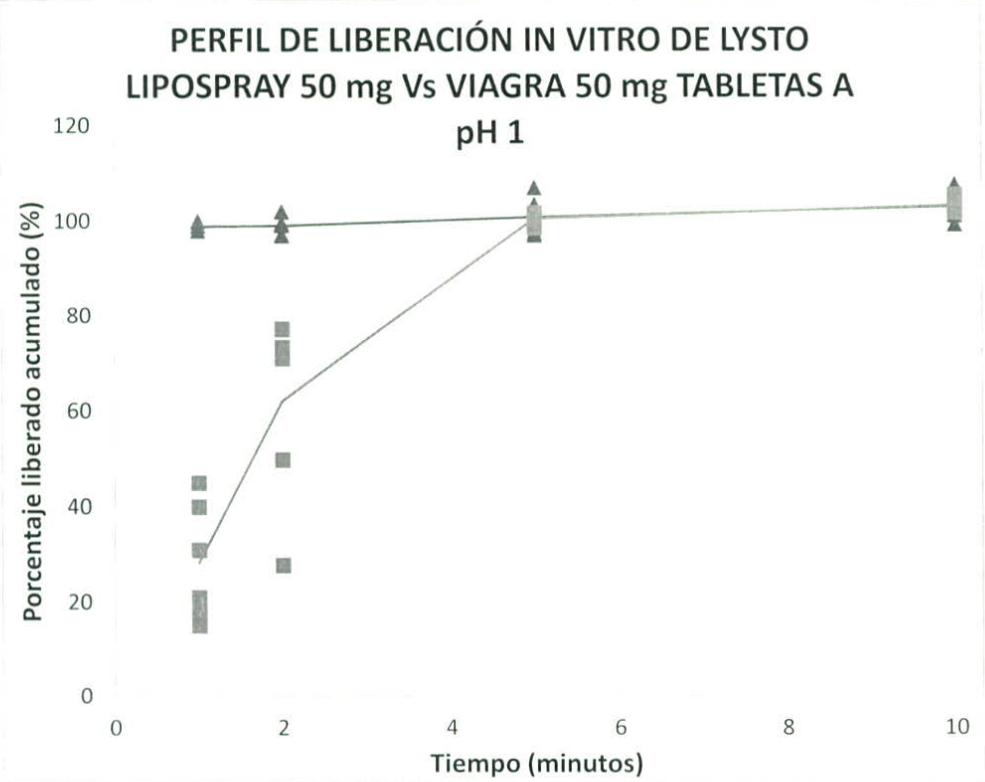
Diethylene glycol monobutyl ether (DGBE) is used as a solvent for cellulose ester, lacquers, varnishes, and dyes; as a primary component of the aqueous film-forming foam

Tiempo (Min)	Lysto						Promedio	Viagra						Promedio
	L1	L2	L3	L4	L5	L6	Lysto	V1	V2	V3	V4	V5	V6	Viagra
1	99	98	99	100	99	98	99	16	32	17	10	25	32	22
2	97	97	102	99	99	99	99	50	28	65	45	23	57	45
5	99	97	102	98	103	100	100	79	57	65	71	59	79	68
10	101	105	99	103	104	99	102	91	90	80	85	82	95	87
15	103	102	104	101	105	103	103	101	99	100	98	99	102	100
30	100	101	99	101	105	105	102	106	106	104	105	105	104	105

**PERFIL DE LIBERACIÓN IN VITRO DE LYSTO
LIPOSPRAY 50 mg Vs VIAGRA 50 mg TABLETAS A
pH 6,8**



Tiempo (Min)	Lysto						Promedio	Viagra						Promedio
	L1	L2	L3	L4	L5	L6	Lysto	V1	V2	V3	V4	V5	V6	Viagra
1	99	98	99	100	99	98	99	15	40	21	18	45	31	28
2	97	97	102	99	99	99	99	77	73	50	28	71	73	62
5	99	97	107	98	103	100	101	102	99	99	102	101	100	100
10	101	108	99	103	104	104	103	102	102	103	105	104	103	103
15	99	102	98	101	105	103	101	104	104	103	101	104	102	103
30	100	101	99	101	105	105	102	106	106	104	105	105	104	105



MUESTRAS ALMACENADAS A TEMPERATURA AMBIENTE					
ENSAYO	HASTA HCL	HASTA TA Y QUSOMES	HASTA MENTOL ETANOL	PRESERVANTE Y EDTA	SABOR Y SUCRALOSA
FORMULA SIN PVP	15: Se mantiene translúcida sin cristales	18: Separación de fases. Suspensión blanca al fondo que se redispersa fácilmente			
PVP 17	6: Se observan cristales en forma de agujas, con el tiempo se incrementan	12: Separación de fases (blanca superior /translúcida inferior). No se observan cristales	24: Separación de fases (translúcida/translúcida). No se observan cristales	30: Separación de fases (translúcida/translúcida). Cristales en forma de aguja/rosetas al fondo del vial	36: Separación de 3 fases (translúcida/translúcida/blanca al fondo) La fase inferior parece un ligero polvillo
PVP K30	3: Se mantiene translúcida sin cristales	9: Separación de fases (blanca superior /translúcida inferior). No se observan cristales	21: Separación de fases (translúcida/translúcida). No se observan cristales	27: Separación de fases (translúcida/translúcida). Cristales en forma de polvo fino en el fondo	33: Separación de fases (translúcida/translúcida/blanca) La fase inferior parece un ligero polvillo
Labrasol / Sorbato		A: Se observan 2 fases ligeramente opalescentes sin presencia de cristales	Este ensayo no contiene mentol ni etanol	B: 2 fases ligeramente opalescentes sin presencia de cristales	C: 3 fases incluyendo el sabor y no se observa cristalización
Lutrol / Sorbato	D: Se mantiene translúcida sin cristales	E: Se observan 2 fases sin presencia de cristales	Este ensayo no contiene mentol ni etanol	F: Se observan 2 fases sin presencia de cristales	
Labrasol / Sorbato / NaCl			Este ensayo no contiene mentol ni etanol	G: Se observa blanco pero no homogéneo, como coagulado y viscoso, al parecer con un gran número de cristales muy finos	H: Se observan dos fases, casi translúcidas, al agitar se torna blanco con la apariencia típica del Lysto
Tween / Sorbato / NaCl	I: Al poco tiempo comienza a verse la formación de cristales. La cristalización luego de un día es abundante		Este ensayo no contiene mentol ni etanol	J: Cristalización abundante además de dos fases separadas, viscoso y no es fácil de homogenizar	K: Dos fases translúcidas sin cristales que se homogenizan fácilmente. L: Parece una única fase translúcida con algo de grasa encima y al agitar se torna opalescente.
Cremoph or EL / Sorbato		M: Separación de 2 fases, más lenta que R (blanca translúcida sin presencia de cristales) Fácilmente redispersable	Este ensayo no contiene mentol ni etanol	N: Separación de 2 fases translúcidas sin presencia de cristales. Un poco más viscoso que M.	O y P: Separación de 2 fases (Blanca y otra ligeramente opalescente) Fácilmente redispersables
Cremoph or EL / Sorbato / Sorbitol	Q: Totalmente translúcido sin presencia de cristales	R: En poco tiempo (2 horas) se observa separación de fases. Fácilmente redispersable	Este ensayo no contiene mentol ni etanol	S: 2 fases translúcidas (La superior opalescente) Sin cristales y fácilmente redispersable.	T: 2 fases, una blanca y otra translúcida, sin cristales, fácilmente redispersable.
Tween / Sorbato		U: Ligera separación que se uniformiza fácilmente al agitar	Este ensayo no contiene mentol ni etanol	W: Uniforme opalescente	
Tween / Bencilico			Este ensayo no contiene mentol ni etanol	V: Separación completa de 2 fases. Inferior mayor opalescente y superior translúcida, fácilmente redispersable	X: Separación completa de 2 fases. Inferior mayor opalescente y superior translúcida, fácilmente redispersable
Ensayo E02	Totalmente translúcido y homogéneo sin presencia de cristales	Separación de fases aunque no completamente a las 24 horas. Fácilmente redispersable	Este ensayo no contiene mentol ni etanol	Uniforme opalescente una sola fase	Separación incompleta de fases fácilmente redispersable

TA : Tensioactivo

continúa atrás →

22

MUESTRAS ALMACENADAS EN NEVERA					
ENSAYO	HASTA HCL	HASTA TA Y QUSOMES	HASTA MENTOL ETANOL	PRESERVANTE Y EDTA	SABOR Y SUCRALOSA
FORMULA SIN PVP	13: Al sacar la muestra de la nevera esta totalmente cristalizada. Lentamente se redissuelven. En 24 horas está translúcida	16: Al sacar de la nevera se observa blanquecino. Cristales abundantes. Con el tiempo se redissuelve pero queda blanquecino separado como un ligero polvillo			
PVP 17	4: Cristales abundantes. Con el tiempo una parte se redissuelve pero queda gran cantidad de cristales	10: Aspecto blanquecino. Cristales abundantes. Se separan las fases (blanco/translucido) y los cristales se mantienen	22: Separación de fases. (blanca/translúcida). No se observan cristales.	28: Separación de fases (blanca/translúcida). Se observan cristales en forma de aguja/rosetas al fondo del vial	34: Separación de 3 fases (translúcida/translúcida/blanca al fondo) La fase inferior parece un ligero polvillo
PVP K30	1: Escasos cristales agujas que se redissuelven rápidamente en menos de 2 horas.	7: Al principio cristaliza pero con el tiempo se observa sólo separación de fases (blanco/translucido) No se observan cristales.	19: Se observa sólo separación de fases al parecer sin cristalización (translúcida/translúcida). No se observan cristales.	25: Se forman cristales en el fondo y separación de fases(translúcida/translúcida) Al atemperar se ven cristales en forma de agujas pequeñas al fondo	31: Separación de fases (translúcida/translúcida/blanca al final). La fase inferior parece un ligero polvillo
Labrasol / Sorbato		A: Al principio está totalmente cristalizado pero en menos de 2 horas se observan 2 fases legeramente opalescentes sin presencia de cristales	Este ensayo no contiene mentol ni etanol	B: No parece cristallar sino más bien parece una separación de fases ligeramente opalescentes sin presencia de cristales y fácilmente redispesable	C: 3 fases incluyendo el sabor y no se observa cristalización aún recién sacado de la nevera
Lutrol / Sorbato	D: Al principio está totalmente cristalizada pero luego de un corto tiempo se redissuelve y queda translúcida sin cristales	E: Al principio está totalmente cristalizada pero luego de un corto tiempo se redissuelve y se observan 2 fases sin presencia de cristales	Este ensayo no contiene mentol ni etanol	F: No parece cristallar sino más bien parece una separación de fases ligeramente opalescentes sin presencia de cristales pero no se redispersa tan fácilmente. Sólo al alcanzar la T°C ambiente	
Labrasol / Sorbato / NaCl			Este ensayo no contiene mentol ni etanol	G: Al principio cristaliza totalmente	H: Al principio cristaliza totalmente
Tween / Sorbato / NaCl	I: Al principio cristaliza totalmente		Este ensayo no contiene mentol ni etanol	J: Al principio cristaliza totalmente	K: Al principio cristaliza totalmente L: Al principio cristaliza totalmente
Cremoph or EL / Sorbato		M: Al principio se encuentra totalmente cristalizado como polvo. Al alcanzar la temperatura ambiente el sólido desaparece y se observan dos fases (blanca - translúcida)	Este ensayo no contiene mentol ni etanol	N: Al principio se encuentra totalmente cristalizado como agujas. Al alcanzar la temperatura ambiente los cristales se redissuelven parcialmente, pasadas 2 horas aún hay cristales	O y P: Parcialmente cristalizado, en el o se ven agujas en el P se ve como polvillo
Cremoph or EL / Sorbato / Sorbitol	Q: Totalmente cristalizado como polvo. Al alcanzar la temperatura ambiente las solución se torna rápidamente translúcida.	R: Al principio se encuentra totalmente cristalizado como polvo. Al alcanzar la temperatura ambiente el sólido desaparece y se observan dos fases (blanca - translúcida)	Este ensayo no contiene mentol ni etanol	S: Al principio se observa parcialmente cristalizado como agujas. Al alcanzar la temperatura ambiente los cristales desaparecen ligeramente más rápido que N	T: Parcialmente cristalizado como polvo
Tween / Sorbato		U: Al principio está totalmente cristalizado	Este ensayo no contiene mentol ni etanol	W: Se observa cristalizado y separado en dos fases. Una blanca inferior y una translúcida superior que se redispersan fácilmente	
Tween / Bencílico			Este ensayo no contiene mentol ni etanol	V: No se observa cristalizado sino más bien como coagulado y separado en dos fases. Una blanca inferior y una translúcida superior que se homogenizan fácilmente	X: No se observa cristalización sino más bien separación de fases pero se redispersan fácilmente
Ensayo E02	Al principio está totalmente cristalizado pero en cuestión de menos de 10 minutos queda totalmente translúcido y homogéneo sin presencia de cristales.	Separación de fases sin cristalización fácilmente se redispersa, sin embargo luego de 1 semana en nevera si se observan cristales.	Este ensayo no contiene mentol ni etanol	Separación de fases sin cristalización fácilmente se redispersa, sin embargo luego de 1 semana en nevera si se observan cristales	Separación de fases sin cristalización fácilmente se redispersa, sin embargo luego de 1 semana en nevera si se observan cristales

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

1. Composición para administración transmucosa por atomización caracterizada porque comprende:

Un inhibidor de la fosfodiesterasa V o sus sales farmacéuticamente aceptables en un rango entre 1 y 40 mg/mL; un lípido pegilado seleccionado del grupo conformado por polietilenglicol 12 gliceril dimiristato en un rango entre 0,5 y 5 mg/mL; polivinilpirrolidona K-30 en un rango entre 1 y 5 mg/mL; un controlador de pH en un rango entre 1 y 5 mg/mL; uno o más agentes de tensión superficial en un rango entre 0,1 y 0,8 mg/mL y un solvente seleccionado del grupo que comprende agua, etanol, propilenglicol, glicerol, polietilenglicol y combinaciones de estos, donde el pH de la formulación está entre 1 y 5.

2. La composición de la reivindicación 1 caracterizada porque el inhibidor de la fosfodiesterasa V es el citrato de 1-((3-(6,7-dihidro-1-metil-7-oxo-3-propil-1H-pirazolo(4,3-d)pirimidin-5-il)-4-etoxifenil)sulfonil)-4-metilpiperazina.
3. La composición de la reivindicación 1 caracterizada porque el agente de tensión superficial es polisorbato 80.
4. La composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizada porque comprende:
 - a) Alcohol etílico en un rango entre 1 y 2% p/p,
 - b) Propilenglicol en un rango de entre 2 y 4% p/p,
 - c) Polivinil pirrolidona en un rango de entre 1 y 2% p/p,
 - d) Polisorbato 80 en un rango de entre 0,1 y 1,5% p/p,
 - e) Polietilenglicol 12 gliceril dimiristato en un rango entre 0,5 y 6% p/p,
 - f) Agentes saborizantes: mentol en un rango de entre 0,05 y 0,1% p/p; sabor menta 93130/C en un rango de entre 0,1 y 0,2% p/p; sabor cereza 93139/C en un rango de entre 0,1 y 0,2% p/p;
 - g) Sucralosa en un rango de entre un 0,1 y 0,3% p/p;
 - h) Ácido clorhídrico 1N en un rango de entre 1 y 3% p/p;
 - i) Benzoato de sodio en un rango de entre 0,01 y 0,03% p/p;
 - j) EDTA disódico en un rango de entre 0,02 y 0,04 p/p;
 - k) Agua en cantidad suficiente para 100% p/p.

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

1. Composición para administración transmucosa por atomización caracterizada porque comprende:

Un inhibidor de la fosfodiesterasa V o sus sales farmacéuticamente aceptables en un rango entre 1 y 40 mg/mL; un lípido pegilado seleccionado del grupo conformado por polietilenglicol 12 gliceril dimiristato en un rango entre 0,5 y 5 mg/mL; polivinilpirrolidona K-30 en un rango entre 1 y 5 mg/mL; un controlador de pH en un rango entre 1 y 5 mg/mL; uno o más agentes de tensión superficial en un rango entre 0,1 y 0,8 mg/mL y un solvente seleccionado del grupo que comprende agua, etanol, propilenglicol, glicerol, polietilenglicol y combinaciones de estos, donde el pH de la formulación está entre 1 y 5.

2. La composición de la reivindicación 1 caracterizada porque el inhibidor de la fosfodiesterasa V es el citrato de 1-((3-(6,7-dihidro-1-metil-7-oxo-3-propil-1H-pirazolo(4,3-d)pirimidin-5-il)-4-etoxifenil)sulfonil)-4-metilpiperazina.
3. La composición de la reivindicación 1 caracterizada porque el agente de tensión superficial es polisorbato 80.
4. La composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizada porque comprende:
 - a) Alcohol etílico en un rango entre 1 y 2% p/p,
 - b) Propilenglicol en un rango de entre 2 y 4% p/p,
 - c) Polivinil pirrolidona en un rango de entre 1 y 2% p/p,
 - d) Polisorbato 80 en un rango de entre 0,1 y 1,5% p/p,
 - e) Polietilenglicol 12 gliceril dimiristato en un rango entre 0,5 y 6% p/p,
 - f) Agentes saborizantes: mentol en un rango de entre 0,05 y 0,1% p/p; sabor menta 93130/C en un rango de entre 0,1 y 0,2% p/p; sabor cereza 93139/C en un rango de entre 0,1 y 0,2% p/p;
 - g) Sucralosa en un rango de entre un 0,1 y 0,3% p/p;
 - h) Ácido clorhídrico 1N en un rango de entre 1 y 3% p/p;
 - i) Benzoato de sodio en un rango de entre 0,01 y 0,03% p/p;
 - j) EDTA disódico en un rango de entre 0,02 y 0,04 p/p;
 - k) Agua en cantidad suficiente para 100% p/p.

Bogotá 1 de agosto de 2013.

Doctor

JOSE LUIS SALAZAR

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO.

Ciudad

MARIA CAROLINA MOISES MORA identificada con c.c 60376736 de Cúcuta en mi calidad de representante legal de **LABORATORIOS LA SANTE S.A**, por medio del presente documento revoco el poder otorgado a al Dr Felipe Eduardo Figueroa Cardozo identificado con Cédula de ciudadanía No 16.940.582 de Cali y Tarjeta profesional: 140.243. Agradezco en adelante reconocerme dentro del proceso de solicitud de patente.

Cordialmente



MARIA CAROLINA MOISES MORA

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

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0076456
		Bogotá D.C., Agosto 01 de 2013 - 12:13:38

RECIBIDO DE : LABORATORIOS LA SANTÉ S.A.					NI 800.013.834	
*** Soporte del Pago ***						
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO	
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	389553080	31/07/2013	124.000.00	

*** Conceptos Pagados ***						
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO		Vr.CONCEPTO	
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES EN CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICA	124.000.00		124.000.00	
						\$124.000.00
						=====

SON: **CIENTO VEINTICUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: 
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-068719- -00014-0000
Fecha: 2013-08-01 12:31:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 36