

94

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

REF: EXPEDIENTE 00-051-031

TÍTULO SOLICITADO: "Composiciones de Escitalopram usadas en el tratamiento de desórdenes neuróticos"

SOLICITANTE: H. LUNDBECK A/S.

APODERADO: EMILIO FERRERO

TRÁMITE: REMISIÓN DE INFORMACIÓN

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional número 44655 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en calidad de apoderado de la sociedad **TECNOQUÍMICAS S.A.**, con el propósito de coadyuvar en la decisión que sobre la solicitud de patente de la referencia habrá de adoptarse próximamente, me permito remitir información fundamentada para demostrar que la misma incumple los requisitos materiales de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 de 2000 de la Comunidad Andina de Naciones, y que por ello no es merecedora del privilegio de patente solicitado.

En tanto la materia revelada en esta solicitud carece por completo de novedad y nivel inventivo, su eventual concesión no sólo supondría la violación directa de la normativa vigente en materia de patentes, sino que constituiría una barrera inaceptable para la libre competencia.

I. PETICIÓN

Sírvase negar el beneficio patentario a la solicitud contenida en el expediente 00-051-031, debido al evidente incumplimiento de los requisitos de patentabilidad a

que se refieren los artículos 14, 16 y 18 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, con base en los fundamentos que se expondrán en este escrito.

De igual manera manifiesto que **adhiero y coadyuvo** en su integridad el memorial de remisión de información presentado por el Dr. Luis Fernando Rincón en nombre de la sociedad PROCAPS S.A., cuyos términos reiteran que esta solicitud carece por completo de Novedad, Nivel Inventivo y Aplicación Industrial -en especial por obra de las anterioridades **D1 (EP 0 347066)** y **D2 (US 5,296,507)** que allí se explican-, y que por ello no puede ser objeto de privilegio de patente.

II. FUNDAMENTOS DE LA PETICIÓN

2.1. AMPLIO CONOCIMIENTO DE ESCITALOPRAM Y DE COMPOSICIONES QUE LO EMPLEAN PARA TRATAR DESÓRDENES NEURÓTICOS

En primer término, llamo la atención del despacho a que la sustancia en cuestión (mezcla racémica o Citalopram) se conoce por obra de lo revelado en la patente DE 2657013 equivalente a la US 4136193 presentada el 7 de junio de 1977 y publicada el **23 de enero de 1979**, de título "Anti-depressive substituted 1-Dimethylaminopropyl-1-Phenyl Phthalans", en la cual se revelan compuestos seleccionados del grupo que consiste de phthalanos de fórmula (I), entre los que se encuentra 1-[4'-fluorophenyl] -1-[3-[Dimethyl-amino] propyl]- -5-phthalan carbonitrile (Citalopram) o una sal de adición ácida del mismo, farmacéuticamente aceptable. Esta solicitud también revela **composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la depresión**, que contienen dichos compuestos en cantidades entre 0.5 y 50mg, preferiblemente entre 1.1 y 25mg por unidad de dosis calculada como amina libre, junto con excipientes farmacéuticamente adecuados.

De igual manera, es sabido que los enantiómeros R y **S-Citalopram** -éste último conocido con el nombre genérico **ESCITALOPRAM**, al igual que los métodos de resolución de intermediarios y conversión, sus sales incluyendo el oxalato, determinadas composiciones y dosis, son conocidos al menos desde la publicación, **en 1989**, del documento **EP0347066A1**, equivalente a US RE 34,172.

En efecto, estos documentos revelan los dos enantiómeros de Citalopram (en particular **ESCITALOPRAM**), sus sales farmacéuticamente aceptables (en

particular el OXALATO), ciertos métodos para resolver los intermediarios y su conversión estereoselectiva. También se revelan composiciones farmacéuticas que comprenden un diluyente o un adyuvante, el principio activo en cantidades entre 0.1 y 100mg por unidad de dosis, y el método de tratamiento para aliviar la depresión. Llamo la atención del Despacho a que en el capítulo descriptivo de esta solicitud se mencionan algunos ejemplos de formulaciones farmacéuticas como tabletas, jarabes y soluciones para inyección, en los términos que se transcriben enseguida:

(1) Tablets containing 5 milligrams of (+)-citalopram
calculated as the free base:

Compound 20	5 mg	
Lactose	18 mg	
Potato starch	27 mg	
Saccharose	58 mg	1
Sorbitol	3 mg	
Talcum	5 mg	
Gelatin	2 mg	
Povidone	1 mg	
Magnesium stearate	0.5 mg	

(2) Tablets containing 50 milligrams of (+)-citalopram
calculated as the free base:

(+)-citalopram	50 mg	
Lactose	16 mg	
Potato starch	45 mg	
Saccharose	106 mg	
Sorbitol	6 mg	
Talcum	9 mg	
Gelatin	4 mg	
Povidone	3 mg	
Magnesium stearate	0.6 mg	

(3) Syrup containing per milliliter:

(+)-citalopram	10 mg	
Sorbitol	500 mg	
Tragacanth	7 mg	
Glycerol	50 mg	
Methyl-paraben	1 mg	
Propyl-paraben	0.1 mg	
Ethanol	0.005 ml	
Water ad	1 ml	

(4) Solution for injection containing per milliliter:

(+)-citalopram	50 mg
Acetic acid	17.9 mg
Sterile water ad	1 ml

(5) Solution for injection containing per milliliter:

(+)-citalopram	10 mg
Sorbitol	42.9 mg
Acetic acid	0.63 mg
Sodium hydroxide	22 mg
Sterile water ad	1 ml

Es evidente, por lo expuesto, que las reivindicaciones de la solicitud en curso incumplen a primera vista los preceptos de los artículos 16 y 18 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina en materia de Novedad y Nivel Inventivo, pues las composiciones farmacéuticas basadas en escitalopram o una de sus sales para tratar desórdenes neuróticos ya se habían revelado en las publicaciones que se han explicado en este punto.

2.2. LA OFICINA SUECA DE PATENTES HA ENCONTRADO CINCO ANTERIORIDADES QUE AFECTAN LA NOVEDAD Y EL NIVEL INVENTIVO DE LA SOLICITUD

De manera breve me permito hacer notar que en el Informe Internacional de Búsqueda practicado a la solicitud equivalente PCT/DK/00377, publicada bajo el número PCT/WO01/03694, las cuales invocan la misma prioridad que la solicitud colombiana que nos ocupa, esto es, la solicitud danesa PA 1999 00991 de 08/07/1999, se han encontrado cinco (5) anterioridades de categoría "X", calificación que supone, según los manuales de la Oficina Europea de Patentes, que tales documentos revisten especial relevancia, al punto de impedir que la invención solicitada se considere novedosa o inventiva, aún tomándolos de manera individual, esto es, sin combinarlos con otros antecedentes generales o específicos que estarían disponibles para personas versadas en la materia técnica respectiva. De manera comedida solicito que el Despacho obtenga oficiosamente copia de los documentos en cuestión y los evalúe antes de resolver esta solicitud, o de resultar necesario, que requiera al solicitante a que los aporte al proceso como asunto previo a la decisión de este asunto.

Por lo expuesto, y sin perjuicio de admitir que cada oficina de patentes es autónoma para evaluar y resolver las solicitudes de patente que se someten a su consideración, me permito hacer notar que en este caso los documentos en cuestión son de tal importancia que resulta imposible ignorarlos al momento de resolver la solicitud en cuestión. Para mayor ilustración del despacho, se transcriben a continuación los dos folios principales del Informe Internacional de Búsqueda mencionado.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/DK 00/00377

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC7: A61K 31/343, A61P 25/00, A61P 25/22 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC7: A61K, A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
SE,DK,FI,NO classes as above		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
WPI, EPODOC, MEDLINE, CAPLUS, EMBASE, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Rev. Contemp. Pharmacother, Volume 10, 1999, A. F. Joubert et al., "Citalopram and Anxiety Disorders" page 79 - page 131 --	1-12
X	ACTA PSYCHIATRICA SCANDINAVICA, Volume 96, 1997, Koponen H. et al., "Citalopram an the treatment of obsessive-compulsive disorder: an open pilot study" page 343 - page 346 --	1-3,7
X	Journal of Serotonin Research, Volume 1, 1996, Dan J. Stein MB et al., "Use of serotonin selective reuptake inhibitor citalopram in obsessive-compulsive disorder" page 29 - page 33 --	1-3,7
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document that published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
17 October 2000		25-10-2000
Name and mailing address of the ISA: Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86		Authorized officer: Eva Johansson/GH Telephone No. +46 8 782 25 00

Form: PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/DK 00/00377

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	J Clin Psychiatry, Volume 59, No 10, October 1998, Ulla M. Lepola et al., "A Controlled, Prospective, 1-Year Trial of Citalopram in the Treatment of Panic Disorder" page 528 - page 534 --	1-3,8-12
P,X	WO 0015220 A1 (ASTRA AKTIEBOLAG), 23 March 2000 (23.03.00) --	1-12
A	US 4943590 A (KLAUS P. BOEGESOE ET AL), 24 July 1990 (24.07.90), column 2, line 38 - line 40 --	1-12
A	US 5296507 A (TANAKA, Y. ET AL.), 22 March 1994 (22.03.94) --	1-12
P,A	WO 0034263 A1 (H. LUNDBECK ET AL), 15 June 2000 (15.06.00) ----- --	1-12

Form PCT/ISA:210 (continuation of second sheet) (July 1992)

III. FUNDAMENTOS DE DERECHO

Invoco como fundamentos de derecho de esta petición el Capítulo I, artículos 14, 16 y 18 (Requisitos de Patentabilidad) de la Decisión 486 de 2000.

IV. PRUEBAS

- 6.1. Además de las incluidas en el texto de este memorial, ruego tener como tal la primera página de la publicación internacional PCT/DK/00377, publicada bajo el número PCT/WO01/03694. Lo anterior, con el fin de acreditar que los facsímiles aquí incluidos son aplicables al caso en estudio.

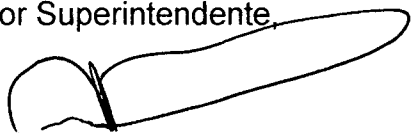
V. ANEXOS

1. Copia simple del certificado de existencia y representación legal de Tecnoquímicas S.A.
2. Copia simple del poder para actuar a mí conferido por la sociedad mencionada.

VI. NOTIFICACIONES

El suscrito recibirá notificaciones en la secretaría de su Despacho o en mi oficina localizada en la Carrera 17 No. 88-23, Oficina 205, Fax (1) 621.25.42 de esta ciudad. Mi poderdante, Tecnoquímicas S.A., las recibirá en la secretaría de su Despacho o en su sede localizada en la Calle 23 No. 7-39 de Cali.

Señor Superintendente,



JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. No. 79.152.473 (Usaquén)

T.P.A. No. 44655 del C. S. J.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
18 January 2001 (18.01.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/03694 A1

- (51) International Patent Classification⁷: **A61K 31/343**, A61P 25/00, 25/22
- (21) International Application Number: PCT/DK00/00377
- (22) International Filing Date: 7 July 2000 (07.07.2000)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
PA 1999 00991 8 July 1999 (08.07.1999) DK
- (71) Applicant (for all designated States except US): **H. LUNDBECK A/S** [DK/DK]; Ottiliavej 9, DK-2500 Valby Copenhagen (DK).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): **SANCHEZ, Connie** [DK/DK]; Østerager 58, DK-2600 Glostrup (DK). **HOGG, Sandra** [GB/DK]; Thorvaldsensvej 19, st tv, DK-1871 Frederiksberg (DK).
- (74) Common Representative: **H. LUNDBECK A/S**; Att John Meidahl Petersen, Ottiliavej 9, DK-2500 Valby Copenhagen (DK).
- (81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZW). Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM). European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:**
— With international search report.
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 01/03694 A1

(54) Title: TREATMENT OF NEUROTIC DISORDERS

(57) Abstract: Use of the escitalopram (the S-(+)-enantiomer of citalopram) or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the preparation of a medicament useful in the treatment of neurotic disorders is provided, including anxiety states, in particular generalised anxiety disorder and social anxiety disorder, post traumatic stress disorder, obsessive compulsive disorder and panic attacks.



ESCRITURA NUMERO CUATRO MIL QUINIENTOS -

TREINTA Y NUEVE (No.4.539) -----

En la ciudad de Cali, Capital del Departamento del Valle del Cauca, República de Colombia, a los VEINTITRES (23) días del mes de OCTUBRE del año DOS MIL UNO --

(2.001), ante mí, JORGE ENRIQUE CAICEDO ZAMORANO, Notario

T E R C E R O (3o.) del Círculo de Cali, - - - - -

- - - - -

- - - - -

compareció JUAN MANUEL BARBERI OSPINA mayor de edad, vecino de Cali, identificado con la cédula de ciudadanía número 14.949.561 de Cali, y dijo: ---

PRIMERO.- Que obra en su carácter de Representante Legal de en nombre y representación de TECNOQUIMICAS S.A. sociedad comercial organizada y existente conforme a las leyes colombianas, con domicilio y sede principal en Cali constituida mediante escritura pública número 2670 de la Notaría Segunda de Cali de fecha 12 de junio de 1957, reformada en distintas oportunidades, según consta en el certificado expedido por la Cámara de Comercio de Cali -----

SEGUNDO: Que en tal carácter, por este público instrumento, concede Poder Especial pero amplio y suficiente a JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, vecino de Bogotá, identificado con C.C. # 79.152.473 c Isaquén, abogado en ejercicio, portador de la T.P 44655 del C.S.de la J., domiciliado en Bogotá, D.C., República de Colombia con dirección carrera 7 No. 88.23 oficina 205, de la misma ciudad, como su representante con poder especial, amplio y suficiente, para obtener la protección de nuestra propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto lo autorizo, para que nos represente ante cualesquiera entidad o persona, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención, formulación de observaciones y oposición a patentes de invención, modelos y dibujos industriales y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de oposición, cancelación, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias y en general los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos u otros de diferente naturaleza; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan; y c) para

Como Notario Veintiséis del Círculo de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con original que se ha presentado Bogotá D.C. Colombia.
27 ENE 2005
GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

4539
05-23

LUZ MERY CORREA
ELABORACION DE ESCRITURAS
Notaria 3 de Cali

que en todos los asuntos arriba determinados, , tanto en los términos señalados por los artículos 42 y complementarios de la Decisión 486 de la Comunidad Andina como del artículo 70 del C.P.C pueda sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos y ceder a título gratuito y/o oneroso, licenciar, inscribir contratos de cesión y de licencia, inscripción de prendas, levantamiento de prendas, inscribir derechos de retención y en general todos los asuntos que se deban tramitar ante la Superintendencia de Industria y Comercio.-----

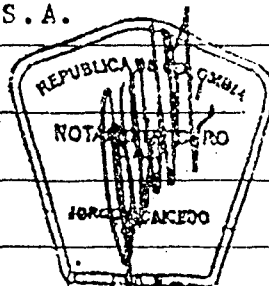
Leído el presente instrumento al otorgante, lo aprobó y en constancia firma conmigo el Notario de todo lo cual doy fe.-----

Se agregan comprobantes. Derechos \$30.000.00 Decreto 1681 de Septiembre 16 de 1996. Reformado mediante Resolución No.5839 de Diciembre 27 del año 2.000 y Decreto 1326 de Julio 06 del año 2.001. Se corrió en la hoja número AA 3286877. ENMENDADO "OCTUBRE" VALE.

Juan m. Barberi

JUAN MANUEL BARBERI OSPINA

En rep. de TECNOQUIMICAS S.A.



El Notario Tercero de Cali

Dr. JORGE ENRIQUE CAICEDO ZAMORANO

EN JUNIO DE ESTE AÑO SE ELEGIRA JUNTA DIRECTIVA DE LA CAMARA DE COMERCIO. LAS INSCRIPCIONES DE CANDIDATOS DEBEN HACERSE EN LA PRIMERA QUINCENA DE MAYO PARA INFORMACION DETALLADA DIRIGIRSE A LA SEDE PRINCIPAL O COMUNICARSE AL SIGUIENTE TELEFONO: 8861119

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 4

0036226728

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION

EL SUSCRITO SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO DE CALI

C E R T I F I C A :

NOMBRE:

TECNOQUIMICAS S A

AFILIADO

DOMICILIO: CALI VALLE

DIRECCION COMERCIAL: CL. 23 No. 7 39

DIRECCION NOTIFICACION JUDICIAL: CL. 23 No. 7 39

CIUDAD: CALI

MATRICULA NRO: 007049-04

C E R T I F I C A :

NIT No. 890,300,466 -5

C E R T I F I C A :

CONSTITUCION: POR ESCRITURA

NRO. 2670

DEL 12 DE

JUNIO DEL AÑO 1957, NOTARIA SEGUNDA CALI

INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 01 DE JULIO

DEL AÑO

1957 BAJO EL NRO. 16627 DEL LIBRO IX, SE CONSTITUYO LA

SOCIEDAD DENOMINADA:

COMPANIAS TECNOQUIMICAS LIMITADA

C E R T I F I C A :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NRO. 8438 DEL 30

DE DICIEMBRE

DEL AÑO 1970, NOTARIA SEGUNDA CALI

INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 07 DE ENERO

DEL AÑO

1971 BAJO EL NRO. 42260 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD SE TRANS-

FORMO DE LIMITADA----- EN COMANDITA POR ACCIONES

BAJO EL NOMBRE DE:

COMPANIAS TECNOQUIMICAS LIMITADA COMANDITA POR ACCIONES
(SIC)

C E R T I F I C A :

Como Notario Veintiseis del Circulo de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con original que se ha presentado Bogotá D.C. - Colombia.

18 DIC 2003

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

Como Notario Veintiseis del Circulo de Bogotá, hago constar que esta fotocopia corresponde al documento autenticado que se ha presentado Bogotá D.C. - Colombia.

27 ENE 2005

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

PAGINA 2
0036226328

FECHA: 23 DE MAYO DE 2,002 HORA:15:50:09

QUE POR LA ESCRITURA NRO. 2139 DEL 21
DE ABRIL DEL AÑO 1972, NOTARIA SEGUNDA CALI
INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 26 DE ABRIL DEL AÑO
1972 BAJO EL NRO. 00794 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU
NOMBRE DE:
COMPANIAS TECNOQUIMICAS LIMITADA COMANDITA POR ACCIONES
(SIC)
POR EL DE:
TECNOQUIMICAS LIMITADA & CIA S.C.A.

C E R T I F I C A :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NRO. 3255 DEL 30 DE AGOSTO
DEL AÑO 1983 , NOTARIA DECIMA DE CALI
INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 31 DE AGOSTO DEL AÑO
1983 BAJO EL NRO. 62343 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD SE TRANS-
FORMO DE COMANDITA POR ACCIONES EN ANONIMA-----
BAJO EL NOMBRE DE:
TECNOQUIMICAS S A

C E R T I F I C A :

REFORMAS:

ESCRITURA No.	FECHA	NOTARIA	FECHA	No. INS	LIBRO
4075	05-09-1957	02 CALI	27-09-1957	16922	
5718	28-11-1957	02 CALI	30-12-1957	17242	
5507	31-12-1957	01 CALI	13-03-1958	17529	
3124	16-07-1958	01 CALI	17-10-1958	18365	
3325	29-07-1958	01 CALI	17-10-1958	18366	
5726	17-12-1958	01 CALI	12-05-1959	19258	
2374	12-05-1959	01 CALI	03-06-1959	19368	
2793	20-06-1961	01 CALI	07-07-1961	22616	
2794	20-06-1961	01 CALI	07-07-1961	22617	
6365	30-12-1961	01 CALI	23-01-1962	23489	
1383	21-03-1962	01 CALI	28-03-1962	23850	
3396	28-05-1963	01 CALI	11-06-1963	26016	
8853	30-12-1963	01 CALI	23-01-1964	27107	
5718	28-11-1957	02 CALI	10-02-1964	27181	
2743	29-04-1964	01 CALI	06-05-1964	27681	
2744	29-04-1964	01 CALI	06-05-1964	27682	
7057	21-10-1964	01 CALI	22-10-1964	28591	
1693	26-04-1965	01 CALI	28-04-1965	29569	
1799	10-05-1966	01 CALI	11-05-1966	31623	
2433	18-11-1966	04 CALI	25-11-1966	32757	
2792	27-12-1966	04 CALI	05-01-1967	33009	
2209	25-09-1967	04 CALI	04-10-1967	34591	
6933	20-12-1967	02 CALI	28-12-1967	35082	
6363	14-11-1968	02 CALI	26-11-1968	37141	
7711	31-12-1968	02 CALI	04-02-1969	37615	
5597	30-09-1969	02 CALI	18-10-1969	39341	
5211	27-08-1970	02 CALI	04-09-1970	41379	
6576	07-10-1971	02 CALI	14-10-1971	44154	
7286	08-11-1971	02 CALI	10-11-1971	44367	
8042	03-12-1971	02 CALI	21-12-1971	44716	

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 3
0036226328

6209	05-10-1973	02	CALI	15-10-1973	05505	IX
8741	31-12-1973	02	CALI	08-03-1974	07636	IX
9270	31-12-1974	02	CALI	31-01-1975	11772	IX
9504	31-12-1974	02	CALI	04-04-1975	12441	IX
7566	05-12-1975	02	CALI	09-01-1976	15581	IX
2671	09-05-1980	02	CALI	22-10-1980	41529	IX
779	10-03-1982	10	CALI	03-08-1982	54655	IX
4324	10-11-1982	10	CALI	30-06-1983	61172	IX
1269	18-03-1986	10	CALI	01-04-1986	83730	IX
5089	24-09-1986	10	CALI	29-09-1986	87933	IX
7064	04-11-1987	10	CALI	19-11-1987	02552	IX
7065	04-11-1987	10	CALI	19-11-1987	02553	IX
5929	14-07-1989	10	CALI	26-07-1989	20225	IX
8569	29-09-1989	10	CALI	02-10-1989	22250	IX
10571	04-12-1992	10	CALI	15-12-1992	60929	IX
10249	18-12-1995	10	CALI	20-12-1995	10214	IX
2359	22-05-1997	03	CALI	27-05-1997	03813	IX
2624	30-06-2000	03	CALI	07-07-2000	04740	IX
3814	15-09-2000	03	CALI	18-09-2000	06381	IX

C E R T I F I C A :

VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA Y SU DURACION ES
HASTA EL 01 DE ENERO DEL AÑO 2057

C E R T I F I C A :

OBJETO SOCIAL. LA SOCIEDAD TIENE POR OBJETO: A) LA FABRICACION, EL ENVASADO, LA IMPORTACION, LA EXPORTACION, LA VENTA Y DISTRIBUCION DE PRODUCTOS BIOLOGICOS Y QUIMICOS, MEDICAMENTOS O PRODUCTOS FARMACEUTICOS, PERFUMERIA O EFECTOS DE TOCADOR, PRODUCTOS VETERINARIOS, AGRICOLAS Y ALIMENTOS NATURALES Y/O PRODUCTOS DE CONSUMO POPULAR DE CUALQUIER NATURALEZA Y SERVICIOS EN GENERAL. B) INVERTIR EN SOCIEDADES O EMPRESAS DE CUALQUIER NATURALEZA O ESPECIE DE LA SOCIEDAD MERCANTIL, NACIONAL O EXTRANJERA, QUE TENGAN COMO ACTIVIDAD O NEGOCIO PROPIO DE SU OBJETO LA FABRICACION, DISTRIBUCION Y COMERCIO EN GENERAL DE PRODUCTOS BIOLOGICOS Y QUIMICOS, MEDICAMENTOS O PRODUCTOS FARMACEUTICOS, PERFUMERIA O EFECTOS DE TOCADOR, PRODUCTOS VETERINARIOS, AGRICOLAS, ALIMENTOS NATURALES Y/O PROCESADOS, PRODUCTOS DE CONSUMO POPULAR, SERVICIOS EN GENERAL O LA EXPLOTACION DE ESTABLECIMIENTOS DE COMERCIO DEDICADOS A DICHO GIRO. C) ADQUIRIR ACCIONES, CUOTAS SOCIALES, BONOS CEDULAS, TITULOS U OTROS VALORES EN COMPANIAS DE CUALQUIER NATURALEZA O TIPO LEGAL, DEDICADAS A LA EXPLOTACION DE CUALQUIER ACTIVIDAD ECONOMICA LICITA Y ENAJENARLAS. D) LA EXPLOTACION DEL NEGOCIO DE LA PUBLICIDAD Y EL ESTABLECIMIENTO DE OFICINAS DEDICADAS A ESTE NEGOCIO O A LA CREACION DE ORGANOS DE PUBLICIDAD HABLADOS O ESCRITOS. E) GARANTIZAR LAS OBLIGACIONES PROPIAS DE LOS ACCIONISTAS O DE TERCEROS. EN DESARROLLO DEL OBJETO SOCIAL PODRA OBTENER PRIVILEGIOS INDUSTRIALES, CONCESIONES, PATENTES DE INVENCION, DE MEJORAS O PROCEDIMIENTOS, MARCAS DE FABRICA O DE COMERCIO, YA SEA EN NOMBRE PROPIO O DE TERCEROS, OTORGAR A TERCEROS, DENTRO O FUERA DEL PAIS CONCESIONES O USOS DE

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 4
0036226328

106

EXPLOTACION SOBRE ESTOS DERECHOS, EJECUTAR TODA CLASE DE CONTRATOS DE COMPRAVENTA, DISTRIBUCION DE MATERIAS PRIMAS, DE PRODUCTOS SEMIELABORADOS O ELABORADOS EN EL MERCADO INTERNO O EN EL EXTERIOR Y EN GENERAL, LA CELEBRACION DE TODO ACTO O CONTRATO SOBRE BIENES MUEBLES O INMUEBLES DE COMERCIO, INDUSTRIALES O DE OTRA INDOLE QUE SE REFIERAN DIRECTAMENTE A LAS ACTIVIDADES QUE PERSIGUE LA SOCIEDAD.

C E R T I F I C A :

ORGANOS DE DIRECCION Y ADMINISTRACION. PARA LOS FINES DE SU DIRECCION, ADMINISTRACION Y REPRESENTACION, LA SOCIEDAD TIENE LOS SIGUIENTES ORGANOS: A) ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS. B) JUNTA DIRECTIVA. C) PRESIDENTE EJECUTIVO. D) TRES VICEPRESIDENTES EJECUTIVOS. E) VICEPRESIDENCIAS ADMINISTRATIVAS.

LA DIRECCION DE LA SOCIEDAD CORRESPONDE, EN PRIMER TERMINO A LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS Y EN SEGUNDO LUGAR, A LA JUNTA DIRECTIVA COMO DELEGADA DE AQUELLA.

LA REPRESENTACION LEGAL DE LA SOCIEDAD Y LA GESTION DE LOS NEGOCIOS SOCIALES, ESTARAN A CARGO DEL PRESIDENTE EJECUTIVO Y DE LOS TRES VICEPRESIDENTES EJECUTIVOS.

FUNCIONES DE LA ASAMBLEA DE ACCIONISTAS. ENTRE OTRAS, LAS SIGUIENTES: 1) ACORDAR LA FUSION DE LA SOCIEDAD, SU TRANSFORMACION, LA ENAJENACION O EL ARRENDAMIENTO DE LA EMPRESA SOCIAL, LA DISOLUCION O LA PRORROGA Y CUALQUIER REFORMA, AMPLIACION MODIFICACION DEL CONTRATO SOCIAL. 9) AUTORIZAR LA ADQUISICION DE ACCIONES PROPIAS, CON SUJECION A LOS REQUISITOS ESTABLECIDOS POR LA LEY. 10) ADOPTAR EN GENERAL, TODAS LAS MEDIDAS QUE RECLAMEN EL CUMPLIMIENTO DE LOS ESTATUTOS O EL INTERES DE LA SOCIEDAD.

EN LA JUNTA DIRECTIVA SE ENTIENDE DELEGADO EL MAS AMPLIO MANDATO PARA ADMINISTRAR LA SOCIEDAD Y POR CONSIGUIENTE, TENDRA ATRIBUCIONES SUFICIENTES PARA ORDENAR QUE SE EJECUTE O CELEBRE CUALQUIER ACTO O CONTRATO COMPRENDIDO DENTRO DEL OBJETO SOCIAL Y PARA ADOPTAR LAS DETERMINACIONES NECESARIAS EN ORDEN A QUE LA SOCIEDAD CUMPLA SUS FINES Y DE MANERA ESPECIAL, TENDRA LAS SIGUIENTES FUNCIONES ENTRE OTRAS: C) NOMBRAR Y REMOVER LIBREMENTE AL PRESIDENTE EJECUTIVO, A LOS VICEPRESIDENTES EJECUTIVOS Y A LOS VICEPRESIDENTES ADMINISTRATIVOS. E) DISPONER EL ESTABLECIMIENTO O LA CLAUSURA DE SUCURSALES O AGENCIAS, DENTRO O FUERA DEL DOMICILIO SOCIAL. F) FIJAR LAS POLITICAS DE LA SOCIEDAD EN LOS DIFERENTES ORDENES DE SU ACTIVIDAD, ESPECIALMENTE EN MATERIA FINANCIERA, ECONOMICA Y LABORAL; APROBAR PLANES DE INVERSION Y DE PRODUCCION; DECIDIR SOBRE NUEVAS LINEAS DE PRODUCCION Y VENTA, ESTABLECER NORMAS GENERALES EN MATERIA DE PRECIOS Y DE VENTAS DE LOS PRODUCTOS ELABORADOS POR LA SOCIEDAD O DE LOS MATERIALES Y DEMAS ELEMENTOS EN QUE ELLA NEGOCIE Y DICTAR NORMAS Y REGLAMENTOS PARA LA ORGANIZACION Y EL FUNCIONAMIENTO DE TODAS LAS DEPENDENCIAS DE LA SOCIEDAD.

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

G) DETERMINAR LA APLICACION QUE DEBA DARSE A LAS UTILIDADES QUE, CON EL CARACTER DE RESERVAS DE INVERSION, HAYAN SIDO APROPIADAS POR LA ASAMBLEA DE ACCIONISTAS. H) AUTORIZAR PREVIAMENTE LAS OPERACIONES QUE TENGAN POR OBJETO: 1) ADQUIRIR, HIPOTECAR Y EN CUALQUIER OTRA FORMA GRAVAR O LIMITAR EL DOMINIO DE BIENES RAICES CUYA CUANTIA SEA SUPERIOR A \$100.000.000.00 MONEDA CORRIENTE; 2) CONSTITUIR PRENDA SOBRE BIENES SOCIALES O DARLOS EN ANTICRESIS PARA ACTOS O CONTRATOS CUYA CUANTIA SEA SUPERIOR A \$100.000.000.00 MONEDA CORRIENTE; 3) HACER INVERSIONES EN BIENES DE CAPITAL O EFECTUAR REPARACIONES O MEJORAS DE LOS MISMOS, CUANDO UNAS U OTRAS IMPLIQUEN, EN CADA CASO, COSTOS O DESEMBOLSOS EN CUANTIA SUPERIOR A \$100.000.000.00 MONEDA LEGAL; 4) AUTORIZAR LOS CONTRATOS DE MUTUO QUE PUEDAN CELEBRAR LA SOCIEDAD LOS REPRESENTANTES LEGALES CUANDO SU CUANTIA SEA SUPERIOR A \$100.000.000.00 MONEDA LEGAL COLOMBIANA O A US\$300.000.00 L) AUTORIZAR AL REPRESENTANTE LEGAL PARA QUE SOLICITE, LLEGADO EL CASO, QUE SE ADMITA A LA COMPANIA A LA CELEBRACION DE CONCORDATO PREVENTIVO CON SUS ACREEDORES. M) SERVIR DE ORGANO CONSULTIVO Y ASESOR DE LOS REPRESENTANTES DE LA COMPANIA.

LA ADMINISTRACION INMEDIATA DE LA COMPANIA, SU REPRESENTACION LEGAL Y LA GESTION DE LOS NEGOCIOS SOCIALES ESTARAN A CARGO DEL PRESIDENTE EJECUTIVO Y DE LOS TRES VICEPRESIDENTES EJECUTIVOS, DESIGNADOS POR LA JUNTA DIRECTIVA PARA PERIODOS DE UN AÑO, REELEGIBLES INDEFINIDAMENTE Y REMOVIBLES LIBREMENTE POR ELLA EN CUALQUIER TIEMPO, QUIENES COMO REPRESENTANTES LEGALES PODRAN ACTUAR CONJUNTA O SEPARADAMENTE CON IGUALDAD DE FUNCIONES Y CALIDADES. TODOS LOS EMPLEADOS DE LA COMPANIA CON EXCEPCION DE LOS DESIGNADOS POR LA ASAMBLEA DE ACCIONISTAS Y LOS DEPENDIENTES DEL REVISOR FISCAL, SI LOS HUBIERE, ESTARAN SOMETIDOS EN EL DESEMPEÑO DE SUS CARGOS A LOS REPRESENTANTES LEGALES.

LOS REPRESENTANTES LEGALES SON MANDATARIOS CON REPRESENTACION INVESTIDOS DE FUNCIONES EJECUTIVAS Y ADMINISTRATIVAS Y COMO TALES TIENEN A SU CARGO LA REPRESENTACION LEGAL DE LA COMPANIA, LA GESTION COMERCIAL Y FINANCIERA, LA RESPONSABILIDAD DE LA ACCION ADMINISTRATIVA, LA COORDINACION Y LA SUPERVISION GENERAL DE LA EMPRESA, LAS CUALES CUMPLIRAN CON ARREGLO A LAS NORMAS DE LOS ESTATUTOS Y A LAS DISPOSICIONES LEGALES Y CON SUJECION A LAS ORDENES E INSTRUCCIONES DE LA JUNTA DIRECTIVA.

COMO REPRESENTANTES LEGALES DE LA COMPANIA EN JUICIO Y FUERA DE JUICIO, LOS REPRESENTANTES TIENEN FACULTADES PARA EJECUTAR O CELEBRAR SIN OTRAS LIMITACIONES QUE LAS ESTABLECIDAS EN LOS ESTATUTOS 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 LA REALIZACION DE LOS FINES QUE PERSIGUE LA SOCIEDAD Y LOS QUE SE RELACIONAN DIRECTAMENTE CON LA EXISTENCIA Y EL FUNCIONAMIENTO DE LA MISMA. LOS REPRESENTANTES QUEDAN INVESTIDOS DE PODERES ESPECIALES PARA TRANSIGIR, ARBITRAR Y COMPROMETER LOS NEGOCIOS SOCIALES;

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA:15:50:09

0036226328

FECHA: 1999/03/26

ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS

FECHA INSCRIPCION: 1999/05/10 NRO. 03193

LIBRO: 09

DOCUMENTO: ACTA

NRO: 54

FECHA: 2000/03/31

ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS

FECHA INSCRIPCION: 2000/05/24 NRO. 03622

LIBRO: 09

FUERON NOMBRADOS:

JUNTA DIRECTIVA

PRINCIPALES

SUPLENTES

FRANCISCO JOSE BARBERI O.
C.C. 14,445,880GUSTAVO SANCHEZ L.
C.C. 16,625,960JUAN MANUEL BARBERI O.
C.C. 14,949,561VICTOR ROSA G.
C.C. 6,811,102JUAN B.DE LOS RIOS G.
C.C. 17,108,621CARLOS ALBERTO JIMENEZ
C.C. 16,702,695EMILIO SARDI A.
C.C. 14,434,582ERNESTO TRUJILLO PEREZ
C.C. 14,984,104DIEGO QUIJANO REISSNER
C.C. 16,615,708ANA MARIA ALVAREZ
C.C. 31,170,896

C E R T I F I C A :

DOCUMENTO: ACTA

NRO: 54

FECHA: 2000/03/31

ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS

FECHA INSCRIPCION: 2000/05/03 NRO. 02989

LIBRO: 09

FUERON NOMBRADOS:

ARTHUR ANDERSEN & CIA. LTDA
NIT. 860,039,453
REVISOR FISCAL

C E R T I F I C A :

DOCUMENTO: DCTO. PRIVADO

NRO: S/N

FECHA: 2000/04/27

FECHA INSCRIPCION: 2000/05/03 NRO. 02990

LIBRO: 09

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 18

0036226328

110

LA FIRMA ARTHUR ANDERSEN & CIA. LTDA
NOMBRO A:

JUAN CARLOS GUTIERREZ GONZALEZ
C.C. 16,737,040
REVISOR FISCAL PRINCIPAL

C E R T I F I C A :

DOCUMENTO: DCTO. PRIVADO NRO: S/N
FECHA: 2001/09/03
FECHA INSCRIPCION: 2001/10/25 NRO. 06933 LIBRO: 09

LA FIRMA ARTHUR ANDERSEN & CIA. LTDA
NOMBRO A:

GLORIA CRISTINA BLANCO GIRALDO
C.C. 66,827,344
REVISOR FISCAL SUPLENTE

C E R T I F I C A :

QUE EL 25 DE JULIO DEL AÑO 1996 BAJO EL NRO. 00144 DEL LIBRO V, SE INSCRIBIO EN LA CAMARA DE COMERCIO LA ESCRITURA NRO 5235 DEL 19 DE JULIO DEL AÑO 1996, NOTARIA DECIMA DE CALI MEDIANTE LA CUAL SE LE CONCEDE PODER ESPECIAL, AMPLIO Y SUFICIENTE A CARLOS ALBERTO QUINTERO, MAYOR DE EDAD, VECINO DE ESTA CIUDAD, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 14.440.778 DE CALI, PARA QUE EN NOMBRE Y REPRESENTACION DE LA SOCIEDAD, CUYA PERSONERIA OSTENTA, EL REPRESENTANTE EN LOS SIGUIENTES ACTOS: A) PRESENTAR EN LA ADMINISTRACION DE IMPUESTOS Y ADUANAS NACIONALES O DEL ORGANISMO QUE HAGA SUS VECES Y FIRMAR EN REPRESENTACION DE LA SOCIEDAD, LAS DECLARACIONES DEL IMPUESTO SOBRE LA RENTA Y COMPLEMENTARIOS QUE CORRESPONDA A LA SOCIEDAD, Y TODAS LAS DEMAS DECLARACIONES QUE LA SOCIEDAD DEBA PRESENTAR ANTE DICHA ENTIDAD, TALES COMO LA DE VENTAS, RETENCION EN LA FUENTE, TIMBRE Y CUALESQUIER OTRA DECLARACION QUE POR LEY LA SOCIEDAD ESTE OBLIGADA A PRESENTAR. B) PARA PRESENTAR Y SUSCRIBIR TODOS LOS DOCUMENTOS QUE OBLIGUEN A TECNOQUIMICAS S.A., COMO DECLARANTE DEL IMPUESTO DE INDUSTRIA Y COMERCIO Y EL COMPLEMENTARIO DE AVISOS Y TABLEROS EN LOS MUNICIPIOS EN QUE LA SOCIEDAD ESTE OBLIGADA AL PAGO DE LOS CITADOS IMPUESTOS, PUDIENDO IGUALMENTE NOTIFICARSE DE TODAS LAS ACTUACIONES, ACTOS, DILIGENCIAS O GESTIONES RELACIONADAS O QUE SE DERIVEN DE LOS MENCIONADOS TRIBUTOS. C) PARA PRESENTAR Y SUSCRIBIR TODOS LOS DOCUMENTOS QUE OBLIGUEN A TECNOQUIMICAS S.A. COMO DECLARANTE DEL IMPUESTO PREDIAL Y COMPLEMENTARIOS EN LOS MUNICIPIOS DONDE TENGA BIENES INMUEBLES, PUDIENDO IGUALMENTE NOTIFICARSE DE TODAS LAS ACTUACIONES, ACTOS, DILIGENCIAS O GESTIONES RELACIONADAS O QUE SE DERIVEN DEL CITADO IMPUESTO. D)

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

0036226328

PARA DAR RESPUESTA A LOS REQUERIMIENTOS ORDINARIOS Y A LAS SOLICITUDES DE INFORMACION EN RELACION CON LOS IMPUESTOS ADMINISTRADOS POR LA DIRECCION DE IMPUESTOS Y ADUANAS NACIONALES Y POR LAS DEPENDENCIAS MUNICIPALES QUE ADMINISTREN LOS IMPUESTOS DE CARACTER TERRITORIAL. E) Y EN GENERAL, PARA QUE ASUMA LA PERSONERIA EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A., SIEMPRE QUE LO ESTIME CONVENIENTE, DE MANERA QUE EN NINGUN CASO LA SOCIEDAD QUEDE SIN REPRESENTACION EN LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LAS FACULTADES OTORGADAS.

C E R T I F I C A :

QUE EL 02 DE AGOSTO DEL AÑO 1999 BAJO EL NRO. 00323 DEL LIBRO V, SE INSCRIBIO EN LA CAMARA DE COMERCIO LA ESCRITURA NRO 2719 DEL 15 DE JULIO DEL AÑO 1999, NOTARIA TERCERA CALI

MEDIANTE LA CUAL SE CONCEDE PODER ESPECIAL, PERO AMPLIO Y SUFICIENTE A SAMUEL GOMEZ UPEGUI, MAYOR DE EDAD, VECINO DE CALI, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 16.633.490, GERENTE DEL DISTRITO DE VENTAS DEL OCCIDENTE COLOMBIANO DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN CALI, UBICADO EN LA CALLE 23 NRO. 4-66, PARA EL EJERCICIO DE LAS SIGUIENTES FACULTADES: 1) PARA QUE EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A. Y EN ASUNTOS QUE TENGA QUE VER CON EL DISTRITO DE VENTAS PROMUEVA ACCIONES EN NOMBRE DE ESTA ANTE ENTIDADES PUBLICAS, FUNCIONARIOS O EMPLEADOS NACIONALES, DEPARTAMENTALES Y MUNICIPALES DEL ORDEN JUDICIAL, ADMINISTRATIVO O POLICIVO, YA SEA EN PROCESOS, ACTUACIONES, SIMPLES ACTOS O DILIGENCIAS Y GESTIONES DE CARACTER LABORAL, CIVIL, COMERCIAL Y POLICIVO, CON FACULTADES DE DESISTIMIENTO, ALLANAMIENTO Y CONCILIACION, EN LOS QUE EL ESTABLECIMIENTO ESTE VINCULADO COMO DEMANDANTE, DEMANDADO O TERCERO INTERVINIENTE. PARAGRAFO: LA FACULTAD DE CONCILIACION, DESISTIMIENTO Y ALLANAMIENTO SE LIMITA HASTA LA SUMA EQUIVALENTE A CINCUENTA (50) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. 2) PARA QUE OTORQUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES CIVILES, COMERCIALES Y PENALES TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESA FACULTAD PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACION, CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRAPROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS DEL ESTABLECIMIENTO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL ANTERIOR. 3) PARA SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE TRABAJO Y DARLOS POR TERMINADO DEL PERSONAL VINCULADO O QUE SE VINCULE AL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 4) PARA CONSTITUIR APODERADO O APODERADOS EN DESARROLLO DE LA REPRESENTACION LABORAL, SI ASI LO CONSIDERA NECESARIO, TENIENDO SUMA DILIGENCIA PARA QUE TECNOQUIMICAS S.A. EN NINGUN CASO QUEDE SIN LA DEBIDA REPRESENTACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y OBLIGACIONES LABORALES. 5) PARA QUE EN DESARROLLO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO EJERZA LAS SIGUIENTES FACULTADES ESPECIALES: A) COMPRAR Y PERMUTAR TODA CLASE DE BIENES MUEBLES CUYA FINALIDAD SEA NECESARIA PARA EL MEJOR DESEMPEÑO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO, HASTA

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 10
0036226328

112

POR LA SUMA QUE INDIQUE LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. PARAGRAFO: ES ENTENDIDO QUE EL APODERADO EN SU CONDICION DE GERENTE, ESTA FACULTADO PARA REALIZAR LA VENTA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS. B) MANEJAR LAS CUENTAS CORRIENTES CON FACULTADES PARA GIRAR CHEQUES HASTA POR LA CUANTIA QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. C) OTORGAR CREDITOS EN DESARROLLO DE LAS VENTAS DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS, DE ACUERDO CON LO QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. D) RECIBIR A NOMBRE DE LA SOCIEDAD CUALQUIER SUMA DE DINERO, EXPIDIENDO LOS COMPROBANTES EN QUE CONSTE EL PAGO.

C E R T I F I C A :

QUE EL 05 DE OCTUBRE DEL AÑO 1999 BAJO EL NRO. 00356 DEL LIBRO V, SE INSCRIBIO EN LA CAMARA DE COMERCIO LA ESCRITURA NRO 3703 DEL 17 DE SEPTIEMBRE DEL AÑO 1999, NOTARIA TERCERA CALI

MEDIANTE LA CUAL SE CONCEDE PODER ESPECIAL, PERO AMPLIO Y SUFICIENTE AL SENOR A PIO CLAUDIO GUTIERREZ BOTERO, MAYOR DE EDAD, VECINO DE MEDELLIN, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 8.238.529 DE MEDELLIN, GERENTE DEL DISTRITO DE VENTAS DE LA REGIONAL DE ANTIOQUIA DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN MEDELLIN, PARA EL EJERCICIO DE LAS SIGUIENTES FACULTADES:

1) PARA QUE EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A. Y EN ASUNTOS QUE TENGA QUE VER CON EL DISTRITO DE VENTAS PROMUEVA ACCIONES EN NOMBRE DE ESTA ANTE ENTIDADES PUBLICAS, FUNCIONARIOS O EMPLEADOS NACIONALES, DEPARTAMENTALES Y MUNICIPALES DEL ORDEN JUDICIAL, ADMINISTRATIVO O POLICIVO YA SEA EN PROCESOS, ACTUACIONES, SIMPLES ACTOS O DILIGENCIAS Y GESTIONES DE CARACTER LABORAL, CIVIL, COMERCIAL Y POLICIVO, CON FACULTADES DE DESISTIMIENTO, ALLANAMIENTO Y CONCILIACION, EN LOS QUE EL ESTABLECIMIENTO ESTE VINCULADO COMO DEMANDANTE, DEMANDADO O TERCERO INTERVINIENTE.

PARAGRAFO: LA FACULTAD DE CONCILIACION, DESISTIMIENTO Y ALLANAMIENTO SE LIMITA HASTA LA SUMA EQUIVALENTE A CINCUENTA (50) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. 2) PARA QUE OTORQUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES CIVILES, COMERCIALES Y PENALES TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA SUMA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESAS FACULTADES PARA CONSTITUIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACION, CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRAPROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS DEL ESTABLECIMIENTO SIN LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL ANTERIOR. 3) PARA SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE TRABAJO Y DARLOS POR TERMINADO DEL PERSONAL VINCULADO O QUE SE VINCULE AL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 4) PARA CONSTITUIR APODERADO O APODERADOS EN DESARROLLO DE LA REPRESENTACION LABORAL, SI ASI LO CONSIDERA NECESARIO, TENIENDO SUMA DILIGENCIA PARA QUE

Como Notario Veintiseis del Circuito de Bogotá, hago constar que esta fotocopia corresponde a copia que se le presentó en Bogotá D.C. - Colombia

27 ENE 2005

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 11
0036226328

TECNOQUIMICAS S.A. EN NINGUN CASO QUEDE SIN LA DEBIDA REPRESENTACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y OBLIGACIONES LABORALES. 5) PARA QUE EN DESARROLLO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO EJERZA LAS SIGUIENTES FACULTADES ESPECIALES: A) COMPRAR Y PERMUTAR TODA CLASE DE BIENES MUEBLES CUYA FINALIDAD SEA NECESARIA PARA EL MEJOR DESEMPEÑO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO, HASTA POR LA SUMA QUE INDIQUE LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. PARAGRAFO: ES ENTENDIDO QUE EL APODERADO EN SU CONDICION DE GERENTE, ESTA FACULTADO PARA REALIZAR LA VENTA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, DE LOS ARTICULO PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS. B) MANEJAR LAS CUENTAS CORRIENTES CON FACULTADES PARA GIRAR CHEQUES HASTA POR LA CUANTIA QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. C) OTORGAR CREDITOS EN DESARROLLO DE LAS VENTAS DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS, DE ACUERDO CON LO QUE DETERMINE LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTO INTERNOS DE LA SOCIEDAD. D) RECIBIR A NOMBRE DE LA SOCIEDAD CUALQUIER SUMA DE DINERO, EXPIDIENDO LOS COMPROBANTES EN QUE CONSTE EL PAGO.

C E R T I F I C A :

QUE EL 06 DE SEPTIEMBRE DEL AÑO 2001 BAJO EL NRO. 00213 DEL LIBRO V, SE INSCRIBIO EN LA CAMARA DE COMERCIO LA ESCRITURA NRO 2873 DEL 10 DE JULIO DEL AÑO 2001, NOTARIA TERCERA CALI

MEDIANTE LA CUAL SE CONCEDE PODER ESPECIAL, AMPLIO Y SUFICIENTE A MARIA TERESA CANON DE GUZMAN, IDENTIFICADA CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 31.238.104 DE CALI, CARLOS ARTURO PENA NIETO IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 19.483.439 DE BOGOTA Y ANGELA MARIA CORREA CARDONA IDENTIFICADA CON LA CEDULA DE CIUDADANIA No.66.835.555 DE CALI, LA PRIMERA COMO PRINCIPAL Y EL SEGUNDO COMO PRIMER SUPLENTE Y LA TERCERA COMO SEGUNDA SUPLENTE, PARA QUE REPRESENTEN A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS ASUNTOS CAMBIARIOS, CON FACULTAD PARA FIRMAR DECLARACIONES DE CAMBIOS SEA POR CREDITOS EN MONEDA EXTRANJERA, POR MOVIMIENTOS DE LAS CUENTAS CORRIENTES DE COMPENSACION, IMPORTACIONES DE BIENES Y SERVICIOS, TRANSFERENCIAS Y OTROS CONCEPTOS, REGISTRO DE PRESTAMO EN MONEDA EXTRANJERA OTORGADOS A LA EMPRESA EN SU CONDICION DE RESIDENTE Y TODOS AQUELLOS DOCUMENTOS O DECLARACIONES QUE DEBAN HACERSE ANTE EL BANCO DE LA REPUBLICA U OTRAS ENTIDADES GUBERNAMENTALES RESPECTO DE OPERACIONES EN EL MERCADO CAMBIARIO. LOS APODERADOS SUSCRIBIRAN TODOS LOS DOCUMENTOS Y REALIZAR TODOS LOS ACTOS QUE OBLIGUEN A TECNOQUIMICAS S.A. ANTE LAS AUTORIDADES CAMBIARIAS, PUDIENDO IGUALMENTE NOTIFICARSE DE TODAS LAS ACTUACIONES, ACTOS ADMINISTRATIVOS, DILIGENCIAS O GESTIONES RELACIONADAS O QUE SE DERIVEN DE DICHA ACTIVIDAD Y EN GENERAL PARA QUE ASUMA LA PERSONERIA A NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A., SIEMPRE QUE LO ESTIMEN CONVENIENTE, DE MANERA QUE EN NINGUN CASO QUEDE SIN LA DEBIDA REPRESENTACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y CUMPLIMIENTO DE OBLIGACIONES DE CARACTER CAMBIARIO Y EN LOS ASUNTOS CONCERNIENTES PARA LAS MATERIAS DE QUE TRATA ESTE

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

0036226328

PODER. LOS APODERADOS SE CENIRAN RIGUROSAMENTE A LOS TERMINOS EXPRESADOS EN ESTE MANDATO QUE SE OTORGA POR TERMINO INDEFINIDO Y CUALQUIER NOTIFICACION O REVOCATORIA SE HARA EXPRESAMENTE POR ESCRITURA PUBLICA.

C E R T I F I C A :

QUE EL 13 DE FEBRERO DEL AÑO 2002 BAJO EL NRO. 00298 DEL LIBRO V, SE INSCRIBIO EN LA CAMARA DE COMERCIO LA ESCRITURA NRO 307 DEL 31 DE ENERO DEL AÑO 2002, NOTARIA TERCERA CALI

MEDIANTE LA CUAL SE LE CONCEDE PODER ESPECIAL, AMPLIO Y SUFICIENTE A JORGE ROBERTO OBANDO RODRIGUEZ, MAYOR DE EDAD, VECINO DE ESTA CIUDAD, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 14.960.183 DE CALI, PARA QUE EN NOMBRE Y REPRESENTACION DE LA SOCIEDAD, CUYA PERSONERIA OSTENTA: 1o.) PROMUEVA O DESISTA DE ACCIONES ANTE CORPORACIONES; ENTIDADES O FUNCIONARIOS DEL ORDEN JUDICIAL O GUBERNATIVO, YA SEA EN PROCESOS, ACTUACIONES O ACTOS SIMPLES, DILIGENCIAS O GESTIONES EN QUE TECNOQUIMICAS S.A. TENGA INTERES COMO ACTOR, DEMANDANDO O TERCERO INTERVINIENTE EN RELACION CON LOS ASUNTOS DE CARACTER LABORAL, POLICIVO, PENAL O DE FISCALIA, EN QUE LA EMPRESA SEA PARTE ACTIVA O PASIVA, CON CAPACIDAD PARA NOTIFICARSE Y CONTESTAR Y HACERSE PARTE DE ELLOS EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A. 2o.) SUSCRIBA Y DE POR TERMINADO LOS CONTRATOS DE TRABAJO DEL PERSONAL VINCULADO A LA EMPRESA. 3o.) CONSTITUYA APODERADOS EN DESARROLLO DE ESTA REPRESENTACION LABORAL, REVOQUE Y SUSTITUYA DICHOS PODERES CUANDO LO ESTIME PROCEDENTE. 4o.) TRANSIGA, CONCILIE, DESISTA Y COMPROMETA A LA EMPRESA EN TODOS LOS TRAMITES ADMINISTRATIVOS Y PROCESOS JUDICIALES, DE CARACTER LABORAL, POLICIVO, PENAL O DE FISCALIA EN LOS QUE LA EMPRESA SEA PARTE DEMANDANTE, DEMANDADA O TERCERO INTERVINIENTE. PARAGRAFO. LA FACULTAD PARA TRANSIGIR O CONCILIAR SE LIMITA A LA SUMA DE QUINIENTOS (500) SALARIOS LEGALES MENSUALES. 5o.) OTORGUE PODERES Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES JUDICIALES DE CARACTER CIVIL, COMERCIAL Y PENAL TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LOS CREDITOS A FAVOR DE LA SOCIEDAD, BIEN SEA REPRESENTADOS EN FACTURAS, CHEQUES, TITULOS VALORES O CUALQUIER OTRO DOCUMENTO REPRESENTATIVO DE CREDITO, HASTA POR SUMA EQUIVALENTE A QUINIENTOS (500) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A. A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACION QUE PROGRAMEN LOS JUZGADOS CIVILES MUNICIPALES Y DEL CIRCUITO, CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD HASTA POR LA CUANTIA INDICADA. 6o. REPRESENTA A TECNOQUIMICAS S.A. DENTRO DE LOS TRAMITES DE CONCORDATOS, PROCESOS DE REESTRUCTURACION ECONOMICA PREVISTO EN LA LEY 550 DE 1999 Y LAS NORMAS QUE LA ADICIONEN O MODIFIQUEN Y LIQUIDACIONES OBLIGATORIAS QUE SE TRAMITEN ANTE LA SUPERINTENDENCIA DE SOCIEDADES O ANTE LAS ENTIDADES PERTINENTES CUANDO SE TRATE DE OTRA CLASE DE ACREEDORES O ANTE LOS JUZGADOS CIVILES, CON EXPRESAS FACULTADES PARA TRANSIGIR, DESISTIR,

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 13

0036226328

CONCILIAR O COMPROMETER, NOMBRAR APODERADOS, PRESENTAR LOS CREDITOS, APORTAR LAS PRUEBAS QUE ESTIME NECESARIAS, ASISTIR A LAS AUDIENCIAS PRELIMINARES Y DEFINITIVAS, ACORDAR FORMULAS DE PAGO, RECIBIR Y EN GENERAL PARA EJERCER TODAS AQUELLAS GESTIONES NECESARIAS PARA OBTENER EL RECONOCIMIENTO Y PAGO DE LOS CREDITOS PRESENTADOS. LAS FACULTADES AQUI ESTABLECIDAS ESTAN LIMITADAS PARA LOS CREDITOS HASTA POR CUANTIA DE QUINIENTOS (500) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. PARAGRAFO. IGUALMENTE QUEDA FACULTADO PARA ACEPTAR Y REPRESENTAR A TECNOQUIMICAS CUANDO LA EMPRESA SEA NOMBRADA EN JUNTA DE ACREEDORES O EN ORGANOS EQUIVALENTES O SIMILARES, EN LOS PROCESOS QUE TRAMITEN ANTE LA SUPERINTENDENCIA DE SOCIEDADES O ANTE LAS ENTIDADES PERTINENTES CUANDO SE TRATE DE OTRA CLASE DE DEUDORES. 7o.) REPRESENTA A TECNOQUIMICAS S.A. EN LOS PROCEDIMIENTOS DE CONCILIACION QUE LOS DEUDORES DE LA SOCIEDAD CONVOQUEN ANTE LAS ENTIDADES FACULTADAS PARA ELLO CON EL FIN OBTENER UN ACUERDO EN EL PAGO DE LAS ACREENCIAS, CON EXPRESAS FACULTADES PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER Y RECIBIR, FACULTADES QUE SE LIMITAN HASTA POR LA SUMA DE QUINIENTOS (500) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. 8o.) REVISE LOS EXPEDIENTES DE LOS PROCESOS JUDICIALES DE CARACTER EJECUTIVO EN QUE LA SOCIEDAD SEA PARTE DEMANDANTE, EN TODO EL TERRITORIO NACIONAL, PARA LA RECUPERACION DE SUS ACREENCIAS. 9o.) APRUEBE Y SUSCRIBA ACUERDOS PRIVADOS DE PAGO Y CONCILIACIONES DE OBLIGACIONES A FAVOR DE TECNOQUIMICAS POR LA VENTA DE SUS PRODUCTOS HASTA POR LA SUMA DE (500) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES.

C E R T I F I C A :

QUE EL 13 DE FEBRERO DEL AÑO 2002 BAJO EL NRO. 00300 DEL LIBRO V, SE INSCRIBIO EN LA CAMARA DE COMERCIO LA ESCRITURA NRO 309 DEL 31 DE ENERO DEL AÑO 2002, NOTARIA TERCERA CALI

MEDIANTE LA CUAL SE LE CONCEDE PODER ESPECIAL, PERO AMPLIO Y SUFICIENTE A DANIEL AMEZQUITA, MAYOR DE EDAD, VECINO DE BARRANQUILLA, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 8.681.962 DE BARRANQUILLA, GERENTE DEL DISTRITO DE VENTAS DE LA REGIONAL DE LA ZONA ATLANTICA DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN BARRANQUILLA, PARA EL EJERCICIO DE LAS SIGUIENTES FACULTADES: 1) PARA QUE EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A. Y EN ASUNTOS QUE TENGA QUE VER CON EL DISTRITO DE VENTAS SE NOTIFIQUE Y PROMUEVA ACCIONES EN NOMBRE DE ESTA ANTE ENTIDADES PUBLICAS, FUNCIONARIOS O EMPLEADOS NACIONALES, DEPARTAMENTALES Y MUNICIPALES DEL ORDEN JUDICIAL, ADMINISTRATIVO POLICIVO, PENAL O DE FISCALIA, YA SEA EN PROCESOS, ACTUACIONES, SIMPLES ACTOS O DILIGENCIAS Y GESTIONES, CON FACULTADES DE DESISTIMIENTO, ALLANAMIENTO Y CONCILIACION, EN LOS QUE EL ESTABLECIMIENTO ESTE VINCULADO COMO DEMANDANTE, DEMANDADO O TERCERO INTERVINIENTE. PARAGRAFO: LA FACULTAD DE CONCILIACION, DESISTIMIENTO Y ALLANAMIENTO SE LIMITA HASTA LA SUMA EQUIVALENTE A CINCUENTA (50) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. 2) PARA QUE OTORQUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES CIVILES, COMERCIALES Y PENALES TENDIENTES A LA RECUPERACION DE

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 14
0036226328

116

LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACION, CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRA PROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS RELACIONADOS CON EL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL ANTERIOR. 3) PARA QUE OTORQUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA HACERSE PARTE EN LOS PROCESOS CONCORDATARIOS, DE LIQUIDACION OBLIGATORIA, O REESTRUCTURACION ECONOMICA QUE SE TRAMITEN ANTE LA SUPERINTENDENCIA DE SOCIEDADES O ANTE OTRAS SUPERINTENDENCIAS O ENTIDADES CUANDO SE TRATE DE OTRA CLASE DE DEUDORES, TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS DIVERSAS AUDIENCIAS CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRA PROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS DEL ESTABLECIMIENTO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL PRIMERO. 4) PARA SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE TRABAJO Y DARLOS POR TERMINADO DEL PERSONAL VINCULADO O QUE SE VENTILE AL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 5) PARA CONSTITUIR APODERADO O APODERADOS EN DESARROLLO DE LA REPRESENTACION LABORAL, SI ASI LO CONSIDERA NECESARIO, TENIENDO SUMA DILIGENCIA PARA QUE TECNOQUIMICAS S.A. EN NINGUN CASO QUEDE SIN LA DEBIDA REPRESENTACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y OBLIGACIONES LABORALES. 6) PARA QUE EN DESARROLLO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO EJERZA LAS SIGUIENTES FACULTADES ESPECIALES: A) COMPRAR Y PERMUTAR TODA CLASE DE BIENES MUEBLES CUYA FINALIDAD SEA NECESARIA PARA EL MEJOR DESEMPEÑO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO, HASTA POR LA SUMA QUE INDIQUE LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. PARAGRAFO: ES ENTENDIDO QUE EL APODERADO, EN SU CONDICION DE GERENTE, ESTA FACULTADO PARA REALIZAR LA VENTA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS. B) MANEJAR LAS CUENTAS CORRIENTES CON FACULTADES PARA GIRAR CHEQUES HASTA POR LA CUANTIA QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. C) OTORGAR CREDITOS EN DESARROLLO DE LAS VENTAS DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS, DE ACUERDO CON LO QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. D) RECIBIR A NOMBRE DE LA SOCIEDAD CUALQUIER SUMA DE DINERO, EXPIDIENDO LOS COMPROBANTES EN QUE CONSTE EL PAGO.

C E R T I F I C A :

QUE EL 13 DE FEBRERO DEL AÑO 2002 BAJO EL NRO. 00301 DEL LIBRO V, SE INSCRIBIO EN LA CAMARA DE COMERCIO LA ESCRITURA NRO 310 DEL 31 DE ENERO DEL AÑO 2002, NOTARIA TERCERA CALI

MEDIANTE LA CUAL SE LE CONCEDE PODER ESPECIAL, PERO AMPLIO Y SUFICIENTE A CARLOS ORLANDO MUTIS, MAYOR DE EDAD, VECINO DE BUCARAMANGA, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA No.

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 15
0036226328

91.200.418 DE BUCARAMANGA, GERENTE DEL DISTRITO DE VENTAS DE LA REGIONAL ORIENTE DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN BUCARAMANGA, PARA EL EJERCICIO DE LAS SIGUIENTES FACULTADES: 1) PARA QUE EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A. Y EN ASUNTOS QUE TENGA QUE VER CON EL DISTRITO DE VENTAS SE NOTIFIQUE Y PROMUEVA ACCIONES EN NOMBRE DE ESTA ANTE ENTIDADES PUBLICAS, FUNCIONARIOS O EMPLEADOS NACIONALES, DEPARTAMENTALES Y MUNICIPALES DEL ORDEN JUDICIAL, ADMINISTRATIVO POLICIVO, PENAL O DE FISCALIA, YA SEA EN PROCESOS, ACTUACIONES, SIMPLES ACTOS O DILIGENCIAS Y GESTIONES, CON FACULTADES DE DESISTIMIENTO, ALLANAMIENTO, Y CONCILIACION, EN LOS QUE EL ESTABLECIMIENTO ESTE VINCULADO COMO DEMANDANTE, DEMANDADO O TERCERO INTERVINIENTE. PARAGRAFO: LA FACULTAD DE CONCILIACION, DESISTIMIENTO Y ALLANAMIENTO SE LIMITA HASTA LA SUMA EQUIVALENTE A CINCUENTA (50) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. 2) PARA QUE OTORQUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES CIVILES, COMERCIALES Y PENALES TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACION, CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRA PROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS RELACIONADOS CON EL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL ANTERIOR. 3) PARA QUE OTORQUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA HACERSE PARTE EN LOS PROCESOS CONCORDATARIOS, DE LIQUIDACION OBLIGATORIA, O REESTRUCTURACION ECONOMICA QUE SE TRAMITEN ANTE LA SUPERINTENDENCIA DE SOCIEDADES O ANTE OTRAS SUPERINTENDENCIAS O ENTIDADES CUANDO SE TRATE DE OTRA CLASE DE DEUDORES, TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS DIVERSAS AUDIENCIAS CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRA PROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS DEL ESTABLECIMIENTO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRFO DEL NUMERAL PRIMERO. 4) PARA SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE TRABAJO Y DARLOS POR TERMINADO DEL PERSONAL VINCULADO O QUE SE VINCULE AL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 5) PARA CONSTITUIR APODERADO O APODERADOS EN DESARROLLO DE LA REPRESENTACION LABORAL, SI ASI LO CONSIDERA NECESARIO, TENIENDO SUMA DILIGENCIA PARA QUE TECNOQUIMICAS S.A. EN NINGUN CASO QUEDE SIN LA DEBIDA REPRESENTACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y OBLIGACIONES LABORALES. 6) PARA QUE EN DESARROLLO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO EJERZA LAS SIGUIENTES FACULTADES ESPECIALES: A) COMPRAR Y PERMUTAR TODA CLASE DE BIENES MUEBLES CUYA FINALIDAD SEA NECESARIA PARA EL MEJOR DESEMPEÑO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO, HASTA POR LA SUMA QUE INDIQUE LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. PARAGRAFO: ES ENTENDIDO QUE EL APODERADO, EN SU CONDICION DE GERENTE, ESTA FACULTADO PARA REALIZAR LA VENTA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS. - B) MANEJAR LAS CUENTAS CORRIENTES CON FACULTADES PARA

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA:15:50:09

PAGINA 16
0036226328

118

GIRAR CHEQUES HASTA POR LA CUANTIA QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. C) OTORGAR CREDITOS EN DESARROLLO DE LAS VENTAS DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS, DE ACUERDO CON LO QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. D) RECIBIR A NOMBRE DE LA SOCIEDAD CUALQUIER SUMA DE DINERO, EXPIDIENDO LOS COMPROBANTES EN QUE CONSTE EL PAGO.

C E R T I F I C A :

QUE EL 04 DE MARZO DEL AÑO 2002 BAJO EL NRO. 00418 DEL LIBRO V, SE INSCRIBIO EN LA CAMARA DE COMERCIO LA ESCRITURA NRO 308 DEL 31 DE ENERO DEL AÑO 2002, NOTARIA TERCERA CALI

MEDIANTE LA CUAL SE CONCEDE PODER ESPECIAL, PERO AMPLIO Y SUFICIENTE A HERNANDO ANGULO MOYANO, MAYOR DE EDAD, VECINO DE BOGOTA, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 19.322.139 DE BOGOTA, GERENTE DEL DISTRITO DE VENTAS DE LA REGIONAL CUNDINAMARCA DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN BOGOTA, PARA EL EJERCICIO DE LAS SIGUIENTES FACULTADES: 1) PARA QUE EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A. Y EN ASUNTOS QUE TENGA QUE VER CON EL DISTRITO DE VENTAS SE NOTIFIQUE Y PROMUEVA ACCIONES EN NOMBRE DE ESTA ANTE ENTIDADES PUBLICAS, FUNCIONARIOS O EMPLEADOS NACIONALES, DEPARTAMENTALES Y MUNICIPALES DEL ORDEN JUDICIAL, ADMINISTRATIVO POLICIVO, PENAL O DE FISCALIA, YA SEA EN PROCESOS, ACTUACIONES, SIMPLES ACTOS O DILIGENCIAS Y GESTIONES, CON FACULTADES DE DESISTIMIENTO, ALLANAMIENTO Y CONCILIACION, EN LOS QUE EL ESTABLECIMIENTO ESTE VINCULADO COMO DEMANDANTE, DEMANDADO O TERCERO INTERVINIENTE.

PARAGRAFO: LA FACULTAD DE CONCILIACION, DESISTIMIENTO Y ALLANAMIENTO SE LIMITA HASTA LA SUMA EQUIVALENTE A CINCUENTA (50) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. 2) PARA QUE OTORQUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES CIVILES, COMERCIALES Y PENALES TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACION, CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRA PROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS RELACIONADOS CON EL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL ANTERIOR. 3) PARA QUE OTORQUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA HACERSE PARTE EN LOS PROCESOS CONCORDATARIOS, DE LIQUIDACION OBLIGATORIA, O REESTRUCTURACION ECONOMICA QUE SE TRAMITEN ANTE LA SUPERINTENDENCIA DE SOCIEDADES O ANTE OTRAS SUPERINTENDENCIAS O ENTIDADES CUANDO SE TRATE DE OTRA CLASE DE DEUDORES, TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS DIVERSAS AUDIENCIAS CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRA PROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS DEL ESTABLECIMIENTO CON LAS

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 17
0036226328

LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL PRIMERO. 4) PARA SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE TRABAJO Y DARLOS POR TERMINADO DEL PERSONAL VINCULADO O QUE SE VINCULE AL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 5) PARA CONSTITUIR APODERADO O APODERADOS EN DESARROLLO DE LA REPRESENTACION LABORAL, SI ASI LO CONSIDERA NECESARIO, TENIENDO SUMA DILIGENCIA PARA QUE TECNOQUIMICAS S.A. EN NINGUN CASO QUEDE SIN LA DEBIDA REPRESENTACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y OBLIGACIONES LABORALES. 6) PARA QUE EN DESARROLLO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO EJERZA LAS SIGUIENTES FACULTADES ESPECIALES: A) COMPRAR Y PERMUTAR TODA CLASE DE BIENES MUEBLES CUYA FINALIDAD SEA NECESARIA PARA EL MEJOR DESEMPEÑO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO, HASTA POR LA SUMA QUE INDIQUE LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. PARAGRAFO: ES ENTENDIDO QUE EL APODERADO, EN SU CONDICION DE GERENTE, ESTA FACULTADO PARA REALIZAR LA VENTA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS. B) MANEJAR LAS CUENTAS CORRIENTES CON FACULTADES PARA GIRAR CHEQUES HASTA POR LA CUANTIA QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. C) OTORGAR CREDITOS EN DESARROLLO DE LAS VENTAS DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS, DE ACUERDO CON LO QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. D) RECIBIR A NOMBRE DE LA SOCIEDAD CUALQUIER SUMA DE DINERO, EXPIDIENDO LOS COMPROBANTES EN QUE CONSTE EL PAGO.

C E R T I F I C A :

CAPITAL:	NRO. DE ACCIONES	VALOR NOMINAL
AUTORIZADO		
\$27,200,000,000.00	54,400,000	\$500.00
SUSCRITO		
\$27,123,804,000.00	54,247,608	\$500.00
PAGADO		
\$27,123,804,000.00	54,247,608	\$500.00

C E R T I F I C A :

QUE EL 27 DE MARZO DE 2001 BAJO EL NRO.1979 DEL LIBRO IX, SE INSCRIBIO EN LA CAMARA DE COMERCIO UN DOCUMENTO PRIVADO DE FECHA MARZO 21 DE 2001, EN LA CUAL CONSTA LA SITUACION DE CONTROL EJERCIDA POR LA SOCIEDAD TECNOQUIMICAS S.A.

MATRIZ: TECNOQUIMICAS S.A.
DOMICILIO: SANTIAGO DE CALI.
NACIONALIDAD: COLOMBIANA

ACTIVIDAD: LAS ACTIVIDADES DE TECNOQUIMICAS CORRESPONDEN A LA PRODUCCION Y COMERCIALIZACION DE PRODUCTOS BIOLOGICOS, QUIMICOS, MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS FARMACEUTICOS, PANALES, PRODUCTOS VETERINARIO Y AGRICOLAS, ALIMENTOS, COSMETICOS Y DE TOCADOR Y PRODUCTOS DE ASEO PARA EL HOGAR.

SUBORDINADA: ADHESIVOS INTERNACIONALES S.A.-ADHINTER S.A.

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 18
0036226328

DOMICILIO: PALMIRA. VALLE DEL CAUCA
NACIONALIDAD: COLOMBIANA

ACTIVIDAD: LAS ACTIVIDADES DE ADHINTER S.A. SE DESARROLLAN EXCLUSIVAMENTE EN LA ZONA FRANCA DEL PACIFICO CORRESPONDEN A LA PRODUCCION Y COMERCIALIZACION EN EL MERCADO NACIONAL E INTERNACIONAL DE ADHESIVOS MEDICINALES TALES COMO CURAS, VENDITAS, ESPARADRAPOS, PARCHES, VENDAS; ADHESIVOS PARA USO EN OFICINA TALES COMO CINTAS, PEGANTES, PAPELES ADHESIVOS Y CINTAS ADHESIVAS PARA USO INDUSTRIAL.

PRESUPUESTO DE CONTROL: TECNOQUIMICAS S.A., TIENE SUSCRITAS EN LA SOCIEDAD ADHESIVOS INTERNACIONALES S.A. ADHINTER S.A., LA CANTIDAD DE DOS MILLONES CUATROCIENTOS TREINTA MIL (2.430.000) ACCIONES ORDINARIAS DE VALOR NOMINAL DE CIEN PESOS (\$100.00) SOBRE UN TOTAL DE TRES MILLONES (3.000.000) DE ACCIONES ORDINARIAS SUSCRITAS QUE REPRESENTA UNA PARTICIPACION DIRECTA DEL 81% SOBRE EL TOTAL DEL CAPITAL SUSCRITO Y PAGADO DE LA SOCIEDAD.

C E R T I F I C A :

QUE A SU NOMBRE FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.007050-02 UN ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO DENOMINADO:
TECNOQUIMICAS
UBICADO EN LA:
CL. 23 No. 7 39
DE CALI
Y RENOVO POR EL AÑO 2002.

C E R T I F I C A :

QUE A SU NOMBRE FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.311234-02 UN ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO DENOMINADO:
TECNOQUIMICAS
UBICADO EN LA:
CR. 7 No. 22 122
DE CALI
Y RENOVO POR EL AÑO 2002.

C E R T I F I C A :

QUE A SU NOMBRE FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.311235-02 UN ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO DENOMINADO:
TECNOQUIMICAS
UBICADO EN LA:
CL. 23 No. 4 66
DE CALI
Y RENOVO POR EL AÑO 2002.

C E R T I F I C A :

RENOVACION MATRICULA: QUE LA SOCIEDAD EFECTUO LA RENOVACION DE SU MATRICULA MERCANTIL EL 27 DE MARZO DE 2002.

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 19
0036226328

121

C E R T I F I C A :

QUE NO FIGURAN OTRAS INSCRIPCIONES QUE MODIFIQUEN TOTAL O PARCIALMENTE EL PRESENTE CERTIFICADO

LOS ACTOS DE REGISTRO QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES DESPUES DE LA FECHA DE SU INSCRIPCION, SIEMPRE Y CUANDO, DENTRO DE DICHO TERMINO NO SEAN OBJETO DE RECURSOS EN LA VIA GUBERNATIVA.

C E R T I F I C A :

DADO EN CALI

A LOS 23 DIAS DEL MES DE MAYO

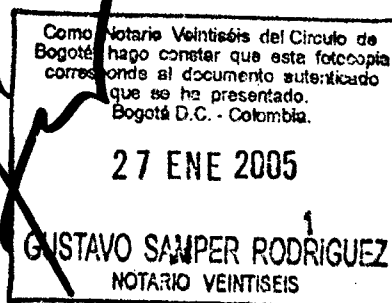
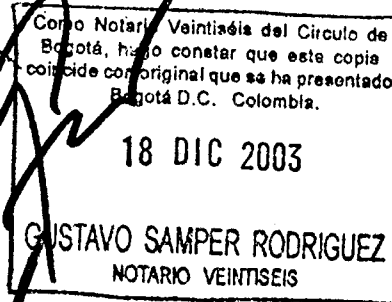
DE 2,002 HORA: 15:50:09

LA INFORMACION SUMINISTRADA EN LA PRESENTE CERTIFICACION, ES RESPONSABILIDAD EXCLUSIVA DE LA CAMARA DE ORIGEN.

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1.995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES.

EL SECRETARIO

123456



29

122

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicacion : 00051031 00000005 Folios: 30
 Fecha (AMD): 2005-04-20 16:45:04
 Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLETA
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 05 - 27,108
 FECHA : ABRIL 14 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
JOSE LUIS REYEZ VILLAMIZARECIBO DE CAJA				95781	13/12/2004	1,383,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	18,000.00
		TOTAL :	\$ 18,000.00

SON: DIEZ Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicaion : 00051031 00000005
Fecha (AMD): 2005-04-20 16:45:04
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO 329 COMPLEME
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 30

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 05 - 28.854
FECHA : ABRIL 20 DE 2005

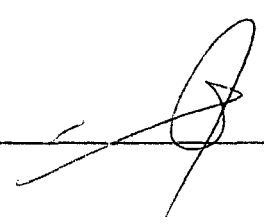
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
JOSE LUIS REYEZ VILLAMIZA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	37738841	20/04/2005	283.000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS
			TOTAL : \$ 283.000.00

SON: DOSCIENTOS OCHENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

United States Patent [19]

Boegesoe et al.

[11] **Patent Number:** **4,943,590**[45] **Date of Patent:** **Jul. 24, 1990**

[54] **PHARMACEUTICALLY USEFUL**
(+)-1-(3-DIMETHYLAMINOPROPYL)-1-(4'-
FLUOROPHENYL)-1,3-DIHYDROSOBEN-
ZOFURAN-5-CARBONITRILE AND
NON-TOXIC ACID ADDITION SALTS
THEREOF

[75] **Inventors:** **Klaus P. Boegesoe**, Lyngby; **Jens**
Perregaard, Jaegerspris, both of
Denmark

[73] **Assignee:** **H. Lundbeck A/S**,
Copenhagen-Valby, Denmark

[21] **Appl. No.:** **363,589**

[22] **Filed:** **Jun. 8, 1989**

[30] **Foreign Application Priority Data**

Jun. 14, 1988 [GB] **United Kingdom** 8814057

[51] **Int. Cl.⁵** **A61K 31/34; C07D 307/87**

[52] **U.S. Cl.** **514/469; 558/422;**
549/467

[58] **Field of Search** **549/467; 558/422;**
514/469

[56] **References Cited****U.S. PATENT DOCUMENTS**

4,136,193 1/1979 Bogeso et al. 549/467
 4,650,884 3/1987 Bogeso 549/467

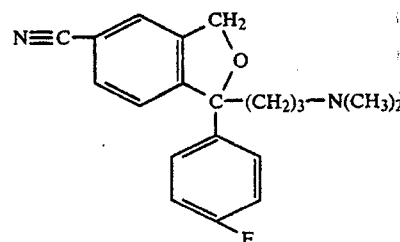
Primary Examiner—Mary C. Lee

Assistant Examiner—Bernard I. Dentz

Attorney, Agent, or Firm—Gordon W. Hueschen

[57] **ABSTRACT**

The two enantiomers of the anti-depressant drug of the
 formula I



are disclosed. Methods for resolving intermediates and
 their stereoselective conversion to a corresponding
enantiomer of I are also disclosed.

12 Claims, No Drawings

EXAMPLE 3

Preparation of citalopram by method (c)

To an ice cooled solution of 28 gr of racemic diol base, II, in 500 ml of dichloromethane were added 32 ml of triethylamine, and 7.5 ml of methansulfonyl chloride in 30 ml of dichloromethane were added dropwise during a half hour. The reaction mixture was washed with 0.1M NaOH solution twice, the organic phase separated, dried (MgSO₄) and the solvent evaporated, leaving 21.5 gr of the title (±)-citalopram as a crystalline base. The thus obtained material was dissolved in a mixture of 2-propanol and methanol (2:1) and an equivalent amount of gaseous HBr was introduced. The mixture was left overnight and the precipitated hydrobromide was filtered off. Yield: 26 gr with MP 184°-186° C.

The enantiomers from Example 1 were tested for their ability to block 5-HT reuptake in standard and reliable test method. Results are shown in Table I in comparison with the racemic mixture of citalopram.

5-HTP-POTENTIATION

The test evaluates the ability of the substance to potentiate the effect of 5-HTP, which results in development of 5-HT syndrome (Christensen, Fjalland, Pedersen, Danneskiold-Samsøe and Svendsen; European J. Pharmacol. 41, 153-162, 1977).

Procedure

Each treatment group consists of 3 mice, and two groups are treated with the highest test dose. A control group only treated with 5-HTP is included and a group treated with citalopram 10 mg/kg and 5-HTP is used as reference for full 5-HT syndrome

The Route of Administration

30 minutes after the administration of the test substance, the other groups are given 5-HTP (100 mg/kg) i.v. (injection time 5-10 sec.). After this 5-HTP dose normal, untreated mice remain unaffected, but if the animals have been pretreated with a substance, which inhibits the uptake of 5-HT or a 5-HT agonist, a 5-HTP syndrome will occur. The symptoms are the same as previously described: (1) excitation, (2) tremor, and (3) abduction of the hind limbs. The animals are observed for 15 minutes and each animal is given one point for each symptom present. Again the result is stated in fractions: 0/9, 1/9, . . . 9/9, where 0, 1, . . . , 9 are the number of points per group after the dose in question. The ED₅₀ value is calculated by log-probit analysis.

INHIBITION OF ³H-SEROTONIN UPTAKE IN RAT BRAIN SYNAPTOSOMES

By this method the inhibition by drugs of the uptake of ³H-serotonin (³H-5-HT) (10 nM) in rat brain synaptosomes is determined in vitro. Method and results in Hyttel, Psychopharmacology 1978, 60, 13-18; Hyttel, Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat. 1982, 6, 277-295; Hyttel & Larsen, Acta pharmacol. tox. 1985, 56, suppl. 1, 146-153.

Procedure p Male Wistar (Mol:Wist) rats (125-250 g) are sacrificed by decapitation and exanguinated. Brain tissue (minus cerebellum) is gently homogenized (glass teflon homogenizer) in 40 vol (w/v) of icecold 0.32M of sucrose containing 1 mM of nialamide. The P₂ fraction (synaptosomal fraction) is obtained by centrifugation (600 g, 10 min and 25000 g, 55 min, 4° C.) and suspended in 800 volumes of a modified Krebs-Ringer-phosphate buffer, pH 7.4.

To 4000 µl of the synaptosomal suspension (5 mg original tissue) on ice are added 100 µl test substance in water. After preincubation at 37° C. for 5 min, 100 µl of ³H-1-NA (final concentration 10 nM) are added and the samples are incubated for 10 min at 37° C. The incubation is terminated by filtering the samples under vacuum through Whatman GF/F filters with a wash of 5 ml buffer containing 10 µM of unlabeled 5-HT. The filters are placed in counting vials and 4 ml of appropriate scintillation fluid (e.g. Picofluor TM15) are added. After shaking for 1 h and storage 2 h in the dark the content of radioactivity is determined by liquid scintillation counting. Uptake is obtained by subtracting the nonspecific binding and passive transport measured in the presence of 10 µM citalopram (Lu 10-171-B).

For determination of the inhibition of uptake five concentrations of drugs covering 3 decades are used.

The measured cpm are plotted against drug concentration on semilogarithmic paper, and the best fitting s-shaped curve is drawn. The IC₅₀-value is determined as the concentration, at which the uptake is 50% of the total uptake in control samples minus the nonspecific binding and uptake in the presence of 10 µM of citalopram.

TABLE I

PHARMACOLOGICAL TEST RESULTS		
Compound	5-HTP pot. ED ₅₀ µmol/kg	5-HT uptake inhibition IC ₅₀ (nM)
(+)-citalopram	2.0	1.1
(-)-citalopram	120	150
(±)-citalopram	3.3	1.8

(+)-1-(3-Dimethylaminopropyl)-1-(4'-fluorophenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-carbonitrile ((+)-citalopram) and the non-toxic acid addition salts thereof may be administered to animals such as dogs, cats, horses, sheep or the like, including human beings, both orally and parenterally, and may be used for example in the form of tablets, capsules, powders, syrups or in the form of the usual sterile solutions for injection. Results upon administration to human being have been very gratifying.

Most conveniently the compounds of Formula I are administered orally in unit dosage form such as tablets or capsules, each dosage unit containing the free amine or a non-toxic acid addition salt of one of the said compounds in a amount of from about 0.10 to about 100 mg, most preferably, however, from about 5 to 50 mg, calculated as the free amine, the total daily dosage usually ranging from about 1.0 to about 500 mg. The exact individual dosages as well as daily dosages in a particular case will, of course, be determined according to established medical principles under the direction of a physician.

When preparing tablets, the active ingredient is for the most part mixed with ordinary tablet adjuvants such

enantiomers

as corn starch, potato starch, talcum, magnesium stearate, gelatine, lactose, gums, or the like.

Typical examples of formulas for composition containing (+)-citalopram in the form of an acid addition salt as the active ingredient, are as follows:

(1) Tablets containing 5 milligrams of (+)-citalopram calculated as the free base:	
Compound 20	5 mg
Lactose	18 mg
Potato starch	27 mg
Saccharose	58 mg
Sorbitol	3 mg
Talcum	5 mg
Gelatine	2 mg
Povidone	1 mg
Magnesium stearate	0.5 mg
(2) Tablets containing 50 milligrams of (+)-citalopram calculated as the free base:	
(+)-citalopram	50 mg
Lactose	16 mg
Potato starch	45 mg
Saccharose	106 mg
Sorbitol	6 mg
Talcum	9 mg
Gelatine	4 mg
Povidone	3 mg
Magnesium stearate	0.6 mg
(3) Syrup containing per milliliter:	
(+)-citalopram	10 mg
Sorbitol	500 mg
Tragacanth	7 mg
Glycerol	50 mg
Methyl-paraben	1 mg
Propyl-paraben	0.1 mg
Ethanol	0.005 ml
Water ad	1 ml
(4) Solution for injection containing per milliliter:	
(+)-citalopram	50 mg
Acetic acid	17.9 mg
Sterile water ad	1 ml
(5) Solution for injection containing per milliliter:	
(+)-citalopram	10 mg
Sorbitol	42.9 mg
Acetic acid	0.63 mg
Sodium hydroxide	22 mg
Sterile water ad	1 ml

Any other pharmaceutical tableting adjuvants may be used provided that they are compatible with the active ingredient, and additional compositions and dosage forms may be similar to those presently used for neuroleptics, analgesics or antidepressants.

Also combinations of (+)-citalopram as well as its non-toxic acid salts with other active ingredients, especially other neuroleptics, thymoleptics, tranquilizers, analgetics or the like, fall within the scope of the present invention.

As previously stated, when isolating the enantiomers of citalopram in the form of an acid addition salt the acid is preferably selected so as to contain an anion which is non-toxic and pharmacologically acceptable, at least in usual therapeutic doses. Representative salts which are included in this preferred group are the hydrochlorides, hydrobromides, sulphates, acetates, phosphates, nitrates, methanesulphonates, ethane-sulphonates, lactates, citrates, tartrates or bitartrates, pamoates and maleates of the amines of Formula I. Other acids are likewise suitable and may be employed if desired. For example: fumaric, benzoic, ascorbic, succinic, salicylic, bismethylenesalicylic, propionic, gluconic, malic, malonic, mandelic, cannamic, citraconic, stearic, palmitic, itaconic, glycolic, benzenesulphonic, and sulphamic

acids may be also be employed as acid addition salt-forming acids.

When it is desired to isolate a compound of the invention in the form of the free base, this may be done according to conventional procedure as by dissolving the isolated or unisolated salt in water, treating with a suitable alkaline material, extracting the liberated free base with a suitable organic solvent drying the extract and evaporating to dryness or fractionally distilling to effect isolation of the free basic amine.

The invention also comprises a method for the alleviation, palliation, mitigation or inhibition of the manifestations of certain physiological-psychological abnormalities of animals, especially depressions by administering to a living animal body, including human beings, an adequate quantity of (+)-citalopram or a non-toxic acid addition salt thereof. An adequate quantity would be from about 0.001 mg to about 10 mg per kg of body weight in each unit dosage, and from about 0.003 milligrams to about 7 milligrams/kg of body weight per day.

It is to be understood that the invention is not limited to the exact details of operation or exact compound or compositions shown and described, as obvious modifications and equivalents will be apparent to one skilled in the art.

We claim:

1. A compound selected from substantially pure (+)-1-(3-Dimethylaminopropyl)-1-(4'-fluorophenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-carbonitrile and non-toxic acid addition salts thereof.

2. A compound of claim 1 being pamoic acid salt of substantially pure (+)-1-(3-dimethylaminopropyl)-1-(4'-fluorophenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-carbonitrile.

3. A pharmaceutical composition in unit dosage form comprising a pharmaceutically acceptable diluent or adjuvant and, as an active ingredient, a compound as defined in claim 1.

4. A pharmaceutical composition in unit dosage form comprising a pharmaceutically acceptable diluent or adjuvant and, as an active ingredient, the compound of claim 2.

5. A pharmaceutical composition in unit dosage form, according to claim 3, wherein the active ingredient is present in an amount from 0.1 to 100 milligram per unit dose.

6. A pharmaceutical composition in unit dosage form, according to claim 4, wherein the active ingredient is present in an amount from 0.1 to 100 milligram per unit dose.

7. A method for the alleviation of depression in a living animal body subject thereto which comprises the step of administering to the living animal body an amount of a compound of claim 1 which is effective for said purpose.

8. A method for the alleviation of depression in a living animal body subject thereto which comprises the step of administering to the living animal body an amount of a compound of claim 2 which is effective for said purpose.

9. Method of claim 10 wherein the compound is administered in the form of a pharmaceutical composition thereof.

10. Method of claim 8 wherein the compound is administered in the form of a pharmaceutical composition thereof.

11. A method for the preparation of a compound as defined in claim 1, which comprises, converting sub-



D2 127

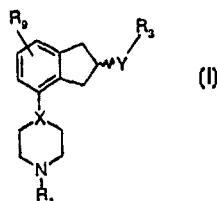
INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : C07D 295/135, 295/155, 211/26, 211/34, A61K 31/495, 31/445	A1	(11) International Publication Number: WO 99/14207
		(43) International Publication Date: 25 March 1999 (25.03.99)
(21) International Application Number: PCT/SE98/01605		(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
(22) International Filing Date: 9 September 1998 (09.09.98)		
(30) Priority Data: 9703379-9 18 September 1997 (18.09.97) SE		
(71) Applicant (for all designated States except US): ASTRA AKTIEBOLAG [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).		
(72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): BERG, Stefan [SE/SE]; Astra Arcus AB, S-151 85 Södertälje (SE). FLORVALL, Lennart [SE/SE]; Astra Arcus AB, S-151 85 Södertälje (SE). ROSS, Svante [SE/SE]; Astra Arcus AB, S-151 85 Södertälje (SE). THORBERG, Seth-Olov [SE/SE]; Astra Arcus AB, S-151 85 Södertälje (SE).		
(74) Agent: ASTRA AKTIEBOLAG; Patent Dept., S-151 85 Södertälje (SE).		Published With international search report. Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.

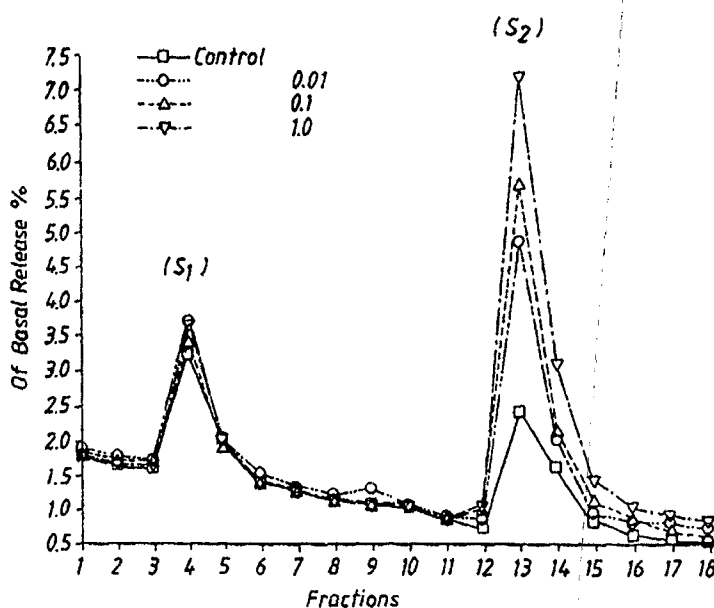
(54) Title: SUBSTITUTED INDAN DERIVATIVES

(57) Abstract

The present invention relates to new piperidyl- or piperazinyl-substituted indan derivatives having formula (I) wherein X is N or CH; Y is NR₂HC₂, CH₂NR₂, NR₂CO, CONR₂ or NR₂SO₂, wherein R₂ is H or C₁-C₆ alkyl; R₁ is H, C₁-C₆ alkyl or C₃-C₆ cycloalkyl; R₃ is C₁-C₆ alkyl, C₃-C₆ cycloalkyl or (CH₂)_n-aryl, wherein aryl is phenyl or a heteroaromatic ring containing one or two heteroatoms selected from N, O and S which may be mono- or di-substituted; n is 0-4; R₉ is H, C₁-C₆ alkyl, C₃-C₆ cycloalkyl OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, halogen, CN, CF₃, OH, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ alkoxy-C₁-C₆ alkyl, NR₆R₇, SO₃CH₃, SO₃CF₃, SO₂NR₆R₇, an unsubstituted or substituted heterocyclic or heteroaromatic ring containing one or two heteroatoms selected from N and O, wherein the substituent(s) is(are) C₁-C₆ alkyl; or COR₈, wherein R₆, R₇ and R₈ are as defined above, as R-enantiomers, S-enantiomers or racemates in the form of a free base or pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof, a process for their preparation, pharmaceutical compositions containing said therapeutically active compounds and to the use of said active compounds in therapy.



3-H-5HT Release



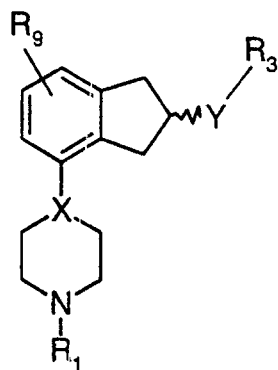
Other localizations of h5-HT_{1B} receptor subtype also exist. A large part of these postsynaptic receptors appear to be located on nerve terminals of other neuronal systems (so called heteroreceptors). Since the h5-HT_{1B} receptor mediates inhibitory responses an antagonist of this receptor subtype might also increase the release of other neurotransmitters than 5-HT.

Compounds having h5-HT_{1B} activity may according to well known and recognised pharmacological tests be divided into full agonists, partial agonists and antagonists.

10 Disclosure of the Invention

The object of the present invention is to provide compounds having a selective effect at the h5-HT_{1B} receptor, preferably antagonistic properties, as well as having a good bioavailability. The effect on the other receptors chosen from, for example, the 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, D₁, D_{2A}, D₃, α_1 and α_2 receptor has been investigated.

15 Accordingly, the present invention provides compounds of the formula I



(I)

20 wherein

X is N or CH;

Y is NR₂CH₂, CH₂NR₂, NR₂CO, CONR₂ or NR₂SO₂

wherein R₂ is H or C₁-C₆ alkyl;

R₁ is H, C₁-C₆ alkyl or C₃-C₆ cycloalkyl;

The compounds of the invention may be used in a combination with a 5-HT reuptake inhibitor, such as fluoxetine, paroxetine, citalopram, clomipramine, sertraline, alaproclate or fluvoxamin, preferably paroxetine or citalopram. Another possible combination is to use the compound of the invention together with a monoamine oxidase inhibitor, such as moclobemide, tranylcypamine, brofaromide or phenelzine, preferably moclobemide or phenelzine. Still another possible combination is the compound of the invention together with a 5-HT_{1A} antagonist, such as the compounds disclosed in WO 96/33710, preferably (R)-5-carbamoyl-3-(N,N-dicyclobutylamino)-8-fluoro-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran.

10 Medical and Pharmaceutical Use

In a further aspect the present invention provides the use of the compounds of formula I in therapy as a 5-HT_{1B} antagonist, partial agonist or full agonist, preferably as an antagonist and the use in the treatment of 5-hydroxytryptamine mediated disorders. Examples of such disorders are disorders in the CNS such as mood disorders (depression, major depressive episodes, dysthymia, seasonal affective disorder, depressive phases of bipolar disorder), anxiety disorders (obsessive compulsive disorder, panic disorder with/without agoraphobia, social phobia, specific phobia, generalized anxiety disorder, posttraumatic stress disorder), personality disorders (disorders of impulse control, trichotellomania), obesity, anorexia, bulimia, premenstrual syndrome, sexual disturbances, alcoholism, tobacco abuse, autism, attention deficit, hyperactivity disorder, migraine, memory disorders (age associated memory impairment, presenile and senile dementia), pathological aggression, schizophrenia, endocrine disorders (e g hyperprolactinaemia), stroke, dyskinesia, Parkinson's disease, thermoregulation, pain and hypertension. Other examples of hydroxytryptamine mediated disorders are urinary incontinence, vasospasm and growth control of tumors (e g lung carcinoma).

Methods of Preparation

The present invention also relates to processes for preparing the compound of formula I. Throughout the following description of such processes it is understood that, where appropriate, suitable protecting groups will be added to, and subsequently removed from,

D3

130

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) EP 0 814 084 A1

(12) EUROPEAN PATENT APPLICATION

(43) Date of publication: 29.12.1997 Bulletin 1997/52 (51) Int Cl.⁶: C07D 401/12, A61K 31/445

(21) Application number: 97304280.7

(22) Date of filing: 18.06.1997

(84) Designated Contracting States: AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU NL PT SE Designated Extension States: RO (30) Priority: 20.06.1996 US 20131 P (71) Applicant: ELI LILLY AND COMPANY Indianapolis, Indiana 46285 (US)	(72) Inventors: • Koch, Daniel James Indianapolis, Indiana 46254 (US) • Rocco, Vincent Patrick Indianapolis, Indiana 46228 (US) (74) Representative: Hudson, Christopher Mark et al Lilly Industries Limited European Patent Operations Erl Wood Manor Windlesham Surrey GU20 6PH (GB)
---	---

(54) Indole derivatives as 5-HT_{1A} antagonists and as inhibitors of serotonin reuptake

(57) A series of 1-(4-indolyloxy)-3-(4-hydroxy-4-naphthylpiperidin-1-yl)propanes are effective pharmaceuticals for the treatment of conditions related to or affected by the reuptake of serotonin and by the serotonin 1_A receptor, yet lack mutagenic potential as measured by assays of chromosomal aberration. The compounds are particularly useful for alleviating the symptoms of nicotine and tobacco withdrawal, and for the treatment of depression and other conditions for which serotonin reuptake inhibitors are used.

EP 0 814 084 A1

day; from about 10 to about 25 mg/day; and a particularly preferred range is from about 20 to about 25 mg/day. It will be understood that the effective amount for a given subject is always to be set by the judgment of the attending physician, and that the dose is subject to modification based on the size of the subject, the lean or fat nature of the subject, the characteristics of the particular compound chosen, the intensity of the subject's tobacco habit, the intensity of the subject's withdrawal symptoms, and psychological factors which may affect the subject's physiological responses. Thus, the effective amount is the amount required to prevent or alleviate the symptoms of withdrawal or partial withdrawal in the subject under treatment.

The effect of compounds in alleviating the symptoms of nicotine withdrawal is evaluated in rats by an auditory startle test, which is carried out as follows.

Procedures for Nicotine Withdrawal Studies

Animals: Male Long Evans rats were individually housed in a controlled environment on a 12 hour light-dark cycle and were given free access to food (Purina Rodent Chow) and water. All treatment groups contained 8-10 rats.

Chronic Nicotine Treatment: Rats were anesthetized with halothane and Alzet osmotic minipumps (Alza Corporation, Palo Alto, CA, Model 2ML2) were implanted subcutaneously. Nicotine ditartrate was dissolved in physiological saline. Pumps were filled with either nicotine ditartrate (6 mg/kg base/day) or physiological saline. Twelve days following implantation of pumps, rats were anesthetized with halothane and the pumps were removed.

Auditory Startle Respose: The sensory motor reactions [auditory startle response (peak amplitude Vmax)] of individual rats was recorded using San Diego Instruments startle chambers (San Diego, CA). Startle sessions consisted of a 5-minute adaptation period at a background noise level of 70±3 dBA immediately followed by 25 presentations of auditory stimuli (120±2 dBA noise, 50 ms duration) presented at 8-second intervals. Peak startle amplitudes were then averaged for all 25 presentations of stimuli for each session. Auditory startle responding was evaluated daily at 24 hour intervals on days 1-4 following nicotine withdrawal.

The invention also provides pharmaceutical compositions which comprise a compound of Formula I, and a method of treating a pathological condition which is created by or is dependent upon decreased availability of serotonin, dopamine or norepinephrine, which method comprises administering the same adjunctive therapy to a subject in need of such treatment.

It will be understood that, while the compounds of Formula I individually provide the benefit of the combination of serotonin reuptake inhibitors and serotonin 1A antagonists, it is entirely possible to administer a compound of Formula I in combination with a conventional serotonin reuptake inhibitor in order to obtain still further enhanced results in potentiating serotonin reuptake inhibition.

Fluoxetine, N-methyl-3-(p-trifluoromethylphenoxy)-3-phenylpropylamine, is marketed in the hydrochloride salt form, and as the racemic mixture of its two enantiomers. U. S. Patent 4,314,081 is an early reference on the compound. Robertson, et al., *J. Med. Chem.* 31, 1412 (1988), taught the separation of the R and S enantiomers of fluoxetine and showed that their activity as serotonin uptake inhibitors is similar to each other. In this document the word "fluoxetine" will be used to mean any acid addition salt or the free base, and to include either the racemic mixture or either of the R and S enantiomers.

Duloxetine, N-methyl-3-(1-naphthalenyloxy)-3-(2-thienyl)propanamine, is usually administered as the hydrochloride salt and as the (+) enantiomer. It was first taught by U.S. Patent 4,956,388, which shows its high potency. The word "duloxetine" will be used here to refer to any acid addition salt or the free base of the molecule.

Venlafaxine is known in the literature, and its method of synthesis and its activity as an inhibitor of serotonin and norepinephrine uptake are taught by U.S. Patent 4,761,501. Venlafaxine is identified as compound A in that patent.

Milnacipran (N,N-diethyl-2-aminomethyl-1-phenylcyclopropanecarboxamide) is taught by U.S. Patent 4,478,836, which prepared milnacipran as its Example 4. The patent describes its compounds as antidepressants. Moret, et al., *Neuropharmacology* 24, 1211-19 (1985), describe its pharmacological activities.

Citalopram, 1-[3-(dimethylamino)propyl]-1-(4-fluorophenyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofurancarbonitrile, is disclosed in U.S. Patent 4,136,193 as a serotonin reuptake inhibitor. Its pharmacology was disclosed by Christensen, et al., *Eur. J. Pharmacol.* 41, 153 (1977), and reports of its clinical effectiveness in depression may be found in Dufour, et al., *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2, 225 (1987), and Timmerman, et al., *ibid.*, 239.

Fluvoxamine, 5-methoxy-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1-pentanone O-(2-aminoethyl)oxime, is taught by U.S. Patent 4,085,225. Scientific articles about the drug have been published by Claassen, et al., *Brit. J. Pharmacol.* 60, 505 (1977); and De Wilde, et al., *J. Affective Disord.* 4, 249 (1982); and Benfield, et al., *Drugs* 32, 313 (1986).

Sertraline, 1-(3,4-dichlorophenyl)-4-methylaminotetralin, is disclosed in US Patent 4,536,518.

Paroxetine, trans-(-)-3-[(1,3-benzodioxol-5-yloxy)methyl]-4-(4-fluorophenyl)piperidine, may be found in U.S. Patents 3,912,743 and 4,007,196. Reports of the drug's activity are in Lassen, *Eur. J. Pharmacol.* 47, 351 (1978); Hassan, et al., *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 19, 705 (1985); Laursen, et al., *Acta Psychiat. Scand.* 71, 249 (1985); and Battagay, et al., *Neuropsychobiology* 13, 31 (1985).

All of the U.S. patents which have been mentioned above in connection with compounds used in the present invention are incorporated herein by reference.

In general, combinations and methods of treatment using fluoxetine or duloxetine as the SRI are preferred.

It will be understood by the skilled reader that all of the compounds used in the present invention are capable of forming salts, and that the salt forms of pharmaceuticals are commonly used, often because they are more readily crystallized and purified than are the free bases. In all cases, the use of the pharmaceuticals described above as salts is contemplated in the description herein, and often is preferred, and the pharmaceutically acceptable salts of all of the compounds are included in the names of them.

The dosages of the drugs used in the present combination must, in the final analysis, be set by the physician in charge of the case, using knowledge of the drugs, the properties of the drugs in combination as determined in clinical trials, and the characteristics of the subject, including diseases other than that for which the physician is treating the subject. General outlines of the dosages, and some preferred human dosages, can and will be provided here. Dosage guidelines for some of the drugs will first be given separately; in order to create a guideline for any desired combination, one would choose the guidelines for each of the component drugs.

Fluoxetine: from about 1 to about 80 mg, once/day; preferred, from about 10 to about 40 mg once/day; preferred for bulimia and obsessive-compulsive disease, from about 20 to about 80 mg once/day;

Duloxetine: from about 1 to about 30 mg once/day; preferred, from about 5 to about 20 mg once/day;

Venlafaxine: from about 10 to about 150 mg once-thrice/day; preferred, from about 25 to about 125 mg thrice/day;

Milnacipran: from about 10 to about 100 mg once-twice/day; preferred, from about 25 to about 50 mg twice/day;

Citalopram: from about 5 to about 50 mg once/day; preferred, from about 10 to about 30 mg once/day;

Fluvoxamine: from about 20 to about 500 mg once/day; preferred, from about 50 to about 300 mg once/day;

Paroxetine: from about 5 to about 100 mg once/day; preferred, from about 50 to about 300 mg once/day.

In more general terms, one would create a combination of the present invention by choosing a dosage of SRI according to the spirit of the above guideline, and choosing a dosage of the compound of Formula I in the ranges taught above.

Preferred pathological conditions to be treated by the present treatment methods include depression, bulimia, obsessive-compulsive disease and obesity. Another preferred condition more specific to combinations including preferably duloxetine but also venlafaxine and milnacipran is urinary incontinence.

Depression in its many variations has recently become much more visible to the general public than it has previously been. It is now recognized as an extremely damaging disorder, and one that afflicts a surprisingly large fraction of the human population. Suicide is the most extreme symptom of depression, but millions of people, not quite so drastically afflicted, live in misery and partial or complete uselessness, and afflict their families as well by their affliction. The introduction of fluoxetine was a breakthrough in the treatment of depression, and depressives are now much more likely to be diagnosed and treated than they were only a decade ago. Duloxetine is in clinical trials for the treatment of depression and is likely to become a marketed drug for the purpose.

Depression is often associated with other diseases and conditions, or caused by such other conditions. For example, it is associated with Parkinson's disease; with HIV; with Alzheimer's disease; and with abuse of anabolic steroids. Depression may also be associated with abuse of any substance, or may be associated with behavioral problems resulting from or occurring in combination with head injuries, mental retardation or stroke. Depression in all its variations is a preferred target of treatment with the present adjunctive therapy method and compositions.

Obsessive-compulsive disease appears in a great variety of degrees and symptoms, generally linked by the victim's uncontrollable urge to perform needless, ritualistic acts. Acts of acquiring, ordering, cleansing and the like, beyond any rational need or rationale, are the outward characteristic of the disease. A badly afflicted subject may be unable to do anything but carry out the rituals required by the disease. Fluoxetine is approved in the United States and other countries for the treatment of obsessive-compulsive disease and has been found to be effective.

Obesity is a frequent condition in the American population. It has been found that fluoxetine will enable an obese subject to lose weight, with the resulting benefit to the circulation and heart condition, as well as general well being and energy.

Urinary incontinence is classified generally as stress or urge incontinence, depending on whether its root cause is the inability of the sphincter muscles to keep control, or the overactivity of the bladder muscles. Duloxetine controls both types of incontinence, or both types at once, and so is important to the many who suffer from this embarrassing and disabling disorder.

The present treatment methods are useful for treating many other diseases, disorders and conditions as well, as set out below. In many cases, the diseases to be mentioned here are classified in the International Classification of Diseases, 9th Edition (ICD), or in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd Version Revised, published by the American Psychiatric Association (DSM). In such cases, the ICD or DSM code numbers are supplied

below for the convenience of the reader.

depression, ICD 296.2 & 296.3, DSM 296.2, 296.3, 296.81, 296.82, 296.83, 310.10, 318.00, 317.00
migraine

pain, particularly neuropathic pain

bulimia, ICD 307.51, DSM 307.51

premenstrual syndrome or late luteal phase syndrome,
DSM 307.90

alcoholism, ICD 305.0, DSM 305.00 & 303.90

tobacco abuse, ICD 305.1, DSM 305.10 & 292.00

panic disorder, ICD 300.01, DSM 300.01 & 300.21

anxiety, ICD 300.02, DSM 300.00

post-traumatic syndrome, DSM 309.89

memory loss, DSM 294.00

dementia of aging, ICD 290

social phobia, ICD 300.23, DSM 300.23

attention deficit hyperactivity disorder, ICD 314.0

disruptive behavior disorders, ICD 312

impulse control disorders, ICD 312, DSM 312.39 & 312.34

borderline personality disorder, ICD 301.83, DSM 301.83

chronic fatigue syndrome

premature ejaculation, DSM 302.75

erectile difficulty, DSM 302.72

anorexia nervosa, ICD 307.1, DSM 307.10

disorders of sleep, ICD 307.4

autism

mutism

trichotillomania

Further, the compounds of Formula I are useful for alleviating the symptoms of smoking cessation or nicotine withdrawal when administered alone or in combination with a serotonin reuptake inhibitor. The SRI's to be used in this treatment method, and the administration methods and formulations, are as described above. The use of the present compounds with SRI's in subjects striving to stop use of tobacco or nicotine provides surprisingly complete alleviation of the usual painful and damaging symptoms of such subjects, including nervousness, irritability, craving, excessive appetite, anxiety, depression in many forms, inability to concentrate, and the like. Thus, the control or elimination of weight gain in the subject undergoing withdrawal from or reduction of tobacco or nicotine use is a particularly valuable and preferred benefit of the use of a present compound in combination with an SRI.

Therapeutic applications

The compounds of Formula I are useful for other important therapeutic purposes, as well as in combination with SRIs and in nicotine withdrawal or smoking cessation cases. In particular, the compounds are valuable for binding, blocking or modulating the serotonin 1_A receptor, and for the treatment or prophylaxis of conditions caused by or influenced by defective function of that receptor. In particular, the compounds are useful for antagonism at the serotonin 1_A receptor and accordingly are used for the treatment or prevention of conditions caused by or affected by excessive activity of that receptor.

More particularly, the compounds are useful in the treatment of anxiety, depression, hypertension, cognitive disorders, psychosis, sleep disorders, gastric motility disorders, sexual dysfunction, brain trauma, memory loss, appetite disorders and obesity, substance abuse, obsessive-compulsive disease, panic disorder and migraine.

Anxiety and its frequent concomitant, panic disorder, may be particularly mentioned in connection with the present compounds. The subject is carefully explained by the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, published by the American Psychiatric Association, which classifies anxiety under its category 300.02. A further particularly noted disorder is depression and the group of depression-related disorders, which are discussed above in the discussion of adjunctive therapy with SRIs.

The unique combination of pharmacological properties possessed by the compounds of Formula I permit those compounds to be used in a method of simultaneously treating anxiety and depression. The anxiety portion of the combined syndrome is believed to be attacked by the 5HT- 1_A receptor-affecting property of the compounds, and the depression portion of the condition is believed to be addressed by the reuptake inhibition property. Thus, administration

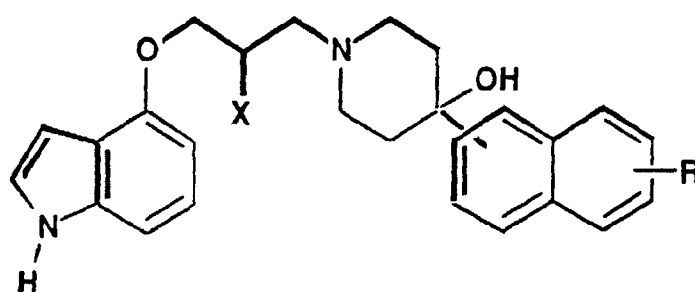
Formulation 1

Hard gelatin capsules are prepared using the following ingredients:

	Quantity (mg/capsule)
Example 10	20 mg
Starch, dried	200 mg
Magnesium stearate	10 mg
Total	<u>230 mg</u>

Claims

1. A compound of formula I



I

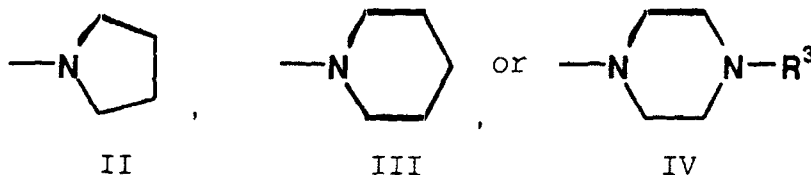
where

X is hydrogen or hydroxy;

R is hydrogen, hydroxy, cyano, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ acyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, aryl, C₁-C₆ alkoxy, aryloxy, aryl-(C₁-C₄ alkylene)oxy, C₁-C₆ alkyl-S(O)_n-, aryl-S(O)_n-, -NR¹R², or -C(O)NR¹R²;

n is 0, 1 or 2; and

R¹ and R² are independently hydrogen, C₁-C₆ alkyl, or phenyl, or taken together with the nitrogen to which they are attached form a ring of formula:

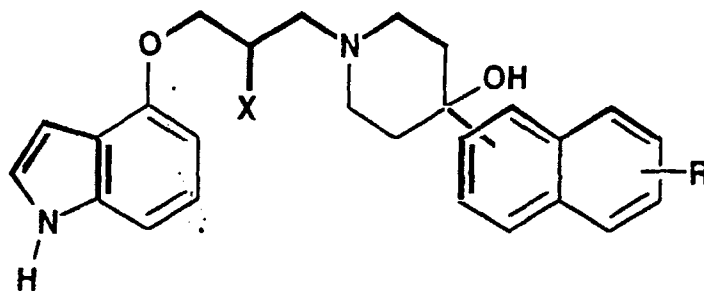


where R³ is hydrogen, C₁-C₆ alkyl, phenyl, benzyl, or -C(O)O-(C₁-C₆ alkyl), or pharmaceutically acceptable salts thereof.

2. A compound of **Claim 1** where X is hydroxy.
3. A compound of **Claim 1** or **2** where R is hydrogen.
4. A compound of **Claim 1** which is (2S)-(-)-1-(4-indolyloxy)-3-[4-hydroxy-4-(naphth-2-yl)piperidin-1-yl]-2-propanol, or pharmaceutically acceptable salts thereof.

135

5. A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier or excipient and a compound of any of **Claims 1, 2, 3, or 4**.
6. A method of inhibiting the reuptake of serotonin and affecting the 5-HT_{1A} receptor which comprises administering to a subject in need of such treatment an effective amount of a compound of the formula



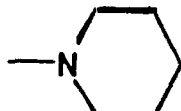
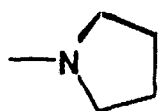
where

X is hydrogen or hydroxy;

R is hydrogen, hydroxy, cyano, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ acyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, aryl, C₁-C₆ alkoxy, aryloxy, aryl-(C₁-C₄ alkylene)oxy, C₁-C₆ alkyl-S(O)_n, aryl-S(O)_n, -NR¹R², or -C(O)NR¹R²;

n is 0, 1 or 2; and

R¹ and R² are independently hydrogen, C₁-C₆ alkyl, or phenyl, or taken together with the nitrogen to which they are attached form a ring of formula:

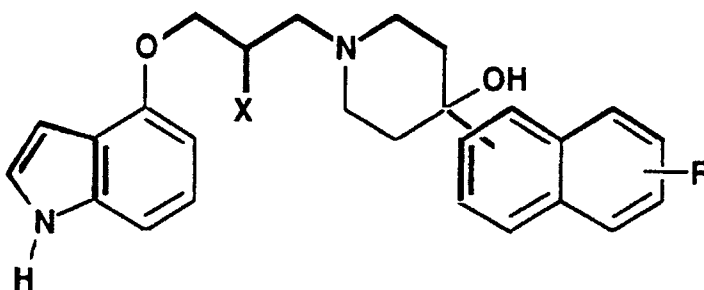


or



where R³ is hydrogen, C₁-C₆ alkyl, phenyl, benzyl, or -C(O)O-(C₁-C₆ alkyl), or pharmaceutically acceptable salts thereof.

7. A method of affecting the 5-HT_{1A} receptor which comprises administering to a subject in need of such treatment an effective amount of a compound of the formula I



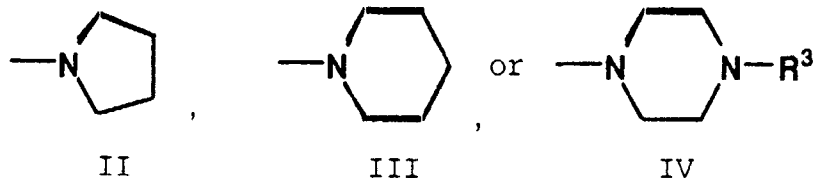
where

X is hydrogen or hydroxy;

R is hydrogen, hydroxy, cyano, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ acyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, aryl, C₁-C₆ alkoxy, aryloxy, aryl-(C₁-C₄ alkylene)oxy, C₁-C₆ alkyl-S(O)_n, aryl-S(O)_n, -NR¹R², or -C(O)NR¹R²;

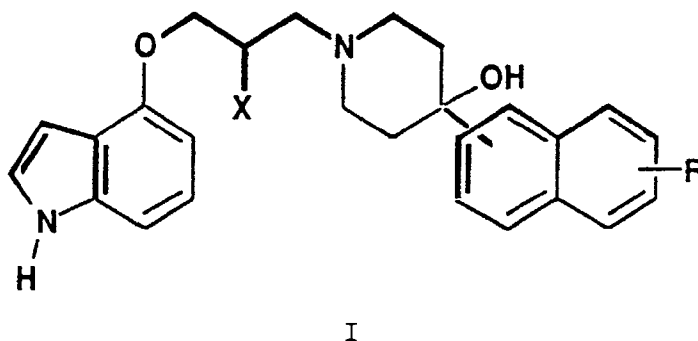
n is 0, 1 or 2; and

R¹ and R² are independently hydrogen, C₁-C₆ alkyl, or phenyl, or taken together with the nitrogen to which they are attached form a ring of formula:



where R³ is hydrogen, C₁-C₆ alkyl, phenyl, benzyl, or -C(O)O-(C₁-C₆ alkyl), or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

8. A method of inhibiting the reuptake of serotonin which comprises administering to a subject in need of such treatment an effective amount of a compound of formula I



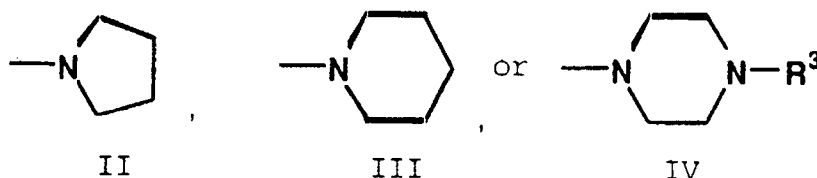
where

X is hydrogen or hydroxy;

R is hydrogen, hydroxy, cyano, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ acyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, aryl, C₁-C₆ alkoxy, aryloxy, aryl-(C₁-C₄ alkylene)oxy, C₁-C₆ alkyl-S(O)_n, aryl-S(O)_n, -NR¹R², or -C(O)NR¹R²;

n is 0, 1 or 2; and

R¹ and R² are independently hydrogen, C₁-C₆ alkyl, or phenyl, or taken together with the nitrogen to which they are attached form a ring of formula:



where R³ is hydrogen, C₁-C₆ alkyl, phenyl, benzyl, or -C(O)O-(C₁-C₆ alkyl), or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

137

9. A method of preventing or alleviating the symptoms caused by withdrawal or partial withdrawal from the use of tobacco or of nicotine which comprises the method of **Claim 8**.
10. A method of treating depression which comprises the method of **Claim 8**.
11. A method of treating anxiety which comprises the method of **Claim 7**.
12. A method of treating both anxiety and depression which comprises the method of **Claim 8**.
13. A method of treating a condition chosen from the group consisting of hypertension, cognitive disorders, psychosis, sleep disorders, gastric motility disorders, sexual dysfunction, brain trauma, memory loss, eating disorders and obesity, substance abuse, obsessive-compulsive disease, panic disorder and migraine, comprising the method of **Claim 7**.
14. A method of treating a condition chosen from the group consisting of obsessive-compulsive disease, obesity, migraine, pain, particularly neuropathic pain, bulimia, premenstrual syndrome or late luteal syndrome, alcoholism, tobacco abuse, panic disorder, anxiety, post-traumatic syndrome, memory loss, dementia of aging, social phobia, attention-deficit hyperactivity disorder, disruptive behavior disorders, impulsive control disorders, borderline personality disorder, chronic fatigue syndrome, premature ejaculation, erectile difficulty, anorexia nervosa, disorders of sleep, autism, mutism and trichotilomania, comprising the method of **Claim 8**.
15. A method of **Claim 9** wherein a serotonin reuptake inhibitor is also administered to the subject.
16. A method of **Claim 15** in which the serotonin reuptake inhibitor is Fluoxetine or Duloxetine.
17. A method of any one of **Claims 6-15** where the compound is (2S)-(-)-1-(4-indolyloxy)-3-[4-hydroxy-4-(naphth-2-yl) piperidin-1-yl]-2-propanol, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
18. The use of a compound as claimed in any one of **Claims 1 to 4** for the manufacture of a medicament for the treatment of diseases mediated by the 5-HT_{1A} receptor and inhibiting the reuptake of serotonin.
19. The use of a compound as claimed in any one of **Claims 1 to 4** for the manufacture of a medicament for the treatment of depression, anxiety or alleviating the symptoms caused by withdrawal or partial withdrawal from the use of tobacco or nicotine.



US005627196A

United States Patent [19][11] **Patent Number:** **5,627,196****Audia et al.**[45] **Date of Patent:** **May 6, 1997**[54] **COMPOUNDS HAVING EFFECTS ON
SEROTONIN-RELATED SYSTEMS**

- [75] Inventors: **James E. Audia**, Indianapolis; **David J. Hibschan**, Bargersville; **Joseph H. Krushinski, Jr.**; **Thomas E. Mabry**, both of Indianapolis; **Jeffrey S. Nissen**; **Kurt Rasmussen**, both of Fishers; **Vincent P. Rocco**, Indianapolis; **John M. Schaus**, Zionsville; **Dennis C. Thompson**; **David T. Wong**, both of Indianapolis, all of Ind.

- [73] Assignee: **Eli Lilly and Company**, Indianapolis, Ind.

- [21] Appl. No.: **468,948**

- [22] Filed: **Jun. 6, 1995**

Related U.S. Application Data

- [63] Continuation-in-part of Ser. No. 373,823, Jan. 17, 1995, abandoned.
- [51] Int. Cl.⁶ **A61K 31/445**; C07D 409/00
- [52] U.S. Cl. **514/323**; 514/316; 514/255; 514/235.2; 514/231.5; 546/187; 546/201; 546/195; 544/124; 544/360
- [58] Field of Search 546/201, 187, 546/195; 514/231.5, 235.2, 255, 316, 323; 544/124, 360

[56] **References Cited****U.S. PATENT DOCUMENTS**

3,929,793	12/1975	Popelak et al.	260/268
4,146,630	3/1979	Kampe et al.	424/267
4,244,961	1/1981	Kluge et al.	424/267
4,288,442	9/1981	Friebe et al.	424/267
4,304,915	12/1981	Berthold	546/201
4,361,562	11/1982	Berthold	424/250
4,460,586	7/1984	Berthold	424/250
4,803,203	2/1989	Caprathe et al.	514/230.5
4,849,431	7/1989	Sugimoto	514/331
4,935,414	6/1990	Stenzel et al.	514/250
5,013,761	5/1991	Beedle et al.	514/650

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

0000485	2/1979	European Pat. Off.
2073738	10/1981	United Kingdom
2163150	2/1986	United Kingdom
92/18089	10/1992	WIPO

OTHER PUBLICATIONS

Mutschler. Drug Actions Basic Principles and Therapeutic Aspects. Med Pharm Sci. Publ. (1995) pp. 309-312.

Foye et al. "Principles of Medicinal Chemistry" published 1995 by Williams & Wilkins (Media), pp. 199-200, 208.

West, et al., *Psychopharmacology*, 104, 91-96 (1991).

Hilleman, et al., *Arch. Intern. Med.*, 152, 350-352 (1992).

Artigas. *TiPs*, 14, 262 (1993).

Fuller. *Life Sciences*, 55, 163-167 (1994).

Jacobsen. *J. Clin. Psychiatry*, 52, 217-220 (1991).

Hjorth. *J. Neurochem.*, 60, 776-779 (1993).

Artigas, et al., *Arch. Gen. Psychiatry*, 51, 248-251 (1994).

Hoey, et al., *European J. of Pharm.*, 231, 477-480. (1993).

Marxer, et al., *J. Org. Chem.*, 40, 1427-1433 (1975).

Parham, et al., *J. Org. Chem.*, 41, 2628-2635 (1976).

Yamato, et al., *J. Med. Chem.*, 24, 194-198 (1981).

Evans, et al., *J. Med. Chem.*, 35, 3919-3927 (1992).

Efange, et al., *J. Med. Chem.*, 37, 2574-2582 (1994).

Chambers, et al., *J. Med. Chem.*, 35, 2033-2039 (1992).

Armah, et al., *Br. J. Pharmacol.*, 96, 807-816 (1989).

Derwent Abstract, Japanese 2121-924-A 1981.

Derwent Abstract, Japanese 2121-966-A 1981.

Primary Examiner—Mukund J. Shah

Assistant Examiner—Anthony Bottino

Attorney, Agent, or Firm—Joseph A. Jones; David E. Boone

[57]

ABSTRACT

A series of hetero-oxy alkanamines are effective pharmaceuticals for the treatment of conditions related to or affected by the reuptake of serotonin and by the serotonin 1_A receptor. The compounds are particularly useful for alleviating the symptoms of nicotine and tobacco withdrawal, and for the treatment of depression and other conditions for which serotonin reuptake inhibitors are used.

56 Claims, No Drawings

anxiety, restlessness, lack of concentration, lightheadedness, insomnia, tremor, increased hunger and weight gain, and, of course, a craving for tobacco.

At the present time, probably the most widely used therapy to assist the cessation of tobacco use is nicotine replacement, by the use of nicotine chewing gum or nicotine-providing transdermal patches. It is widely known, however, that nicotine replacement is less effective without habit-modifying psychological treatment and training.

Thus, the present method of preventing or alleviating the symptoms caused by withdrawal or partial withdrawal from the use of tobacco or of nicotine comprises the previously discussed method of affecting the serotonin 1_A receptor, in that the treatment method comprises the administration of an effective amount of one of the serotonin 1_A receptor-active compounds of Formula XII to the subject. The method of the present invention is broadly useful in assisting persons who want to cease or reduce their use of tobacco or nicotine. Most commonly, the form of tobacco use is smoking, most commonly the smoking of cigarettes. The present invention is also helpful, however, in assisting in breaking the habit of all types of tobacco smoking, as well as the use of snuff, chewing tobacco, etc. The present method is also helpful to those who have replaced, or partially replaced, their use of tobacco with the use of nicotine replacement therapy. Thus, such subjects can be assisted to reduce and even eliminate entirely their dependence on nicotine in all forms.

A particular benefit of therapy with the present compounds is the elimination or reduction of the weight gain which very often results from reducing or withdrawing from use of tobacco or nicotine.

It will be understood that the present invention is useful for preventing or alleviating the withdrawal symptoms which afflict subjects who are trying to eliminate or reduce their use of tobacco or nicotine. The common withdrawal symptoms of such people include, at least, irritability, anxiety, restlessness, lack of concentration, insomnia, nervous tremor, increased hunger and weight gain, lightheadedness, and the craving for tobacco or nicotine. The prevention or alleviation of such symptoms, when they are caused by or occur in conjunction with ceasing or reducing the subject's use of tobacco or nicotine is a desired result of the present invention and an important aspect of it.

The invention is carried out by administering an effective amount of a compound of Formula XII to a subject who is in need of or carrying out a reduction or cessation of tobacco or nicotine use.

The effective amount of compound to be administered, in general, is from about 1 to about 100 mg/day; as usual, the daily dose may be administered in a single bolus, or in divided doses, depending on the judgment of the physician in charge of the case. A more preferred range of doses is from about 5 to about 100 mg/day; other dosage ranges which may be preferred in certain circumstances are from about 10 to about 50 mg/day; from about 5 to about 50 mg/day; from about 10 to about 25 mg/day; and a particularly preferred range is from about 20 to about 25 mg/day. It will be understood that the effective amount for a given subject is always to be set by the judgment of the attending physician, and that the dose is subject to modification based on the size of the subject, the lean or fat nature of the subject, the characteristics of the particular compound chosen, the intensity of the subject's tobacco habit, the intensity of the subject's withdrawal symptoms, and psychological factors which may affect the subject's physiological responses. Thus, the effective amount is the amount required to prevent or alleviate the symptoms of withdrawal or partial withdrawal in the subject under treatment.

The effect of the compounds in alleviating the symptoms of nicotine withdrawal was evaluated in rats by an auditory startle test, which was carried out as follows.

Procedures for Nicotine Withdrawal Studies

Animals:

Male Long Evans rats were individually housed in a controlled environment on a 12 hour light-dark cycle and were given free access to food (Purina Rodent Chow) and water. All treatment groups contained 8-10 rats.

Chronic Nicotine Treatment:

Rats were anesthetized with halothane and Alzet osmotic minipumps (Alza Corporation, Palo Alto, Calif., Model 2ML2) were implanted subcutaneously. Nicotine ditartrate was dissolved in physiological saline. Pumps were filled with either nicotine ditartrate (6 mg/kg base/day) or physiological saline. Twelve days following implantation of pumps, rats were anesthetized with halothane and the pumps were removed.

Auditory Startle Response:

The sensory motor reactions [auditory startle response (peak amplitude V_{max})] of individual rats was recorded using San Diego Instruments startle chambers (San Diego, Calif.). Startle sessions consisted of a 5-minute adaptation period at a background noise level of 70 ± 3 dBA immediately followed by 25 presentations of auditory stimuli (120 ± 2 dBA noise, 50 ms duration) presented at 8-second intervals. Peak startle amplitudes were then averaged for all 25 presentations of stimuli for each session. Auditory startle responding was evaluated daily at 24 hour intervals on days 1-4 following nicotine withdrawal. Representative compounds were found to attenuate the startle response during nicotine withdrawal at very low effective doses.

Combination with reuptake inhibitors

A further application of the compounds of Formula XII is their use in combination with a serotonin reuptake inhibitor to potentiate the action of those drugs by increasing the availability of serotonin, as well as norepinephrine and dopamine, in the brain of subjects to whom the drug combination is administered. Typical and appropriate reuptake inhibitors (SRI) are fluoxetine, duloxetine, venlafaxine, sertraline, milnacipran, citalopram, fluvoxamine and paroxetine. Accordingly, the present invention provides a method for potentiating the action of a serotonin reuptake inhibitor, particularly one of the group consisting of fluoxetine, duloxetine, venlafaxine, milnacipran, sertraline, citalopram, fluvoxamine and paroxetine, in increasing the availability of serotonin, norepinephrine and dopamine in the brain, comprising administering said serotonin reuptake inhibitor in combination with the present method of affecting the serotonin 1_A receptor. The invention also provides pharmaceutical compositions which comprise a serotonin reuptake inhibitor in combination with a compound of Formula I, and a method of treating a pathological condition which is created by or is dependent upon decreased availability of serotonin, dopamine or norepinephrine, which method comprises administering the same adjunctive therapy to a subject in need of such treatment.

It will be understood that it is preferred to carry out the present combination aspect of the invention with compounds of Formula XII which are outside the scope of Formula XIII, since the Formula XIII compounds clearly provide, individually, the benefit of the presently described combination. However, it is entirely possible to administer a compound of Formula XIII, as a special case of the present combination, in combination with a conventional serotonin reuptake inhibitor in order to obtain still further enhanced results in potentiating the serotonin reuptake inhibition.

Fluoxetine, N-methyl-3-(p-trifluoromethylphenoxy)-3-phenylpropylamine, is marketed in the hydrochloride salt form, and as the racemic mixture of its two enantiomers. U.S. Pat. No. 4,314,081 is an early reference on the compound. Robertson, et al., *J. Med. Chem.* 31, 1412 (1988), taught the separation of the R and S enantiomers of fluoxetine and showed that their activity as serotonin uptake inhibitors is similar to each other. In this document, the word "fluoxetine" will be used to mean any acid addition salt or the free base, and to include either the racemic mixture or either of the R and S enantiomers.

Duloxetine, N-methyl-3-(1-naphthalenyloxy)-3-(2-thienyl)propanamine, is usually administered as the hydrochloride salt and as the (+) enantiomer. It was first taught by U.S. Pat. No. 4,956,388, which shows its high potency. The word "duloxetine" will be used here to refer to any acid addition salt or the free base of the molecule.

Venlafaxine is known in the literature, and its method of synthesis and its activity as an inhibitor of serotonin and norepinephrine uptake are taught by U.S. Pat. No. 4,761,501. Venlafaxine is identified as compound A in that patent.

Milnacipran (N,N-diethyl-2-aminomethyl-1-phenylcyclopropanecarboxamide) is taught by U.S. Pat. No. 4,478,836, which prepared milnacipran as its Example 4. The patent describes its compounds as antidepressants. Moret, et al., *Neuropharmacology* 24, 1211-19 (1985), describe its pharmacological activities.

Citalopram, 1-[3-(dimethylamino)propyl]-1-(4-fluorophenyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofuranecarbonitrile, is disclosed in U.S. Pat. No. 4,136,193 as a serotonin reuptake inhibitor. Its pharmacology was disclosed by Christensen, et al., *Eur. J. Pharmacol.* 41, 153 (1977), and reports of its clinical effectiveness in depression may be found in Dufour, et al., *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2, 225 (1987), and Timmerman, et al., *ibid.*, 239.

Fluvoxamine, 5-methoxy-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1-pentanone O-(2-aminoethyl)oxime, is taught by U.S. Pat. No. 4,085,225. Scientific articles about the drug have been published by Claassen, et al., *Brit. J. Pharmacol.* 60, 505 (1977); and De Wilde, et al., *J. Affective Disord.* 4, 249 (1982); and Benfield, et al., *Drugs* 32, 313 (1986).

Sertraline, 1-(3,4-dichlorophenyl)-4-methylaminotetralin, is disclosed in U.S. Pat. No. 4,536,518.

Paroxetine, trans-(-)-3-[(1,3-benzodioxol-5-yloxy)methyl]-4-(4-fluorophenyl)piperidine, may be found in U.S. Pat. Nos. 3,912,743 and 4,007,196. Reports of the drug's activity are in Lassen, *Eur. J. Pharmacol.* 47, 351 (1978); Hassan, et al., *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 19, 705 (1985); Laursen, et al., *Acta Psychiat. Scand.* 71, 249 (1985); and Battagay, et al., *Neuropsychobiology* 13, 31 (1985).

All of the U.S. patents which have been mentioned above in connection with compounds used in the present invention are incorporated herein by reference.

In general, combinations and methods of treatment using fluoxetine or duloxetine as the SRI are preferred.

It will be understood by the skilled reader that all of the compounds used in the present invention are capable of forming salts, and that the salt forms of pharmaceuticals are commonly used, often because they are more readily crystallized and purified than are the free bases. In all cases, the use of the pharmaceuticals described above as salts is contemplated in the description herein, and often is preferred, and the pharmaceutically acceptable salts of all of the compounds are included in the names of them.

The dosages of the drugs used in the present combination must, in the final analysis, be set by the physician charge of the case, using knowledge of the drugs, the properties of the

drugs in combination as determined in clinical trials, and the characteristics of the subject, including diseases other than that for which the physician is treating the subject. General outlines of the dosages, and some preferred human dosages, can and will be provided here. Dosage guidelines for some of the drugs will first be given separately; in order to create a guideline for any desired combination, one would choose the guidelines for each of the component drugs.

Fluoxetine: from about 1 to about 80 mg, once/day; preferred, from about 10 to about 40 mg once/day; preferred for bulimia and obsessive-compulsive disease, from about 20 to about 80 mg once/day;

Duloxetine: from about 1 to about 30 mg once/day; preferred, from about 5 to about 20 mg once/day;

Venlafaxine: from about 10 to about 150 mg once-thrice/day; preferred, from about 25 to about 125 mg thrice/day;

Milnacipran: from about 10 to about 100 mg once-twice/day; preferred, from about 25 to about 50 mg twice/day;

Citalopram: from about 5 to about 50 mg once/day; preferred, from about 10 to about 30 mg once/day;

Fluvoxamine: from about 20 to about 500 mg once/day; preferred, from about 50 to about 300 mg once/day;

Paroxetine: from about 5 to about 100 mg once/day; preferred, from about 50 to about 300 mg once/day.

In more general terms, one would create a combination of the present invention by choosing a dosage of SRI according to the spirit of the above guideline, and choosing a dosage of the compound of Formula XII in the ranges taught above.

The adjunctive therapy of the present invention is carried out by administering a SRI together with a compound of Formula XII in any manner which provides effective levels of the two compounds in the body at the same time. All of the compounds concerned are orally available and are normally administered orally, and so oral administration of the adjunctive combination is preferred. They may be administered together, in a single dosage form, or may be administered separately.

However, oral administration is not the only route or even the only preferred route. For example, transdermal administration may be very desirable for subjects who are forgetful or petulant about taking oral medicine. One of the drugs may be administered by one route, such as oral, and the other may be administered by the trans-dermal, percutaneous, intravenous, intramuscular, intranasal or intrarectal route, in particular circumstances. The route of administration may be varied in any way, limited by the physical properties of the drugs and the convenience of the subject and the caregiver.

It is particularly preferred, however, for the adjunctive combination to be administered as a single pharmaceutical composition, and so pharmaceutical compositions incorporating both a SRI and a compound of Formula XII are important embodiments of the present invention. Such compositions may take any physical form which is pharmaceutically acceptable, but orally usable pharmaceutical compositions are particularly preferred. Such adjunctive pharmaceutical compositions contain an effective amount of each of the compounds, which effective amount is related to the daily dose of the compounds to be administered. Each adjunctive dosage unit may contain the daily doses of both compounds, or may contain a fraction of the daily doses, such as one-third of the doses. Alternatively, each dosage unit may contain the entire dose of one of the compounds, and a fraction of the dose of the other compound. In such

case, the subject would daily take one of the combination dosage units, and one or more units containing only the other compound. The amounts of each drug to be contained in each dosage unit depends on the identity of the drugs chosen for the therapy, and other factors such as the indication for which the adjunctive therapy is being given.

As stated above, the benefit of the adjunctive therapy is its ability to augment the increase in availability of serotonin, norepinephrine and dopamine caused by the SRI compounds, resulting in improved activity in treating the various conditions described below in detail. The increase in availability of serotonin is particularly important and is a preferred aspect of the invention. Further, the invention provides a more rapid onset of action than is usually provided by treatment with the SRI alone.

The therapeutic applications of the treatment method, described at length above, comprising the combined administration of a serotonin reuptake inhibitor and a compound of Formula XII, and the method comprising the administration of a compound of Formula XIII, are substantially the same, since the effect of both methods of treatment is to potentiate the action of serotonin reuptake inhibition. Accordingly, specific methods of treatment, and the conditions and diseases to be treated therewith, of both methods will be discussed as one, in the following section.

Preferred pathological conditions to be treated by the present treatment methods include depression, bulimia, obsessive-compulsive disease and obesity. Another preferred condition more specific to combinations including preferably duloxetine but also venlafaxine and milnacipran is urinary incontinence.

Depression in its many variations has recently become much more visible to the general public than it has previously been. It is now recognized as an extremely damaging disorder, and one that afflicts a surprisingly large fraction of the human population. Suicide is the most extreme symptom of depression, but millions of people, not quite so drastically afflicted, live in misery and partial or complete uselessness, and afflict their families as well by their affliction. The introduction of fluoxetine was a breakthrough in the treatment of depression, and depressives are now much more likely to be diagnosed and treated than they were only a decade ago. Duloxetine is in clinical trials for the treatment of depression and is likely to become a marketed drug for the purpose.

Depression is often associated with other diseases and conditions, or caused by such other conditions. For example, it is associated with Parkinson's disease; with HIV; with Alzheimer's disease; and with abuse of anabolic steroids. Depression may also be associated with abuse of any substance, or may be associated with behavioral problems resulting from or occurring in combination with head injuries, mental retardation or stroke. Depression in all its variations is a preferred target of treatment with the present adjunctive therapy method and compositions.

Obsessive-compulsive disease appears in a great variety of degrees and symptoms, generally linked by the victim's uncontrollable urge to perform needless, ritualistic acts. Acts of acquiring, ordering, cleansing and the like, beyond any rational need or rationale, are the outward characteristic of the disease. A badly afflicted subject may be unable to do anything but carry out the rituals required by the disease. Fluoxetine is approved in the United States and other countries for the treatment of obsessive-compulsive disease and has been found to be effective.

Obesity is a frequent condition in the American population. It has been found that fluoxetine will enable an obese

subject to lose weight, with the resulting benefit to the circulation and heart condition, as well as general well being and energy.

Urinary incontinence is classified generally as stress or urge incontinence, depending on whether its root cause is the inability of the sphincter muscles to keep control, or the overactivity of the bladder muscles. Duloxetine controls both types of incontinence, or both types at once, and so is important to the many who suffer from this embarrassing and disabling disorder.

The present treatment methods are useful for treating many other diseases, disorders and conditions as well, as set out below. In many cases, the diseases to be mentioned here are classified in the International Classification of Diseases, 9th Edition (ICD), or in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd Version Revised, published by the American Psychiatric Association (DSM). In such cases, the ICD or DSM code numbers are supplied below for the convenience of the reader.

depression, ICD 296.2 & 296.3, DSM 296, 294.80, 293.81, 293.82, 293.83, 310.10, 318.00, 317.00

migraine

pain, particularly neuropathic pain

bulimia, ICD 307.51, DSM 307.51

premenstrual syndrome or late luteal phase syndrome, DSM 307.90

alcoholism, ICD 305.0, DSM 305.00 & 303.90

tobacco abuse, ICD 305.1, DSM 305.10 & 292.00

panic disorder, ICD 300.01, DSM 300.01 & 300.21

anxiety, ICD 300.02, DSM 300.00

post-traumatic syndrome, DSM 309.89

memory loss, DSM 294.00

dementia of aging, ICD 290

social phobia, ICD 300.23, DSM 300.23

attention deficit hyperactivity disorder, ICD 314.0

disruptive behavior disorders, ICD 312

impulse control disorders, ICD 312, DSM 312.39 & 312.34

borderline personality disorder, ICD 301.83, DSM 301.83

chronic fatigue syndrome

premature ejaculation, DSM 302.75

erectile difficulty, DSM 302.72

anorexia nervosa, ICD 307.1, DSM 307.10

disorders of sleep, ICD 307.4

autism

mutism

trichotillomania

Further, the compounds of Formula XII are particularly useful for alleviating the symptoms of smoking cessation or nicotine withdrawal when administered in combination with a serotonin reuptake inhibitor. The SRI's to be used in this treatment method, and the administration methods and formulations, are as described above. The use of the present compounds with SRI's in subjects striving to stop use of tobacco or nicotine provides surprisingly complete alleviation of the usual painful and damaging symptoms of such subjects, including nervousness, irritability, craving, excessive appetite, anxiety, depression in many forms, inability to concentrate, and the like. Thus, the control or elimination of weight gain in the subject undergoing withdrawal from or reduction of tobacco or nicotine use is a particularly valuable and preferred benefit of the use of a present compound in combination with an SRI.

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C., Agosto 4 de 2005

375
2005-08-25

Doctor
EMILIO FERRERO

ASUNTO	Radicación No.	00 051 031
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	7298
	Folios	023

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención, realizado según lo establece el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se notifica el siguiente concepto técnico:

1. Documentos estudiados

Para el presente estudio se tuvieron en cuenta el capítulo descriptivo comprendido en los folios 2 - 11 y el nuevo capítulo reivindicatorio del folio 50 de la solicitud en estudio.

2. Objeto de la Invención

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:

Las reivindicaciones 1 - 2 se refieren a una composición farmacéutica que contiene escitalopram.

La reivindicación 3 se refiere a una composición de las reivindicaciones 1 - 2. Se menciona que esta composición está caracterizada porque es utilizada para el tratamiento de desórdenes neuróticos de ansiedad y de pánico.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de proporcionar una composición para tratamiento de desórdenes neuróticos de ansiedad y de pánico.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una composición que contiene escitalopram.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasificó de acuerdo con la IPC: A 61 K 31/34 // 31/275.

También se reivindica prioridad de la Solicitud de Patente de Dinamarca DK 1999 00991 de julio 8 de 1999, con respecto a la cual la fecha de presentación

de la actual solicitud cumple el plazo máximo permitido.

3. Claridad

La reivindicación 3 se refiere a una composición de las reivindicaciones 1 - 2. Se menciona que esta composición está caracterizada porque es utilizada para el tratamiento de desórdenes neuróticos de ansiedad y de pánico.

Se observa que las indicaciones terapéuticas de la composición reivindicada: tratamiento de desórdenes neuróticos de ansiedad y de pánico no son patentables. Porque estas no caracterizan a la composición sino que son el resultado a alcanzar por la utilización de la composición reivindicada, lo cual no se puede patentar porque tal como se presenta, la reivindicación incluye no sólo la solución propuesta por el solicitante (composición farmacéutica que contiene escitalopram), sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado.

4. Determinación del Estado de la Técnica

El artículo 16 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina que establece que *"El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida."*

Solo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40".

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es julio 8 de 1999, se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

No.	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US 4 943 590	(+)-1-(3-dimetilaminopropil)-1-(4'-fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-5-carbonitrilo y sus sales de adición ácida no tóxicas	Jul 24, 1990
D2	WO 99 14207	Derivados de indano sustituidos	Mar 25, 1999
D3	EP 0 814 084	Derivados de indol como antagonistas 5-HT _{1A} y como inhibidoras de re-absorción de serotonina	Dic 29, 1997
D4	US 5 627 196	Compuestos que tienen efectos sobre sistemas relacionados con serotonina	May 6, 1997
D5	PROCAPS S.A.	Complemento de Información	----
D6	TECNOQUÍMICAS S.A.	Complemento de Información	----

5. Evaluación de los requisitos de Patentabilidad

El artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que *"Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*.

En cumplimiento del artículo 14 de la Decisión 486, se procedió a evaluar el cumplimiento de los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial, con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

Evaluación de la Novedad

El Art. 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: *"Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente, o, en su caso, de la prioridad reconocida."*

Solo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el Art 40".

Las reivindicaciones 1 - 2 se refieren a una composición farmacéutica que contiene citalopram.

D1 enseña composiciones que contienen citalopram ((+)-1-(3-dimetilaminopropil)-1-(4'-fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-5-carbonitrilo) (ver folio 126). Enseña la mezcla racémica y los enantiómeros (+) y (-)

D2 enseña una composición que contiene citalopram (ver folio 129).

D3 enseña composiciones que contienen citalopram ((+)-1-(3-dimetilaminopropil)-1-(4'-fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-5-carbonitrilo) (ver folio 131).

D4 enseña composiciones que contienen citalopram ((+)-1-(3-dimetilaminopropil)-1-(4'-fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-5-carbonitrilo) (ver folio 140).

D5 en su oposición enseña que el documento EP 0 347 066 revela composiciones que contienen citalopram y sus enantiómeros y que el documento US 5 296 507 revela composiciones que contienen citalopram.

D6 en su oposición enseña que el documento EP 0 347 066 revela composiciones que contienen citalopram y sus enantiómeros y que el documento US 4 136 193 revela composiciones que contienen citalopram.

Se observa que el elemento característico de la composición de las reivindicaciones 1 - 2, es decir citalopram ((+)-1-(3-dimetilaminopropil)-1-(4'-fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-5-carbonitrilo), ya estaba contenido en las composiciones de

D1 – D6 que enseñan composiciones que contienen citalopram por lo cual no puede considerarse nueva la composición de las reivindicaciones 1 - 2.

Evaluación del Nivel Inventivo

El artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que *Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.*

Se observa que el elemento característico de la composición de las reivindicaciones 1 - 2, es decir citalopram ((+)-1-(3-dimetilaminopropil)-1-(4'-fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-5-carbonitrilo), ya estaba contenido en las composiciones de D1 – D6 que enseñan composiciones que contienen citalopram por lo cual no puede considerarse nueva la composición de las reivindicaciones 1 - 2. Y por lo cual estas enseñanzas del Estado de la Técnica sugieren de forma explícita ó motivan a un técnico medio enfrentado al problema técnico de proporcionar una composición para tratamiento de desórdenes neuróticos de ansiedad y de pánico a adaptar tales enseñanzas para lograr lo que se reivindica.

Las reivindicaciones no mencionan una característica que conceda un efecto diferente o especial a la composición, así que esta es obvia y evidente para una persona versada en la materia. Entonces debido a que: (a) la conformación de la composición de esta solicitud, a partir de las anterioridades, es evidente para una persona conocedora de la materia; porque siendo bien conocidas las composiciones que contienen citalopram, para una persona conocedora de la materia era evidente el elaborar la composición de esta solicitud de manera similar, teniendo en cuenta estos compuestos; (b) las reivindicaciones de esta solicitud no mencionan una característica que conceda un efecto diferente o especial a las composiciones, que pueda considerarse como un aporte a la técnica, porque las anterioridades ya enseñaban las composiciones que contienen citalopram requerido en esta solicitud, así que el incluirlo ahora, era obvio para una persona versada en la materia y (c) el problema planteado en esta solicitud era la necesidad de proporcionar una composición para tratamiento de desórdenes neuróticos de ansiedad y de pánico y puesto que para resolver este problema técnico la solicitud proporciona una composición que contiene citalopram, es decir de manera similar a como se resolvía en las anterioridades D1 – D6; entonces esta solicitud no tiene **nivel inventivo**.

6. Conclusión

En conclusión, los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US 4 943 590	1 – 2	Novedad y Nivel inventivo
D2	WO 99 14207	1 – 2	Novedad y Nivel inventivo
D3	EP 0 814 084	1 – 2	Novedad y Nivel inventivo
D4	US 5 627 196	1 – 2	Novedad y Nivel inventivo
D5	PROCAPS S.A.	1 – 2	Novedad y Nivel inventivo
D6	TECNOQUÍMICAS S.A.	1 – 2	Novedad y Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de

sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No. 10 de 2001.



ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
25 AGO. 2005

CONCEPTO TÉCNICO No. 1226	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202007
------------------------------	-------------------------------------