

5

Comprobante de pago No 03 85923 (Oposición) Fecha 25 Noviembre
03 85926 (Prórroga) Fecha 25 Noviembre

6

Anexos

☒

Comprobante de pago de la tasa

☒

Poderes, si fuere el caso

☒

Pruebas de los fundamentos de la oposición

☐

Documentos que acrediten el legítimo interés si fuere el caso

☒

Certificado de existencia y representación legal de las partes cuando sean personas jurídicas

☒

Copia de la oposición para el traslado al solicitante

7

NOMBRE JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

FIRMA. 

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E S D

REF	EXPEDIENTE 02-091-883
TÍTULO SOLICITADO	"COMBINACIÓN DE AL MENOS DOS COMPUESTOS SELECCIONADOS DE LOS GRUPOS DE UN ANTAGONISTA DEL RECEPTOR AT-1 O UN INHIBIDOR ACE O UN INHIBIDOR DE LA HMG-C A REDUCTASA"
PUBLICACIÓN	Gaceta 531 de 29-08-2003, número de publicación 13
SOLICITANTE	NOVARTIS AG
APODERADO	JIMENA ESCOBAR URIBE
TRÁMITE	PRESENTACIÓN DE OPOSICIÓN

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional numero 44655 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en calidad de apoderado de la sociedad Tecnoquímicas S.A , en ejercicio de lo dispuesto por el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000, muy respetuosamente me permito formular la siguiente

I PETICIÓN

Sírvase negar el beneficio patentario a la solicitud contenida en el expediente 02-091-883, por no cumplir con lo dispuesto por los artículos 14, 16, 18 y 20 de la Decisión 486 de 2000, con base en los fundamentos que se expondrán a continuación

II LEGÍTIMO INTERÉS

Asiste a **TECNOQUÍMICAS S A.** legítimo interés para presentar esta oposición, pues la eventual concesión de la solicitud restringiría injustificadamente el empleo de ciertas sustancias y composiciones farmacéuticas carentes de nivel inventivo, en detrimento de sus legítimos intereses comerciales y de la libre competencia

III FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN

3.1 Las patentes pueden concederse sobre productos y procedimientos, no sobre usos ni métodos de tratamiento

Aunque lo expuesto en el título es bien sabido por el Despacho, al punto de haber basado varias decisiones sobre patentes en ese argumento, me permito hacer notar que según el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000, las patentes sólo pueden concederse sobre PRODUCTOS O PROCEDIMIENTOS –siempre que estos, además, sean nuevos, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial-

De igual manera, el artículo 51 ibidem señala que el alcance de la protección conferrida por la patente estará determinado por EL TENOR de las reivindicaciones

Una simple lectura de las reivindicaciones 1 a 7 permite establecer que el solicitante pretende sin más, y sin que sea dado hacer interpretaciones extensivas, obtener exclusividad sobre el USO de composiciones farmacéuticas y principios activos, pretensión inaceptable de acuerdo con las normas citadas

De igual manera, hago notar que respecto de estas mismas reivindicaciones el USO pretendido tiene el agravante de serlo como parte de MÉTODOS DE TRATAMIENTO para toda suerte de patologías de diversa índole, posibilidad ésta igualmente prohibida por las normas andinas vigentes

Por último, me permito reiterar que aún si los usos o métodos terapéuticos fueran permitidos en nuestro medio, éstos deberían cumplir necesariamente con los requisitos materiales de patentabilidad, en especial, para este caso, con los de Nivel Inventivo y Aplicación Industrial

Aunque a la ausencia del primero nos referiremos más adelante, cabe desde ahora anotar que el segundo resulta de imposible cumplimiento, en tanto la *reproducción industrial* del uso separado, combinado o secuencial de medicamentos para tratar ciertas patologías es del resorte de la profesión médica y no de las actividades industriales

En el mismo sentido expuesto, me permito hacer notar que la reivindicación 10 es inaceptable por pretender expresamente el patentamiento de un método de tratamiento

87

3 2 INESPECIFICIDAD Y AMPLITUD DE L S COMPUESTOS REIVINDICADOS

Una simple lectura de las reivindicaciones, en especial de la independiente número 8 permite concluir que la pretensión del solicitante, según el tenor de dicha cláusula, es obtener privilegio sobre antagonistas del receptor AT1 o antagonistas del receptor AT1 o sus sales farmacéuticamente aceptables en general, combinados con un diurético, sobre inhibidores indeterminados de HMG-CoA reductasa o sus sales y sobre inhibidores de ACE o sus sales, para la fabricación de un supuesto medicamento, con el agravante de NO MENCIONAR, ESPECIFICAR NI REIVINDICAR CUÁLES DE TALES PRINCIPIOS SERÍAN LOS PREFERIDOS EN LA COMPOSICIÓN DE LA QUE HARÍAN PARTE. Nótese cómo el preámbulo de la reivindicación hace referencia a "un agente terapéutico seleccionado del grupo ", sin que esa selección se materialice en esta cláusula, y sin que pueda hablarse de su desarrollo en reivindicaciones dependientes, pues se insiste en que esta es una reivindicación independiente que no puede ser interpretada de manera diversa.

De lo anterior resulta claro que esta reivindicación, en tanto puede llegar a restringir el empleo lícito de familias enteras de principios activos comprendidos en el estado de la técnica, no puede ser aceptada por el Despacho.

Sin perjuicio de lo expuesto en el punto 3 1, desde ahora hago notar que en las reivindicaciones de uso, algunas de las cuales especifican los agentes seleccionados de cada grupo, sólo aparecen principios activos conocidos *per se* y comprendidos en el arte anterior, ampliamente conocidos por ese Despacho, entre ellos –antagonistas de receptores AT1-Valsartan, losartan, candesartan, eprosartan, irbesartan y sapnsartan, y como inhibidores de la HMG-CoA reductasa, Atorvastatina, cenvastatina, fluvastatina, lovastatina, etc.

Lo anterior, para significar que ni el uso separado, ni el empleo combinado, simultáneo o secuencial de esta clase de principios activos, en presencia de los auxiliares que se mencionan en la solicitud, suponen un "salto técnico" que confiera a la solicitud el indispensable requisito de Nivel Inventivo.

3 3 La composición farmacéutica de la reivindicación 9 carece de Novedad y Nivel Inventivo

Cabe recordar aquí la pretensión consignada en la única reivindicación de producto presente en toda la solicitud y contenida en la cláusula 9. En ella se

pretende – con absoluta indeterminación de los agentes pretendidos- obtener privilegio sobre una composición que contiene un antagonista del receptor AT1 (Bloqueadores selectivos del receptor de la angiotensina), o un antagonista del receptor AT1 combinado con un diurético, o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, un inhibidor de HMG-CoA reductasa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de ACE (inhibidor de la Enzima convertidora de angiotensina) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la prevención, demora de progreso, o tratamiento de una enfermedad o condición seleccionada del grupo que consiste en hiperlipidemia y dislipidemia, aterosclerosis, resistencia a la insulina y síndrome X, diabetes mellitus tipo 2, obesidad, neuropatía, insuficiencia renal, hipertensión en la ancianidad, hipertensión dislipidémica familiar, todas estas enfermedades o condiciones asociadas con o sin hipertensión, y además, para la prevención, demora de progreso, o tratamiento de embolia, disfunción eréctil, y enfermedad vascular

Como demostración de lo afirmado en el título, me permito llamar la atención del Despacho hacia los siguientes documentos, cuya valoración individual permite a una persona medianamente versada en la materia denvar la composición combinada que ahora se pretende

- 1 En primer término, la publicación de patente europea EP 0930 076, "Medicinal compositions", se refiere a una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo una o más drogas seleccionadas del grupo que consiste de antagonistas del receptor de angiotensina II, entre los que se encuentra Valsartan e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina como Temocapril, y uno o más agentes que mejoran la resistencia a la insulina, útiles en el tratamiento de la aterosclerosis. Por lo tanto, la solicitud carece de nivel inventivo si se tiene en cuenta lo revelado en esta publicación europea, puesto que en ella se revela entre las posibles combinaciones, una composición conformada por Valsartan, Temocapril y troglitazona, en el tratamiento de uno de los usos propuestos en la solicitud colombiana como es el caso del tratamiento de la aterosclerosis
- 2 En segundo lugar, la publicación PCT/WO97/36874, "Eprosartan dihydrate and a process for its production and formulation" afecta las Rvs 1 a 3, 6 y 7, y especialmente la No 9 que nos ocupa, pues allí se revela el uso de Eprosartan, solo o en combinación con un segundo principio activo seleccionado del grupo que consiste de un diurético, un bloqueador de los canales de calcio, un inhibidor de la renina y un inhibidor de la enzima

c nvertidora de Angiotensina (ACE) (captopril, enalapril), en el tratamiento de la hipertensión, falla congestiva cardiaca y falla renal

- 3 De igual manera, la publicación internacional PCT/WO96/31234, reivindica composiciones que comprenden Benazepril, Benazeprilat y Valsartan para el tratamiento de la hipertensión, falla congestiva crónica y falla renal**
- 4 Por su parte, la publicación internacional PCT/WO97/02032 demuestra la posibilidad de emplear combinadamente inhibidores ACE y antagonistas de la angiotensina II para tratar afecciones renales**
- 5 La patente US 5 981 470 revela el empleo combinado de inhibidores ACE, en particular Captopril o Enalapril, con receptores antagonistas de la angiotensina II, en particular Losartan, y un tercer componente, para el tratamiento de afecciones uternas**

Las publicaciones mencionadas, tomadas individualmente y desde luego combinadas con otros documentos de la misma categoría, permiten a una persona versada en la materia derivar de manera evidente el objeto reivindicado, razón por la cual el mismo, en estos momentos, carece por completo de los requisitos de novedad y nivel inventivo, y no puede en consecuencia ser objeto de privilegio de patente

IV SOLICITUD DE PLAZO EXTRA PARA SUSTENTAR LA OPOSICIÓN

En desarrollo de lo dispuesto por el artículo 42, inciso 2º de la Decisión 486, solicito comedidamente a su Despacho el plazo adicional de sesenta días para sustentar la presente oposición. Para los anteriores efectos, me permito anexar la constancia de pago correspondiente

V PRUEBAS

Ruego que se tengan como tales, sin perjuicio de aquellas que puedan presentarse al vencimiento de la prórroga solicitada y de aquellas que el Despacho considere oficiosamente, las siguientes

- o Apartes de la publicación de patente europea EP 0930 076
- o Apartes de la publicación internacional PCT/WO97/38874
- o Apartes de la publicación internacional PCT/WO96/31234

- o Apartes de la publicación internacional PCT/WO97/02032
- o Apartes de la patente US 5 981 470

VI ANEXOS

Para efectos del trámite correspondiente, me permito anexar al presente escrito los siguientes anexos

- 1 Poder para actuar
- 2 Certificado de existencia y representación legal de Tecnoquímicas S.A
- 3 Constancia de pago de las tasas de tramitación de oposición y de la prórroga solicitada
- 4 Copia para correr traslado al solicitante
- 5 Los mencionados en el acápite de pruebas

VII 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) 821 25 42 de esta ciudad Tecnoquímicas S A las recibirá en la secretaría de su Despacho o en su sede localizada en la Calle 23 # 7-39, de la ciudad de Cali

Señor Superintendente,



JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

C C 79'152 473 de Usaquén
T P 44855 de C S J

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11)

EP 0 930 076 A1

(12)

EUROPEAN PATENT APPLICATION

published in accordance with Art 158(3) EPC

(43) Date of publication
21.07 1998 Bulletin 1998/28

(51) Int. Cl.⁸ A61K 45/06, A61K 31/33

(21) Application number 97930762.8

(86) International application number
PCT/JP97/02407

(22) Date of filing 11.07 1997

(87) International publication number
WO 98/02183 (22.01 1998 Gazette 1998/03)

(84) Designated Contracting States.
AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC
NL PT SE

(30) Priority 15.07 1996 JP 18436996

(71) Applicant
SANKYO COMPANY LIMITED
Chuo-ku, Tokyo 103-0023 (JP)

(72) Inventors.
TSUJITA, Yoshio,
Sankyo Company, Limited
Tokyo 140 (JP)

FUJIWARA, Toshihiko,
Sankyo Company, Limited
Tokyo 140 (JP)
SADA, Toshio,
Sankyo Company, Limited
Tokyo 140 (JP)
MAEDA, Naoyuki,
Sankyo Company, Limited
Tokyo 140 (JP)

(74) Representative
Gibson, Christian John Robert
MARKS & CLERK,
57/60 Lincoln's Inn Fields
London WC2A 3LS (GB)

(54) **MEDICINAL COMPOSITIONS**

(57) A pharmaceutical composition comprising as its active ingredients one or more drugs selected from the group consisting of angiotensin II receptor antagonists and angiotensin converting enzyme inhibitors, and one or more insulin resistance improving agents exhibits excellent arteriosclerotic progress inhibitory effects, and is useful as a drug particularly as a drug for the prevention or treatment of arteriosclerosis.

EP 0 930 076 A1

9
92

Description

[Technical Field of the Invention]

5 [0001] The present invention relates to a pharmaceutical composition comprising as its active ingredients one or more drugs selected from the group consisting of angiotensin II receptor antagonists and angiotensin converting enzyme inhibitors, and one or more insulin resistance improving agents (particularly a pharmaceutical composition for prevention or treatment of arteriosclerosis) the use of one or more drugs selected from the group consisting of angiotensin II receptor antagonists and angiotensin converting enzyme inhibitors, and one or more insulin resistance improving agents for preparing a pharmaceutical composition (particularly a composition for prevention or treatment of arteriosclerosis) and a method which comprises administering in combination effective amounts of one or more drugs selected from the group consisting of angiotensin II receptor antagonists and angiotensin converting enzyme inhibitors, and one or more insulin resistance improving agents to warm-blooded animals for preventing or treating diseases (particularly arteriosclerosis)

[Background of the Invention]

15 [0002] The occurrence of atherosclerosis is increasing with the adoption of Western-style diet and the growth of the aged population. This disease is the main cause of such disorders as myocardial infarction, cerebral infarction and cerebral apoplexy, and there is a need for its effective prevention and treatment. Examples of risk factors which cause atherosclerosis include hyperlipemia (particularly hypercholesterolemia), hypertension and saccharometabolism disorders based on insulin resistance. In addition, there are many cases in which these risk factors occur in the form of complications (Syndrome X) and are considered to be mutually interrelated [Diabetes, 37, 1595-1607 (1988)].

20 [0003] Efforts have been made for the purpose of preventing and treating atherosclerosis by suppression of various risk factors such as hyperlipemia, hypertension and insulin resistance. Although HMG-CoA reductase inhibitors like pravastatin improve hyperlipemia, their inhibitory activity on arteriosclerosis in a case of administration alone is not enough [Biochim Biophys. Acta, 860, 294-302 (1988)]. In addition, even insulin resistance improving agents like troglitazone do not exhibit sufficient atherosclerosis inhibitory activity in a case of administration alone (Japanese Patent Application (Kohai) No. Hei 7-41423).

25 [0004] On the other hand, among drugs for the treatment of hypertension, it has been reported that atherosclerotic lesions are suppressed when angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors that inhibit the renin-angiotensin system [Hypertension 15, 327-331 (1990)] or angiotensin II receptor antagonists [Jpn. Circ. J. 60 (Suppl. I) 332 (1996)] are administered to animals having normal blood pressure and hypercholesterolemia. Angiotensin II not only exhibits vasoconstrictive activity but also activity that stimulates the production of growth factors such as PDGF [Hypertension 13, 708-711 (1989)] and activity that stimulates migration of neutrophils and macrophages [Eur Heart J. 11, 100-107 (1990)]. Although the mechanism in which renin-angiotensin system inhibitors suppress atherosclerosis is not clear at the present time, there is a possibility that the mechanism for suppressing atherosclerosis may be a function at the site of the lesion which is different from their blood pressure lowering action. However, since inhibitors of renin-angiotensin system are unable to lower serum lipids [J. Cardiovasc. Pharmacol. 15, S65-S72 (1990)], their administration alone has limitations on the treatment of arteriosclerosis.

30 [0005] In addition, although troglitazone, glibenclamide and captopril are administered concomitantly to diabetes patients, there is no suggestion indicated whatsoever relating to the prevention and treatment of arteriosclerosis [J. Clinical Therapeutic & Medicines, 9 (Supp. 3) 39-60 (1993)].

[Disclosure of the Invention]

35 [0006] As a result of earnestly conducting various research in consideration of the importance of the prevention and treatment of arteriosclerosis, the inventors of the present invention found a method to solve the above-mentioned problems involved in the prior art and to obtain a preventive and/or therapeutic effect on arteriosclerosis by using the combination of one or more drugs selected from the group consisting of angiotensin II receptor antagonists and angiotensin converting enzyme inhibitors, and of one or more of insulin resistance improving agents.

40 [0007] The present invention provides a pharmaceutical composition comprising as its active ingredients one or more drugs selected from the group consisting of angiotensin II receptor antagonists and angiotensin converting enzyme inhibitors, and one or more insulin resistance improving agents (particularly a pharmaceutical composition for prevention or treatment of arteriosclerosis) the use of one or more drugs selected from the group consisting of angiotensin II receptor antagonists and angiotensin converting enzyme inhibitors, and one or more insulin resistance improving agents for preparing a pharmaceutical composition (particularly a composition for prevention or treatment of arteriosclerosis) a method which comprises administering in combination effective amounts of one or more drugs selected

10
93

from the group consisting of angiotensin II receptor antagonists and angiotensin converting enzyme inhibitors, and one or more insulin resistance improving agents to warm-blooded animals for prevention or treatment of diseases (particularly arteriosclerosis) or a pharmaceutical composition for administering at the same time or at the different time one or more drugs selected from the group consisting of angiotensin II receptor antagonists and angiotensin converting enzyme inhibitors, and one or more insulin resistance improving agents (particularly a pharmaceutical composition for prevention or treatment of arteriosclerosis)

[0008] The active ingredients of the pharmaceutical composition of the present invention (particularly a pharmaceutical composition for the prevention or treatment of arteriosclerosis) or the active ingredients of a method for preventing or treating diseases (particularly arteriosclerosis) include one or more drugs selected from the group consisting of angiotensin II receptor antagonists and angiotensin converting enzyme inhibitors, and one or more insulin resistance improving agents.

[0009] Representative examples of angiotensin II receptor antagonists as an active ingredient of the present invention include biphenyltetrazole compounds and biphenylcarboxylic acid compounds described in Japanese Patent Application (Kokai) No. Hei 5-78328, Japanese Patent Application (Kokai) No. Sho 63-23868, Japanese Patent Application (Kokai) No. Hei 4-364171 Japanese Patent Application (Kokai) No. Hei 4-159718 or Japanese PCT Application (Kokai) No. Hei 4-508222 preferably biphenyltetrazole compounds, more preferably CS-866, losartan, candesartan, valsartan or irbesartan still more preferably CS-866 losartan or candesartan, and most preferably CS-866.

[0010] The following indicates the chemical planar structural formulae of some typical examples of angiotensin II receptor antagonists.

11
94

[Table 4]

Incidence of Xanthochromia in Finger Joints						
Test No.	Test Compound	Dose (mg/kg)	No. of animals	Xanthochromia Incidence (%)		
				Fore-limbs	Hind-limbs	Overall
4	Candesartan	1	7	86	86	86
	+ troglitazone	25				
	Candesartan	1	7	100	100	100
	Troglitazone	25	7	100	86	93
	Control		7	100	100	100

(Formulation Example 1)

[0049]

Tablets	
CS-886	40 mg
Troglitazone	100.0
Lactose	244.0
Carbometh	50.0
Magnesium stearate	2.0
	400 mg

[0050] The above-mentioned prescriptions are mixed and formed into tablets with a tablet-making machine to obtain tablets containing 400 mg per tablet.

[0051] These tablets can be provided with a sugar-coating if necessary.

Claims

1 A pharmaceutical composition comprising as its active ingredients one or more drugs selected from the group consisting of angiotensin II receptor antagonists and angiotensin converting enzyme inhibitors, and one or more insulin resistance improving agents.

2 A pharmaceutical composition according to Claim 1 wherein the angiotensin II receptor antagonists are biphenyl tetrazole compounds and biphenylcarboxylic acid compounds and the angiotensin converting enzyme inhibitors are tetrahydrothiazepine compounds, proline compounds, pyridazinodiazepine compounds, glycine compounds, imidazolidine compounds and isoquinoline compounds.

3. A pharmaceutical composition according to Claim 1 wherein as active ingredients, the drugs consisting of angiotensin II receptor antagonists and angiotensin converting enzyme inhibitors are chosen from CS-886 losartan candesartan valsartan irbesartan temocapril captopril enalapril, lisinopril diazepam delapril, alacepril mdepril and quinopril

4. A pharmaceutical composition according to Claim 1 wherein as active ingredients, the drugs consisting of angiotensin II receptor antagonists and angiotensin converting enzyme inhibitors are chosen from CS-886 losartan candesartan valsartan irbesartan temocapril, captopril and enalapril

95¹²

5. A pharmaceutical composition according to Claim 1 wherein as active ingredients, the drugs consisting of angiotensin II receptor antagonists and angiotensin converting enzyme inhibitors are chosen from CS-866, losartan, candesartan and temocapril.
8. A pharmaceutical composition according to Claim 1 wherein as active ingredients, the drugs consisting of angiotensin II receptor antagonists and angiotensin converting enzyme inhibitors are chosen from CS-866, losartan and candesartan.
7. A pharmaceutical composition according to Claim 1 wherein as an active ingredient, the drug consisting of angiotensin II receptor antagonists and angiotensin converting enzyme inhibitor is CS-866.
8. A pharmaceutical composition according to Claim 1 wherein as active ingredients, the drugs consisting of angiotensin II receptor antagonists and antagonists and angiotensin converting enzyme inhibitors are angiotensin II receptor antagonists.
9. A pharmaceutical composition according to Claim 1 wherein as active ingredients, the drugs consisting of angiotensin II receptor antagonists and angiotensin converting enzyme inhibitors are chosen from CS-866, losartan, candesartan, valsartan and irbesartan.
10. A pharmaceutical composition according to Claim 1 wherein as active ingredients, the drugs consisting of angiotensin II receptor antagonists and angiotensin converting enzyme inhibitors are angiotensin converting enzyme inhibitors.
11. A pharmaceutical composition according to Claim 1 wherein as an active ingredient, the drug consisting of angiotensin II receptor antagonists and angiotensin converting enzyme inhibitors is temocapril.
12. A pharmaceutical composition according to Claim 1 wherein as active ingredients, the insulin resistance improving agents are chosen from thiazolidinedione compounds, oxazolidinone compounds and oxadiazolidinedione compounds.
13. A pharmaceutical composition according to Claim 1 wherein as active ingredients, the insulin resistance improving agents are chosen from troglitazone, pioglitazone, englitazone and BRL-49653.
14. A pharmaceutical composition according to Claim 1 wherein as active ingredients, the insulin resistance improving agents are chosen from troglitazone and pioglitazone.
15. A pharmaceutical composition according to Claim 1 wherein as an active ingredient, the insulin resistance improving agent is troglitazone.
16. A pharmaceutical composition according to Claim 1 wherein as active ingredients, the drugs consisting of angiotensin II receptor antagonists and angiotensin converting enzyme inhibitors are chosen from CS-866, losartan, candesartan, valsartan, irbesartan, temocapril, captopril, enalapril, lisinopril, cilazapril, delapril, alacepril, imdapril and quinapril and the insulin resistance improving agents are chosen from troglitazone, pioglitazone, englitazone and BRL-49653.
17. A pharmaceutical composition according to Claim 1 wherein as active ingredients, the drugs consisting of angiotensin II receptor antagonists and angiotensin converting enzyme inhibitors are chosen from CS-866, losartan, candesartan, valsartan, irbesartan, temocapril, captopril and enalapril, and the insulin resistance improving agents are chosen from troglitazone, pioglitazone, englitazone and BRL-49653.
18. A pharmaceutical composition according to Claim 1 wherein as active ingredients, the drugs consisting of angiotensin II receptor antagonists and angiotensin converting enzyme inhibitors are chosen from CS-866, losartan, candesartan and temocapril and the insulin resistance improving agents are chosen from troglitazone and pioglitazone.
19. A pharmaceutical composition according to Claim 1 wherein as active ingredients, the drugs consisting of angiotensin II receptor antagonists and angiotensin converting enzyme inhibitors are chosen from CS-866, losartan and candesartan and the insulin resistance improving agents are chosen from troglitazone and pioglitazone.

- 13
96
20. A pharmaceutical composition according to Claim 1 wherein as active ingredients, the drug consisting of angiotensin II receptor antagonists and angiotensin converting enzyme inhibitors is CS-888, and the insulin resistance improving agents are chosen from troglitazone and pioglitazone
- 21 A pharmaceutical composition according to Claim 1 wherein as active ingredients, the drugs consisting of angiotensin II receptor antagonists and angiotensin converting enzyme inhibitors are chosen from CS-888, losartan and candesartan, and the insulin resistance improving agent is troglitazone.
22. A pharmaceutical composition according to Claim 1 wherein as active ingredients, the drug consisting of angiotensin II receptor antagonists and angiotensin converting enzyme inhibitor is CS-888, and the insulin resistance improving agent is troglitazone.
23. A pharmaceutical composition according to Claim 1 wherein as active ingredients, the drug consisting of angiotensin II receptor antagonists and angiotensin converting enzyme inhibitors is temocapril and the insulin resistance improving agent is troglitazone.
24. A pharmaceutical composition according to Claims 1 to 23 wherein said pharmaceutical composition is a composition for preventing or treating arteriosclerosis.
25. The use of one or more drugs selected from the group consisting of angiotensin II receptor antagonists and angiotensin converting enzyme inhibitors and of one or more insulin resistance improving agents for preparing a pharmaceutical composition
26. The use according to Claim 25, wherein the drugs consisting of angiotensin II receptor antagonists and angiotensin converting enzyme inhibitors are chosen from CS-888 losartan candesartan valsartan, irbesartan, temocapril, captopril, enalapril, lisinopril, cilazapril, delapril, alacepril, imidapril and quinopril and the insulin resistance improving agents are chosen from troglitazone, pioglitazone, englitazone and BRL-49653
- 27 The use according to Claim 25 wherein the drugs consisting of angiotensin II receptor antagonists and angiotensin converting enzyme inhibitors are chosen from CS-888, losartan, candesartan, valsartan, irbesartan, temocapril, captopril and enalapril and the insulin resistance improving agents are chosen from troglitazone, pioglitazone, englitazone and BRL-49653.
28. The use according to Claim 25, wherein the drugs consisting of angiotensin II receptor antagonists and angiotensin converting enzyme inhibitors are chosen from CS-888, losartan, candesartan and temocapril, and the insulin resistance improving agents are chosen from troglitazone and pioglitazone.
29. The use according to Claim 25, wherein the drugs consisting of angiotensin II receptor antagonists and angiotensin converting enzyme inhibitors are chosen from CS-888, losartan and candesartan, and the insulin resistance improving agents are chosen from troglitazone and pioglitazone.
30. The use according to Claim 25 wherein the drug consisting of angiotensin II receptor antagonists and angiotensin converting enzyme inhibitors is CS-888 and the insulin resistance improving agents are chosen from troglitazone and pioglitazone.
- 31 The use according to Claim 25, wherein the drugs consisting of angiotensin II receptor antagonists and angiotensin converting enzyme inhibitors are chosen from CS-888, losartan and candesartan, and the insulin resistance improving agent is troglitazone.
32. The use according to Claim 25, wherein the drug consisting of angiotensin II receptor antagonists and angiotensin converting enzyme inhibitors is CS-888 and the insulin resistance improving agent is troglitazone.
33. The use according to Claim 25, wherein the drug consisting of angiotensin II receptor antagonists and angiotensin converting enzyme inhibitors is temocapril and the insulin resistance improving agent is troglitazone.
34. The use according to Claims 25 to 33, wherein the pharmaceutical composition is a composition for preventing or treating arteriosclerosis.

14
92

35. A method for preventing or treating arteriosclerosis which comprises administering in combination an effective amount of one or more drugs selected from the group consisting of angiotensin II receptor antagonists and angiotensin converting enzyme inhibitors, and one or more insulin resistance improving agents to a warm blooded animal

36. A method according to Claim 35, wherein the drugs consisting of angiotensin II receptor antagonists and angiotensin converting enzyme inhibitors administered in combination are chosen from CS-866, losartan, candesartan, valsartan, irbesartan, temocapril, captopril, enalapril, lisinopril, cilazapril, delapril, alacepril, imidapril and quinapril and the insulin resistance improving agents administered in combination are chosen from troglitazone, pioglitazone, englitazone and BRL-49653.

37. A method according to Claim 35 wherein the drugs consisting of angiotensin II receptor antagonists and angiotensin converting enzyme inhibitors administered in combination are chosen from CS-866, losartan, candesartan, valsartan, irbesartan, temocapril, captopril and enalapril, and the insulin resistance improving agents administered in combination are chosen from troglitazone, pioglitazone, englitazone and BRL-49653.

38. A method according to Claim 35 wherein the drugs consisting of angiotensin II receptor antagonists and angiotensin converting enzyme inhibitors administered in combination are chosen from CS-866, losartan, candesartan and temocapril and the insulin resistance improving agents administered in combination are chosen from troglitazone and pioglitazone.

39. A method according to Claim 35, wherein the drugs consisting of angiotensin II receptor antagonists and angiotensin converting enzyme inhibitors administered in combination are chosen from CS-866, losartan and candesartan, and the insulin resistance improving agents administered in combination are chosen from troglitazone and pioglitazone.

40. A method according to Claim 35, wherein the drug consisting of angiotensin II receptor antagonists and angiotensin converting enzyme inhibitors administered in combination is CS-866 and the insulin resistance improving agents administered in combination are chosen from troglitazone and pioglitazone.

41. A method according to Claim 35, wherein the drugs consisting of angiotensin II receptor antagonists and angiotensin converting enzyme inhibitors administered in combination are chosen from CS-866, losartan and candesartan and the insulin resistance improving agent administered in combination is troglitazone.

42. A method according to Claim 35, wherein the drug consisting of angiotensin II receptor antagonists and angiotensin converting enzyme inhibitors administered in combination is CS-866 and the insulin resistance improving agent administered in combination is troglitazone.

43. A method according to Claim 35, wherein the drug consisting of angiotensin II receptor antagonists and angiotensin converting enzyme inhibitors administered in combination is temocapril and the insulin resistance improving agent administered in combination is troglitazone.

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ C07D 233/02, 233/04, 233/54, A61K 31/415	A1	(11) International Publication Number WO 97/36874 (43) International Publication Date: 9 October 1997 (09.10.97)
(21) International Application Number PCT/US97/04877 (22) International Filing Date 26 March 1997 (26.03.97) (30) Priority Data. 60/014,414 29 March 1996 (29.03.96) US (71) Applicant (for all designated States except US): SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION [US/US] One Franklin Plaza, Philadelphia, PA 19103 (US). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): PALEPU Nageswara R [US/US]: 2048 Hollis Road, Lansdale, PA 19446 (US). VENKATESH, Gopali, M. [US/US] 544 General Learned Road, King of Prussia, PA 19406 (US). DUDDU Sarma [IN/US]: 170 Dawn Drive, Lansdale, PA 19446 (US). (74) Agents: MCCARTHY Mary E. et al., SmithKline Beecham Corporation, Corporate Intellectual Property UW2220, 709 Swedeland Road, P.O. Box 1539 King of Prussia, PA 19406-0939 (US).	(81) Designated States: AL, AM, AU, BB, BG, BR, CA, CN, CZ, DE, GE, GR, HU, IL, IS, JP, KG, KP, KR, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ARIPO patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TO). Published <i>With international search report.</i>	
(54) Title: EPROSARTAN DIHYDRATE AND A PROCESS FOR ITS PRODUCTION AND FORMULATION (57) Abstract This invention relates to (E)- α -[2-n-butyl 1-[(4-carboxyphenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]methylene-2-thiophenepropionic acid monomethanesulfonate dihydrate, a process for its production, compositions containing the compound and methods of using the compound to block angiotensin II receptors and to treat hypertension, congestive heart failure and renal failure.		

Eprosartan Dihydrate and a Process for its Production and FormulationField of the Invention

This invention relates to a pharmaceutically active compound, a process for its production compositions containing the compound and methods of using the compound in the treatment of certain disease states in mammals, in particular man. More specifically the present invention relates to (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-carboxyphenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]methylene-2-thiophenepropionic acid monomethanesulfonate dihydrate, a wet granulation process for preparing said compound, compositions containing this compound, and methods of using (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-carboxyphenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]methylene-2-thiophenepropionic acid monomethanesulfonate dihydrate to block angiotensin II (AII) receptors and to treat hypertension, congestive heart failure and renal failure.

Background of the Invention

The compound (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-carboxyphenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]methylene-2-thiophenepropionic acid monomethanesulfonate is known by the name "eprosartan" and is the subject of U S Patent No 5,185,351 (the '351 patent), issued February 9, 1993. This patent discloses in Example 41 a process for making the anhydrous form of (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-carboxyphenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]methylene-2-thiophenepropionic acid monomethanesulfonate. Additionally, the '351 patent discloses conventional techniques for formulating (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-carboxyphenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]methylene-2-thiophenepropionic acid monomethanesulfonate and Examples 108-111 specifically detail the preparation of certain formulations. This compound is claimed to have utility in blocking angiotensin II receptors and to be useful in the treatment of hypertension, congestive heart failure and renal failure.

Surprisingly, it has been found that the dihydrated form of (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-carboxyphenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]methylene-2-thiophenepropionic acid monomethanesulfonate is formed in situ during the wet granulation process for preparing solid dosage forms of the anhydrous form of said compound. Additionally it has been found that the dihydrate of eprosartan is obtained by recrystallizing the anhydrous form from an aqueous acidic solution. The dihydrate has the improved property of being more compactible in the solid dosage form when compared to the corresponding anhydrous form of the compound. This is particularly important when formulating (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-carboxyphenyl)-

100

- pharmaceutically acceptable carrier and a second pharmaceutically active compound selected from the group consisting of a diuretic a calcium channel blocker a β -adrenoceptor blocker a renin inhibitor and an angiotensin converting enzyme inhibitor. Examples of compounds which may be included in
- 5 pharmaceutical compositions in combination with (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-carboxyphenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]methylene-2-thiophenepropionic acid monomethanesulfonate dihydrate are diuretics, particularly a thiazide diuretic such as hydrochlorothiazide, or a loop diuretic such as furosemide, calcium channel
- 10 blockers, particularly dihydropyridine antagonists, such as nifedipine β -adrenoceptor blockers, such as propranolol, renin inhibitors such as enalkinen, and angiotensin converting enzyme inhibitors, such as captopril or enalapril. Preferably, the pharmaceutical composition contains 200-400 mg of (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-carboxyphenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]methylene-2-thiophene-propionic acid monomethanesulfonate dihydrate in combination with 6.25-25 mg of
- 15 hydrochlorothiazide

No unacceptable toxicological effects are expected when (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-carboxyphenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]methylene-2-thiophenepropionic acid monomethanesulfonate dihydrate is administered in accordance with the present invention

- 20 (E)- α -[2-n-Butyl-1-[(4-carboxyphenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]methylene-2-thiophenepropionic acid monomethanesulfonate dihydrate is useful for treating diseases in which blockade of the angiotensin II receptor would be beneficial. Preferably, this compound is used alone or in combination with said second pharmaceutically active compounds in the treatment of hypertension, congestive
- 25 heart failure and renal failure. Additionally, (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-carboxyphenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]methylene-2-thiophenepropionic acid monomethanesulfonate dihydrate is of value in the treatment of left ventricular hypertrophy regression, diabetic nephropathy, diabetic retinopathy, muscular degeneration, haemorrhagic stroke, primary and secondary prevention of infarction,
- 30 prevention of atheroma progression and the regression of atheroma, prevention of restenosis after angioplasty or bypass surgery, improving cognitive function, angina glaucoma, and CNS disorders, such as anxiety

- The following examples are illustrative of the instant invention. These
- 35 examples are not intended to limit the scope of this invention as defined hereinabove and as claimed hereinbelow

What is claimed is

- 1 A compound which is (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-carboxyphenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]methylene-2-thiophenepropionic acid
5 monomethanesulfonate dihydrate
- 2 A process for the preparation of the compound according to claim 1 which comprises recrystallizing the anhydrous form of (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-carboxyphenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]methylene-2-thiophenepropionic acid
10 monomethanesulfonate from an aqueous solution containing an acid
- 3 The process according to claim 2 wherein the acid is methanesulfonic acid
- 15 4 A process for the preparation of the compound according to claim 1 which comprises
 - (i) mixing the anhydrous form of (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-carboxyphenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]methylene-2-thiophenepropionic acid monomethanesulfonate with one or more pharmaceutically acceptable excipients
 - 20 (ii) granulating the mixture with water, and
 - (iii) drying the granulation to a predetermined water content
- 5 The process according to claim 4 wherein the pharmaceutically acceptable excipient is selected from the group consisting of diluents, fillers,
25 binders, disintegrants and lubricants
- 6 A pharmaceutical composition comprising the compound according to claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier
- 30 7 A process for the preparation of a solid dosage form containing the compound according to claim 1 which comprises
 - (i) producing granules containing (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-carboxyphenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]methylene-2-thiophenepropionic acid monomethanesulfonate dihydrate, and
 - 35 (ii) blending said granules with other pharmaceutically acceptable excipients to be filled into a capsule or compressed into a tablet

107

8 A process for the preparation of a solid dosage form containing the compound according to claim 1 which comprises

(i) storing the anhydrous form of (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-carboxyphenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]methylene-2-thiophenepropionic acid monomethanesulfonate at a relative humidity of 98% or higher at ambient or high temperatures for 8 days or longer

(ii) producing granules containing the dihydrate and

(iii) blending said granules with other pharmaceutically acceptable excipients to be filled into a capsule or compressed into a tablet

10

9 A process for the preparation of a solid dosage form containing the compound according to claim 1 which comprises

(i) recrystallizing the anhydrous form of (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-carboxy-phenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]methylene-2-thiophenepropionic acid monomethanesulfonate from an aqueous solution containing an acid

(ii) producing granules containing the dihydrate and

(iii) blending said granules with other pharmaceutically acceptable excipients to be filled into a capsule or compressed into a tablet

20

10 The process according to claim 9 wherein the acid is methanesulfonic acid

11 A pharmaceutical composition comprising the compound according to claim 1, a pharmaceutically acceptable carrier and a second pharmaceutically active compound selected from the group consisting of a diuretic, a calcium channel blocker, a β -adrenoceptor blocker, a renin inhibitor, and an angiotensin converting enzyme inhibitor

12 The pharmaceutical composition according to claim 11 wherein the second pharmaceutically active compound is a diuretic

13 The pharmaceutical composition according to claim 12 wherein the diuretic is hydrochlorothiazide

14 The pharmaceutical composition according to claim 11 wherein the second pharmaceutically active compound is a loop diuretic

20
103

15 The pharmaceutical composition according to claim 14 wherein the
loop diuretic is furosemide

16 The pharmaceutical composition according to claim 11 wherein the
5 second pharmaceutically active compound is a calcium channel blocker

17 The pharmaceutical composition according to claim 16 wherein the
calcium channel blocker is nifedipine

10 18 The pharmaceutical composition according to claim 11 wherein the
second pharmaceutically active compound is a β -adrenoceptor blocker

19 The pharmaceutical composition according to claim 18 wherein the
15 β -adrenoceptor blocker is propranolol

20 20 The pharmaceutical composition according to claim 11 wherein the
second pharmaceutically active compound is an angiotensin converting enzyme
inhibitor

21 21 The pharmaceutical composition according to claim 18 wherein the
20 angiotensin converting enzyme inhibitor is captopril or enalapril

23 The pharmaceutical composition according to claim 11 wherein the
25 second pharmaceutically active compound is a renin inhibitor

24 The pharmaceutical composition according to claim 20 wherein the
renin inhibitor is enalkinen

25 25 A method of blocking angiotensin II receptors which comprises
30 administering to a subject in need thereof an effective amount of the compound
according to claim 1

26 A method of treating hypertension which comprises administering to
35 a subject in need thereof an effective amount of the compound according to claim 1

27 A method of treating hypertension which comprises administering
stepwise or in physical combination the compound according to claim 1 and a

second pharmaceutically active compound selected from the group consisting of a diuretic a calcium channel blocker a β -adrenoceptor blocker a renin inhibitor and an angiotensin converting enzyme inhibitor

5 28 The method according to claim 27 wherein the second pharmaceutically active compound is a diuretic

 29 The method according to claim 28 wherein the diuretic is hydrochlorothiazide

10 30 The method according to claim 27 wherein the second pharmaceutically active compound is a loop diuretic

 31 The method of claim 30 wherein the loop diuretic is furosemide

15 32 The method according to claim 27 wherein the second pharmaceutically active compound is a calcium channel blocker

 33 The method according to claim 32 wherein the calcium channel
20 blocker is nifedipine

 34 The method according to claim 27 wherein the second pharmaceutically active compound is a β -adrenoceptor blocker

25 35 The method according to claim 34 wherein the β -adrenoceptor blocker is propranolol

 36 The method according to claim 27 wherein the second pharmaceutically active compound is an angiotensin converting enzyme inhibitor

30 37 The method according to claim 36 wherein the angiotensin converting enzyme inhibitor is captopril or enalapril

 38 The method according to claim 27 wherein the second
35 pharmaceutically active compound is a renin inhibitor

22
105

39 The method according to claim 38 wherein the renin inhibitor is
enalkinen

40 A method of treating congestive heart failure which comprises
5 administering to a subject in need thereof an effective amount of the compound
according to claim 1

41 A method of treating renal failure which comprises administering to
a subject in need thereof an effective amount of the compound according to claim 1
10

42 A compound according to claim 1 for use as a medicament

42 The use of a compound according to claim 1 in the manufacture of a
medicament for the treatment of diseases in which blockade of the angiotensin II
15 receptor is indicated

43 The use of a compound according to claim 1 in the manufacture of a
medicament for the treatment of hypertension

20 44 The use of a compound according to claim 1 in the manufacture of a
medicament for the treatment of congestive heart failure

45 The use of a compound according to claim 1 in the manufacture of a
medicament for the treatment of renal failure
25

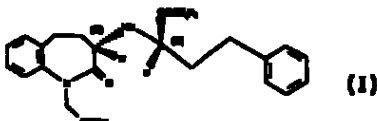
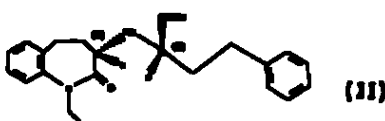
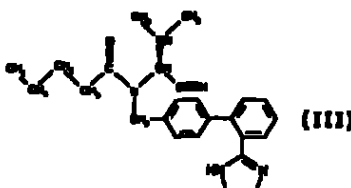
46 The use of a compound according to claim 1 and a diuretic in the
manufacture of a medicament for the treatment of hypertension

47 The use according to claim 46 wherein the diuretic is
30 hydrochlorothiazide

48 The use according to claim 46 wherein the diuretic is furosemide

49 The use of a compound according to claim 1 and a calcium channel
35 blocker in the manufacture of a medicament for the treatment of hypertension

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ A61K 38/55 // (A61K 38/55, 31:41)	A1	(11) International Publication Number WO 96/31234 (43) International Publication Date: 10 October 1996 (10.10.96)
(21) International Application Number PCT/EP96/01440 (22) International Filing Date 2 April 1996 (02.04.96) (30) Priority Data 1012/95 7 April 1995 (07.04.95) CH (71) Applicant (for all designated States except US): CIBA-GEIGY AG [CH/CH]; Klybeckstrasse 141 CH-4002 Basle (CH). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): DE GASPARO, Marc [CH/CH]; Rue des Planches 123a, CH-2842 Rossemaison (CH). WEBB, Randy Lee [US/US]; 17 Honeysman Drive, Flemington, NJ 08522 (US). COHEN David, Sami [US/US]; 98 Princess Drive, New Providence, NJ 07974 (US).	(81) Designated States AL, AU, BB, BG, BR, CA, CN, CZ, DE, GE, HU, IS, JP, KP, KR, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN ARIPO patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published <i>With international search report.</i> <i>Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i>	
(54) Title: COMBINATION COMPOSITIONS CONTAINING BENAZEPRIL OR BENAZEPRILAT AND VALSARTAN  (I)  (II)  (III)		
(57) Abstract The invention relates to pharmaceutical combination compositions for the treatment of hypertension, congestive heart failure and renal failure, comprising (1) the ACE-inhibitor benazepril of formula (I) or benazeprilat of formula (II) or a pharmaceutically acceptable salt thereof and (2) the AT₁-antagonist valsartan of formula (III) or a pharmaceutically acceptable salt thereof as well as to methods for the treatment of hypertension, congestive heart failure and renal failure.		

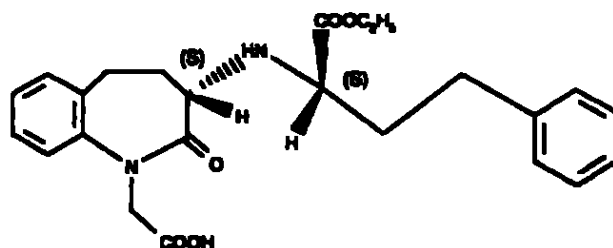
COMBINATION COMPOSITIONS CONTAINING BENAZEPRIL OR BENAZEPRILAT AND VALSARTAN

There are different approaches for intervening regulatively at different places in the renin-angiotensin cascade and for opening up possibilities to influence the regulation of blood pressure in different ways

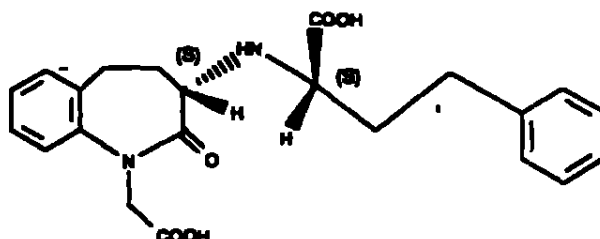
Angiotensinogen, a α 2-macroglycoprotein, is split by the renin enzyme into the decapeptide angiotensin I which itself is biologically only very weakly active. The next step in the cascade is the removal of a further two amino acids by the action of the angiotensin-converting enzyme (ACE), bonded mainly in the endothelium, with formation of angiotensin II. This latter is regarded as being one of the strongest natural vasoconstrictors.

The interruption of the enzymatic degradation of angiotensin I to angiotensin II with so-called ACE-inhibitors is a successful variant for the regulation of blood pressure and thus also makes available a therapeutic method for the treatment of congestive heart failure.

One known representative from among the conventional ACE-inhibitors is the active ingredient 3-[(1-(ethoxycarbonyl)-3-phenyl-(1S)-propyl)amino]-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-(3S)-benzazepine-1-acetic acid [benazepril] of formula



or (see EP 72352) (3S)-3-[(1S)-1-carboxy-3-phenylpropyl]amino-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepine-1-acetic acid [benazeprilat] of formula



(see EP 72352) and its pharmaceutically acceptable salts. Monohydrochloride merits special mention (benazepril hydrochloride)

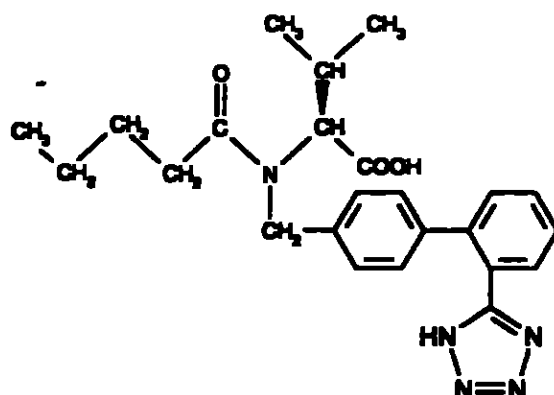
The vasoconstrictive effects of angiotensin II are produced by its action on the non-striated muscle cells, the stimulation of the formation of the adrenergic hormones epinephrine and norepinephrine as well as the increase of the activity of the sympathetic nervous system as a result of the formation of norepinephrine. Angiotensin II also has an influence on the electrolytic balance, produces e.g. antinatriuretic and antidiuretic effects in the kidney and thereby promotes the release of, on the one hand, the vasopressin peptide from the pituitary gland and, on the other hand, of aldosterone from the adrenal glomerulosa. All these influences play an important part in the regulation of blood pressure.

Angiotensin II interacts with specific receptors on the surface of the target cell. It has been possible to identify receptor subtypes which are termed e.g. AT_1 - and AT_2 -receptors. In recent times great efforts have been made to identify substances that bind to the AT_1 -receptor. Such active ingredients are often termed angiotensin II antagonists. Because of the inhibition of the AT_1 -receptor such antagonists can be used e.g. as antihypertensives or for the treatment of congestive heart failure.

Angiotensin II antagonists are therefore understood to be those active ingredients which bind to the AT_1 -receptor subtype. These include compounds having different structural features.

The representative selected for the AT_1 -antagonists is the active ingredient (S)-N-[(1S)-1-[(1S)-1-carboxy-2-methylpropyl]-4-phenylbutyl]-2-[(1S)-1-carboxy-2-methylpropyl]-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-amine [valsartan] of formula

- 3 -



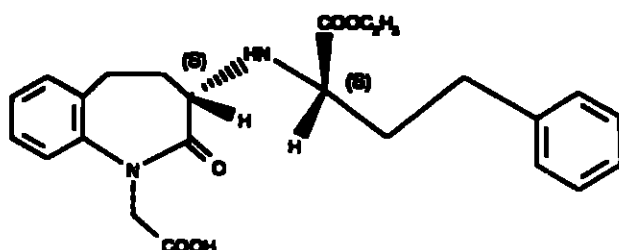
(see EP 443983) and its pharmaceutically acceptable salts

Pharmaceutically acceptable salts of benazepril and valsartan are typically acid addition salts. These acid addition salts are formed, for example, with strong inorganic acids, typically mineral acids, such as sulfuric acid, a phosphoric acid or a hydrohalic acid, with strong organic acids, typically with C₁-C₆alkanecarboxylic acids which may be substituted, e.g. by halogen, typically acetic acid, for example with dicarboxylic acids which may be unsaturated, such as oxalic acid, malonic acid, succinic acid, maleic acid, fumaric acid, phthalic acid or terephthalic acid, for example with hydroxycarboxylic acids, such as ascorbic acid, glycolic acid, lactic acid, malic acid, tartaric acid or citric acid, for example with amino acids, such as aspartic acid or glutamic acid, or e.g. benzoic acid, or with organic sulfonic acids, for example with C₁-C₆alkane sulfonic acid or arylsulfonic acid which may be substituted, e.g. by halogen, for example with methane- or p-toluenesulfonic acid. Suitable salts with bases are typically metal salts, such as alkali metal salts or alkaline earth metal salts, typically sodium, potassium or magnesium salts, or salts with ammonia or an organic amine, such as morpholine, thiomorpholine, piperidine, pyrrolidine, a mono-, di- or tri-lower alkylamine, typically ethylamine, tert-butylamine, diethylamine, diisopropylamine, triethylamine, tributylamine or dimethylpropylamine, or a mono-, di- or trihydroxy-lower alkylamine, typically mono-, di- or triethanolamine. Corresponding internal salts can also be used.

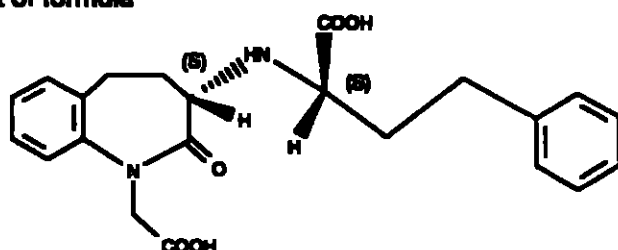
Many assays endeavour also to develop combinations of different active ingredients for the treatment of, for example, hypertension and congestive heart failure. The advantages of such combinations are held to be, for example, that in

What is claimed is

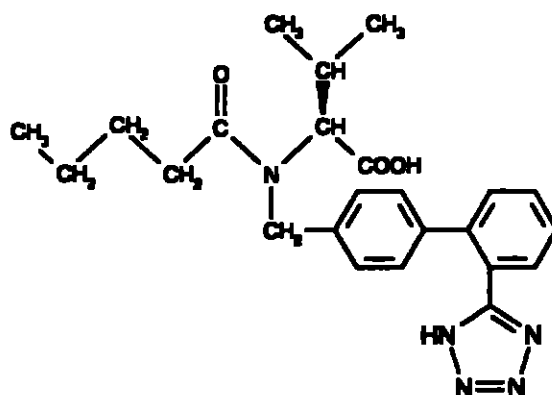
- 1 A pharmaceutical combination composition for the treatment of hypertension, congestive heart failure and renal failure comprising
(1) the ACE-inhibitor benazepril of formula



or benazeprilat of formula



- or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and
(2) the AT₁-antagonist valsartan of formula



or a pharmaceutically acceptable salt thereof

2 A composition according to claim 1, wherein the active ingredient component (1) is benazepri monohydrochloride and the active ingredient component (2) is valsartan

3 A composition according to either claim 1 or claim 2 comprising about 5 mg to about 40 mg of the active ingredient component (1)

4 A composition according to claim 3, comprising about 10 mg to about 40 mg of the active ingredient component (1)

5 A composition according to claim 3, comprising about 10 mg or about 20 mg of the active ingredient component (1)

6 A composition according to claim 3, comprising about 10 mg of the active ingredient component (1)

7 A composition according to any one of claims 1-6, comprising about 20 mg to about 160 mg of the active ingredient component (2)

8 A composition according to claim 7 comprising about 20 mg to about 80 mg of the active ingredient component (2)

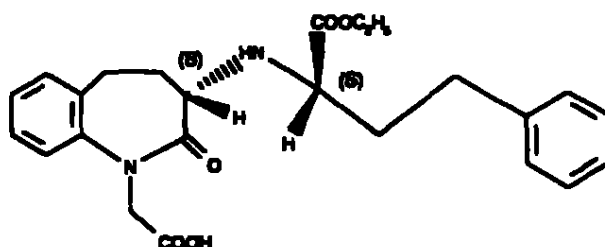
9 A composition according to claim 7 comprising about 40 mg or about 80 mg of the active ingredient component (2)

10 A composition according to any one of claims 1-9 comprising about 10 mg of the active ingredient component (2) and about 40 mg or about 80 mg of the active ingredient component (1)

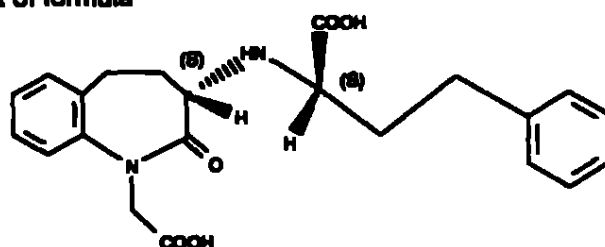
11 A composition according to claim 1 wherein components (1) and (2) are present together, one after the other or separately in one combined or in two separate unit dose forms

12 A method for the treatment of hypertension, congestive heart failure and renal failure which comprises administering to a patient in need of such treatment a combination of

(1) the ACE-inhibitor benazepril of formula

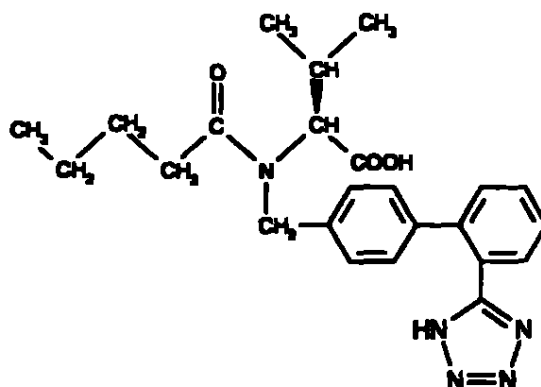


or benazeprilat of formula



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and

(2) the AT₁-antagonist valsartan of formula



or a pharmaceutically acceptable salt thereof

20
113

13 A method according to claim 12 wherein components (1) and (2) are administered together, one after the other or separately in one combined or in two separate unit dose forms

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification A61K 31/40, 31/495, 31/50, 31/675, 31/47, 31/41, 31/415, 31/505	A1	(11) International Publication Number WO 97/02032 (43) International Publication Date 23 January 1997 (23.01.97)
(21) International Application Number PCT/US96/10942 (22) International Filing Date 26 June 1996 (26.06.96) (30) Priority Data 60/000,770 30 June 1995 (30.06.95) US 9602854.3 13 February 1996 (13.02.96) GB (71) Applicants (for all designated States except US): MERCK & CO., INC [US/US] 126 East Lincoln Avenue, Rahway NJ 07065 (US) LABORATOIRES MERCK SHARP & DOHME-CHIBRET SNC [FR/FR] 3 avenue Hoche, F-75008 Paris (FR). (71)(72) Applicant and Inventor: REMUZZI, Giuseppe [IT/IT] Via Fontana, 3 I 24129 Bergamo (IT). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): EYDELLOTH Ronald, S [US/US] 126 East Lincoln Avenue, Rahway NJ 07065 (US) OWEN Roger A [GB/FR] 3, avenue Hoche, F 75008 Paris (FR). SHAHINFAR Shahmaz [US/US] 126 East Lincoln Avenue, Rahway NJ 07065 (US). (74) Common Representative MERCK & CO., INC., 126 East Lincoln Avenue Rahway NJ 07065 (US).	(81) Designated States: AL, AM, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, JP, KG, KR, KZ, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, US, UZ, VN, ARIPO patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published <i>With international search report</i>	
(54) Title METHOD OF TREATING RENAL DISEASE USING AN ACE INHIBITOR AND AN AII ANTAGONIST		
(57) Abstract The present invention relates to a method of treating and/or preventing renal disease with the coadministration of an ACE inhibitor and an AII receptor antagonist. The present invention also relates to a method for protection of renal structure and/or renal function with the coadministration of an ACE inhibitor and an AII receptor antagonist. The combination is also useful in preventing renal injury and protecting glomerular structure.		

32
1 #1
115

- 2 -

limited due to their oral ineffectiveness and short duration of action, their major utility is as a pharmaceutical standard

Some known non-peptide antihypertensive agents act by inhibiting an enzyme, called angiotensin converting enzyme (ACE), which is responsible for conversion of angiotensin I to AII. Captopril and enalapril are commercially available ACE inhibitors (ACEI's). Based on experimental and clinical evidence, about 40% of hypertensive patients are non-responsive to treatment with ACEI's. But when a diuretic such as furosemide or hydrochlorothiazide is given together with a CEI, the blood pressure of the majority of hypertensive patients is effectively normalized. Diuretic treatment converts the non-renin dependent state in regulating blood pressure to a renin-dependent state. Although AII antagonist compounds act by a different mechanism, i.e., by blocking the AII receptor rather than by inhibiting the angiotensin converting enzyme, both mechanisms involve interference with the renin-angiotensin cascade. A combination of the ACEI enalapril maleate and the diuretic hydrochlorothiazide is commercially available under the trademark Vasoretic® from Merck & Co. Publications which relate to the use of diuretics with ACEI's to treat hypertension, in either a diuretic-first, stepwise approach or in physical combination, include Keeton, T. K. and Campbell, W. B., Pharmacol. Rev., 31: 81 (1981) and Weinberger, M. H., Medical Clinics N. America, 71: 979 (1987). Diuretics have also been administered in combination with saralasin to enhance the antihypertensive effect.

Losartan potassium (losartan) represents the first antihypertensive in the class of AII receptor antagonists which is disclosed in a U.S. Patent 5,138,069 issued on August 11, 1992, and which is assigned to E. I. du Pont de Nemours. Losartan has been demonstrated to be a potent orally active AII antagonist, selective for the AT₁ receptor subtype useful in the treatment of hypertension.

Inhibition of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) with angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor and angiotensin II (AII) receptor antagonist therapy has also been shown to prevent and/or ameliorate renal disease of varying etiologies in animal

- 3 -

- models. Considering the differing pharmacodynamic effects of ACE inhibitors and AII receptor antagonists, i.e. ACE inhibitors (e.g. captopril, enalapril or lisinopril) inhibit the conversion of angiotensin I to angiotensin II and potentiate the effects of the kallikrein-kinin system
- 5 whereas AT1 selective AII receptor antagonists (e.g. losartan) selectively inhibit the function of AII at the receptor site, it is reasonable to suggest that an enhanced beneficial effect might be achieved through the coadministration of compounds from these therapeutic classes.
- 10 The coadministration of an ACE inhibitor with an AII antagonist has been disclosed in patent applications filed by SmithKline Beecham (WO 92/10097) and Pfizer (WO 91/17771) and have shown the combination to be useful in the treatment of hypertension and congestive heart failure. Additionally, a patent application filed by
- 15 Merck and INSERM (EP0 629408) claims enhanced renal blood flow when treating with the combination.

SUMMARY OF THE INVENTION

- 20 A method of treating and/or preventing renal disease of a warm-blooded animal with a therapeutically effective dose amount of a pharmaceutical composition of an ACE inhibitor and an Angiotensin II receptor antagonist is disclosed. Included within the scope of the term renal disease are diabetic (insulin- and noninsulin-dependent) and non-diabetic nephropathy, including immunologically- and
- 25 nonimmunologically-based nephropathies and/or glomerulopathies. Also included within the scope of the invention is a method of protecting renal structure and/or renal function of a mammal with a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition of an ACE inhibitor and an Angiotensin II antagonist. Included within the
- 30 scope of the term pharmaceutical composition are a fixed combination and a concomitant therapy of an ACE inhibitor and an AII antagonist.

The use of a pharmaceutical composition of an ACE inhibitor and an AII receptor antagonist in the manufacture of an orally

3A
1/7

- 24 -

WHAT IS CLAIMED IS.

1 The use of a pharmaceutical composition of an ACE
inhibitor and an AII receptor antagonist in the manufacture of an orally
5 administrable medicament for the treatment and/or prevention of renal
disease

2 The use as recited in Claim 1, wherein the renal
disease is diabetic nephropathy or non-diabetic nephropathy
10

3 The use as recited in Claim 1 wherein the
pharmaceutical composition consists of a fixed combination of an ACE
inhibitor and an AII receptor antagonist and a pharmaceutically
acceptable carrier
15

4 The use as recited in Claim 3, wherein the renal
disease is diabetic nephropathy

5 The use as recited in Claim 1, wherein the
20 composition consists of the concomitant administration of an ACE
inhibitor and an AII receptor antagonist

6 The use as recited in Claim 5, wherein the renal
disease is diabetic nephropathy
25

7 The use as recited in claim 1, wherein the ACE
inhibitor is selected from the group consisting of AB-47, alacepril,
benazepril, BIBR-277, BIBS39, BMS-186716, BPI 137, captopril,
ceranopril, cilazapril, delapril, DU-1777, enalapril, fosinopril, FPL-
30 66564, idrapril, imidapril, libenzapril, lisinopril, MDL-100240,
moexipril, moxeltopril, perindopril, Prentyl, quinapril, ramapril,
spirapril, Synecor, S-5590, temocapril,trandolapril, utibapril,
zabicipril, and zofenopril

375
118

- 25 -

8 The use as recited in claim 7, wherein the ACE inhibitor is selected from the group consisting of captopril, cilazapril, enalapril, fosinopril, lisinopril, quinapril, ramapril, and zofenopril

5 9 The use as recited in claim 1, wherein the AII receptor antagonist is selected from the group consisting of candesartan cilexetil, eprosartan, irbesartan, losartan, tasosartan, telmisartan, valsartan, BMS-184698, 3-(2'-(tetrazol-5-yl)-1,1'-biphen-4-yl)methyl-5,7-dimethyl-2-ethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridine, BAY106734
10 BIBR363, CL329167, E4177, EMD73495, HN65021, HR720, HOE720, LRB081, SC52458, SL910102, UP2696, YM358, EMD66397, ME3221, TAK536, BMS184698, CGP42112A, CGP49870, CP148130, E4188, EMD66684, EXP9954, FR1153332, GA0050, KT3579, LF70156, LRB057, LY266099, LY301875, PD123177, PD126055, SC51757,
15 SC54629, U96849, UK77778 WAY126227, WK1260, WK1492, YH1498, and YM31472

10 The use as recited in claim 9, wherein the AII receptor antagonist is selected from the group consisting of candesartan
20 cilexetil, eprosartan, irbesartan, losartan, tasosartan, telmisartan, valsartan, BMS-184698 and 3-(2'-(tetrazol-5-yl)-1,1'-biphen-4-yl)methyl-5,7-dimethyl-2-ethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridine

11 The use as recited in claim 10, wherein the ACE
25 inhibitor is captopril, enalapril or lisinopril and the AII receptor antagonist is losartan or 3-(2'-(tetrazol-5-yl)-1,1'-biphen-4-yl)methyl-5,7-dimethyl-2-ethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridine

12 The use as recited in claim 11, wherein the ACE
30 inhibitor is enalapril and the AII receptor antagonist is losartan

13 The use of a pharmaceutical composition of an ACE inhibitor and an AII receptor antagonist in the manufacture of an orally administrable medicament for the protection renal structure



US005981470A

United States Patent [19]

Ahmed

[11] Patent Number 5,981,470

[45] Date of Patent: Nov 9, 1999

[34] UTERINE FIBROID TREATMENT

[75] Inventor Asif Syed Ahmed, Birmingham, United Kingdom

[73] Assignee The University of Birmingham, Birmingham, United Kingdom

[21] Appl. No. 08/750,220

[22] PCT Filed Jan. 6, 1994

[86] PCT No. PCT/GB94/01301

§ 371 Date Feb. 19, 1997

§ 102(e) Date Feb. 19, 1997

[87] PCT Pub. No. WO95/33494

PCT Pub. Date Dec. 14, 1995

[30] Foreign Application Priority Data

Jan. 7, 1994 [GB] United Kingdom 9411363

Oct. 6, 1994 [GB] United Kingdom 9420212

[51] Int. Cl.⁶ A61K 38/00[52] U.S. Cl. 514/2; 530/328; 530/329;
530/330; 530/332; 514/16; 514/17; 514/18;
514/19; 435/219 548/535[58] Field of Search 514/16-19, 2,
530/328-331 548/535

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

5,407,955 4/1995 Bryant et al. 514/408

OTHER PUBLICATIONS

Nagasewa, K. et al. "Extracellular Matrix Deposition In Hypertensive Hearts. Antifibrotic Effects of Ramipril", *European Heart Journal* vol 16, Suppl. C, 1995 United Kingdom, pp. 33-37Campbell-Boswell, M. et al., "Effects of Angiotensin II and Vasopressin On Human Smooth Muscle Cells In Vitro" *Experimental And Molecular Pathology*, vol 35, No. 2, 1981 USA, pp. 265-276.Christiansen, JK, "The Facts About Fibroids, Presentation and Latest Management Options", *Postgraduate Medicine* vol. 94, No. 3, 1993 USA, pp. 129-134.Lumbers, E R et al., "Acute Effects of Captopril, An Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor, On The Pregnant Ewe And Fetus" *American Journal of Physiology*, vol 31 No 5, 1992 USA, pp. R754-R760.

Primary Examiner—Cecilia J Tsang

Assistant Examiner—David Lukton

Attorney, Agent, or Firm—Trexler, Bushnell, Granger & Blackstone, Ltd.

[57] ABSTRACT

The use of a) an angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor such as Captopril or Enalapril, b) an angiotensin II-receptor antagonist such as Saralasin or Losartan, or c) a renin inhibitor such as Remikren or [N-(pyridyl-3-propionyl)-phenylalanyl-histidyl-(38,48) ACHPA-molecycylamino]-2-methyl-2-dihydroxy-1,3-propane, for the manufacture of a medicament for the treatment of uterine fibroids is disclosed. The ACE inhibitor may be used concomitantly or sequentially with a gonadotropin-releasing hormone agonist such as Buserelin or Goserelin

6 Claims, 5 Drawing Sheets

adjacent sections (20 μ m) of the human non-pregnant myometrium containing a fibroid. The difference in density between (A) and (B) represents AT₁ receptor specific binding (this receptor subtype is not detected in myometrium); difference in density between (A) and (C) represents AT₂ receptor specific binding; difference between (A) and (D) represents specific AT₁ plus AT₂ receptor density and the difference between (D) and (E) represents the newly discovered, non-AT₁/non-AT₂ angiotensin II recognition site. Note the intensity of expression of such non-AT₁/non-AT₂ angiotensin II recognition site in the fibroid tissue which only disappears in the presence of cold angiotensin II suggesting that the fibroid expresses high levels of the binding site.

As discussed above, FIGS. 2A-2I are different autoradiograms of the distribution of [¹²⁵I]angiotensin II binding to adjacent sections (20 μ m) of the human non-pregnant myometrium (Myo) and fibroid (Fib).

As discussed above, FIG 3(A) illustrates the effect of angiotensin II on myometrial cell proliferation. Myometrium cells were maintained in Dulbecco's modified Eagle's medium (DM) with 10% (v/v) FCS, containing 1% L-glutamine, 20 mM HEPES and 1% antibiotic-antimycotic mixture (10,000 U penicillin, 10 mg streptomycin) at 37° C. in a humidified atmosphere of air/CO₂ (19:1) until 95% confluent. For the proliferation studies, the cells were plated at a density of 10x10³ cells per well in 24 well plates in 1 ml of DMEM with 10% FCS. After 24 hrs the medium was removed and replaced with serum-free DMEM. After a further 24 hrs, the experiment was initiated on quiescent monolayers of myometrial cells. To each of the wells in triplicate was added 1 ml of angiotensin II (0.1 μ M) or DMEM alone in the presence or absence of 1% FCS. The cell growth was measured at day 4 and day 6 by counting cell numbers in a Coulter Counter. Each point represents the mean $\pm$ sem of triplicate determinations from a single experiment, typical of three others.

As discussed above, FIG 3(B) illustrates the effect of AT₁ receptor ligand (DuP753) on angiotensin II-induced myometrial cell proliferation.

Myometrium cells were maintained in Dulbecco's modified Eagle's medium (DM) with 10% (v/v) FCS, containing 1% L-glutamine, 20 mM HEPES and 1% antibiotic-antimycotic mixture (10,000 U penicillin, 10 mg streptomycin) at 37° C. in a humidified atmosphere of air/CO₂ (19:1) until 95% confluent. For the proliferation studies, the cells were plated at a density of 10x10³ cells per well in 24 well plates in 1 ml of DMEM with 10% FCS. After 24 hrs the medium was removed and replaced with serum-free DMEM. After a further 24 hrs, the experiment was initiated on quiescent monolayers of myometrial cells. To each of the wells, in triplicate, was added 1 ml of 1% FCS as control or angiotensin II (0.1 μ M), or DuP753 (1 μ M) or DuP753 plus angiotensin II (0.1 μ M) in the presence of 1% FCS. The cell growth was measured at day 4 and day 6 by counting cell numbers in a Coulter Counter. Each point represents the mean $\pm$ sem of triplicate determinations from a single experiment, typical of three others.

A further series of experiments were conducted as described below.

Immunocytochemistry

Serial 3 μ m sections of formalin-fixed, paraffin-embedded tissue were used for immunohistochemistry. Sections were de-paraffinized by incubation for 5 min with HistoClear and hydrated through methanol to water. Endogenous peroxidase activity was quenched by 0.3% (v/v) hydrogen peroxide in methanol for 10 minutes. The primary antibodies were rabbit

polyclonal antibodies raised against the human renin, angiotensin converting enzyme, ANG1, ANG II and AT₁ receptor. Non-murine goat serum (10% in 0.01 mol/l PBS, pH 7.2) was used as a dilution of the primary antibody to reduce non-specific binding. Amplification of the primary antibody reaction was achieved using a goat anti-rabbit secondary antibody (diluted 1:200 in 0.01 mol/l PBS, pH 7.2) for 30 min followed by a complex of streptavidin (Dako Ltd, Bucks, UK) and biotinylated peroxidase (Dako Ltd, Bucks, UK). Finally, the binding was visualized by the addition of 0.5 mg/ml diaminobenzidine (Sigma Chemical Co. Ltd, Poole, Dorset, UK) and 0.01% hydrogen peroxide in 0.01 mmol/l PBS to the antigen-antibody complex. Between each step the sections were washed in 3x200 ml of 0.1% (v/v) polyoxyline-10-oleoyl-ether in 0.01 mmol/l PBS, pH 7.2, over a period of 15 min. All incubations of antisera were carried out at room temperature in a wet chamber mounted on a rocking tray which ensures a movement of antiserum over the whole section. The sections were counterstained with Mayer's Haematoxylin, dehydrated and mounted.

Results

Using the immunocytochemistry described above the primary antibodies raised against renin, angiotensin converting enzyme, angiotensin I and angiotensin II were used to show that the components of the renin-angiotensin system (RAS) are expressed in myometrium and fibroids. This suggests that there is local RAS within the tissue itself, further supporting the functional studies. In addition, immunoreactive AT₁ receptor protein was localized in myometrial smooth muscle cells and around the blood vessels, indicating that myometrium and fibroid tissues contain AT₁ receptors in addition to AT₂ receptors which were clearly identified using autoradiography results. Evidence also indicates that there is intense vascularization around the uterine fibroid and also within the fibroids as QBN10 (a marker of endothelial cells) intense endothelial cell staining in immunohistochemical sections.

Cell Culture and Measurement of [³H]-thymidine Incorporation

Myometrial cells prepared as described previously were resuspended in culture medium containing DMEM supplemented with 10% (v/v) FCS, 10 mM L-glutamine, 20 mM hepes, 100 U/ml penicillin and 100 μ g/ml streptomycin in 24 well plates at a density of approximately 250x10³ cells per well and maintained at 37° C. in a humidified atmosphere of air/CO₂ (19:1).

DNA synthesis was assayed by measuring [³H]-thymidine incorporation into DNA. Subconfluent myometrial cells were made quiescent by incubation with serum-free medium for 48 h, the medium being replaced with serum-free medium containing 0.2% (w/v) bovine serum albumin (BSA) and [³H]-thymidine (0.2 μ Ci/well). The cells were further incubated for 48 h in the presence of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor (0.1 and 1.0 mM Captopril, hatched and solid columns respectively) or angiotensin II (100 nM AgII, crossed column). The medium was then removed and the cells incubated with 10% cold trichloroacetic acid (TCA) at 4° C. for 15 min. TCA-precipitated material was redissolved in 0.2 M NaOH and the radioactivity determined by liquid scintillation counting in a β -scintillation analyser. Positive and negative controls for proliferation were established by incubating cells with 10% fetal calf serum (square column) and by growth in the absence of the agent in serum-free medium (open column).

Results

As shown in FIG 4, DNA synthesis was reduced by almost 50% of control (open column—0% FCS) in the

25
121

presence of ACE inhibitor. This suggests that myometrial cells have the capacity to generate endogenous angiotensin II which promotes myometrial cell growth. Use of ACE inhibitors will reduce the ability of these cells to proliferate.

In another series of experiments, using the procedures described above in relation to FIGS. 3A and 3B, the results as shown in FIG. 4B were obtained. As FIG. 5 shows, angiotensin II-mediated cell proliferation is significantly inhibited when the cells are incubated with 1.00 μ M of DuP753 or PD123177 or/and DuP753 plus PD123177. This suggests that in myometrial cells, angiotensin II stimulates cells proliferation via AT₁ or AT₂ receptor subtype.

Method of Treatment and Drug Administration

EXAMPLE

Treatment with Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor Ramipril.

Start patient on 2.5 mg once daily for one week. Increase dose to 5 mg once daily for 12 weeks then increase dose to 10 mg for a further 12 weeks. Monitor size of fibroid and continue at this dose until fibroid/fibroids/uterus reduces in size by 50%. Reduce dose to 5 mg once daily for as long as required. Drug may be orally administered.

1 claim.

1. A method of treating uterine fibroids in a patient afflicted therewith, comprising administering to said patient a pharmaceutical agent selected from the group consisting of an angiotensin converting enzyme inhibitor, an angiotensin

II-receptor antagonist, a renin inhibitor, and an angiotensin II-receptor expression inhibitor.

2. A method of treating uterine fibroids as claimed in claim 1 wherein the ACE inhibitor is selected from the group consisting of Captopril, Enalapril, Benazepril, Ramipril, Lisinopril, Imidapril, 6366A, N-[8-amino-1-(S)-carboxyoctyl]-L-alanyl-L-proline and Fimobendan.

3. A method of treating uterine fibroids as claimed in claim 1, wherein the angiotensin II receptor antagonist is selected from the group consisting of Saralasin, Losartan, PD 123177, CGP 42112A, BIBS 39, BIBS 222, Sar-Ile-Ang II, Sar-Thr-Ang II, Sar-Ala-Ang II, Sar-Val-Ala-Ang II and Sar-O-Me-Tyr-Ang II.

4. A method of treating uterine fibroids as claimed in claim 1, wherein the renin inhibitor is selected from the group consisting of Remikiren, [N-(pyridyl-3-propionyl)-phenylalanyl-histidyl-(3S,4S)-ACHPA-maleucylamino]-2-methyl-2-dihydroxy-1,3-propane, C1-992, and non-peptide renin inhibitors containing 2-(((3-phenylpropyl)phosphoryl)oxy)alkanoic acid moieties as P₂-P₃ replacements.

5. A method of treating uterine fibroids as claimed in claim 1, comprising the concomitant or sequential administration of a gonadotropin-releasing hormone agonist.

6. A method of treating uterine fibroids as claimed in claim 5, wherein the gonadotropin-releasing hormone agonist is selected from the group consisting of Buserelin and Goserelin.

* * * * *

177
AA 32868771
NOTARIA
CALLE 100 No. 100-100



ESCRITURA NUMERO CUATRO MIL QUINIENTOS -
TREINTA Y NUEVE (No. 4 539) -----
En la ciudad de Cali, Capital del Depar-
tamento 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, JORCE ENRIQUE CAICEDO ZAMORANO, Notario
T E R C E R O (3o.) del Círculo de Cali, - - - - -
- - - - -
- - - - -
compareció JUAN MANUEL BARRI RI 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 ILCNOQUIMICAS 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 Notaria 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 JOSÉ LUIS REYLS VILLAMIZAR, mayor de edad, vecino de
Bogotá, identificado con C.C. # 79 152 473 e 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, dibujos industriales y el registro de
licencias de uso de esos derechos b) Las acciones de oposición, cancelación, nulidad,
indefinitas, cautelares, concesión de licencias, en general los procesos civiles, penales,
administrativos o contencioso administrativos relacionados con los derechos u otros de
diferente naturaleza acciones y procesos que promovamos o que nos promuevan y c) para

4539
0523

LEON MERY CORREA
NOTARIO
CALLE 100 No. 100-100
23 NOV 2000
NOTARIA 001

que en todos los asuntos arriba determinados, tanto en los terminos señalados por los
articulos 42 y complementarios de la Decisión 486 de la Comunidad Andina como del
articulo 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 titulo gratuito y/o oneroso, licenciar, inscribir contratos de cesion 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 -----

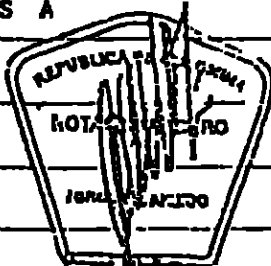
Leído el presente instrumento al otorgante lo aprobo y en constancia firma conmigo el
Notario de todo lo cual doy fe -----

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. ENMENDA-
DO "OCTUBRE" VALE

Juan m. Barberi

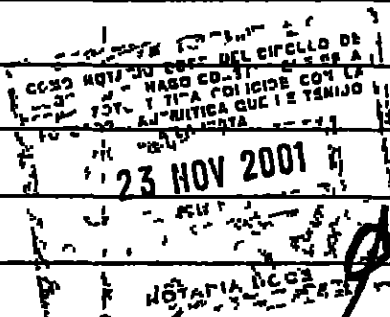
JUAN MANUEL BARBERI OSPINA

En rep. de TECNOQUIPICAS 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 CANDIDATO, DEBEN HACERSE EN LA PRIMERA QUINCENA DE MAYO PARA INFORMACION DETALLADA DIRIGIRSE A LA SEDE PRINCIPAL O COMUNICARSE AL SIGUIENTE TELEFONO 8861111

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

PAGINA 1
FECHA 23 DE MAYO DE 2,002 HORA 15 50 09 0036226328

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

DOMINILIO CALI VALLE

DIRECCION COMERCIAL CL 23 No 7 30

DIRECCION NOTIFICACION JUDICIAL CL 23 No 7 11

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

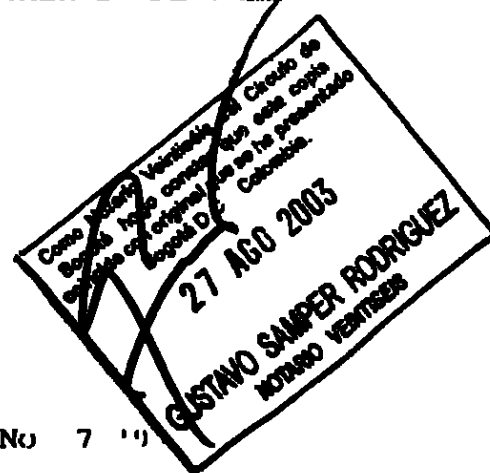
CONSTITUCION POR ESCRITURA NRO 2670 DEL 12 DE JUNIO DEL AÑO 1957, NOTARIA SEGUNDA CALI INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 01 DE JULIO DEL AÑO 1957 BAJO EL NRO 16627 DEL LIBRO IX, SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD DENOMINADA COMPANIAS TECNOQUIMICAS LIMITADA

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 01 DE ENERO DEL AÑO 1971 BAJO EL NRO 42260 DEL LIBRO IV, LA SOCIEDAD SE TRANSFORMO 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

ESTADO DE NROS 1001 1002 1003 1004 1005 1006 1007 1008 1009 1010



CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA 15 50 09

PAGIN^o 2
0036226328

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 DE FRAN-
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	
2498	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	81730 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	03113 IX
2624	30-06-2000	03 CALI	07-07-2000	04740 IX
3814	15-09-2000	03 CALI	18-09-2000	06181 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 EFECTO 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 GYRO 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

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) PRES. VICEPRESIDENTES EJECUTIVOS E) VICEPRESIDENTES 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

PAGINA 5
0036226328

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, COSTO, 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 SUJECCION 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

0036426328

PROMOVER O COADYUVAR ACCIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O CONTENCIOSAS ADMINISTRATIVAS EN QUE LA COMPAÑIA TENGA INTERES E INTERPONER TODOS LOS RECURSOS QUE SEAN PROCEDENTES, CONFORME A LA LEY, DESISTIR DE LAS ACCIONES O RECURSOS QUE INTERPONGAN, NOVAR OBLIGACIONES O CREDITOS, DAR O RECIBIR BIENES EN PAGO, CONSTITUIR APODERADOS JUDICIALES O EXTRAJUDICIALES, DELEGARLES FACULTADES REVOCAR MANDATOS Y SUSTITUCIONES

PARAGRAFO LOS REPRESENTANTES LEGALES DE LA SOCIEDAD TIENEN AMPLIAS FACULTADES, SIN NINGUNA LIMITACION Y SIN REQUIRIR AUTORIZACION PREVIA DE LA JUNTA DIRECTIVA, PARA ACTUAR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD EN LICITACIONES PUBLICAS, PRIVADAS O CUALQUIER OTRA MODALIDAD DE CONTRATACION, PRESENTAR PROPUES- TAS, ACEPTAR ADJUDICACIONES Y CONTRATAR SIN LIMITACION DE CUANTIA ALGUNA ANTE LAS ENTIDADES PUBLICAS, EMPRESAS INDUSTRIALES Y COMERCIALES DEL ESTADO, SOCIEDADES DE ECONOMIA MIXTA, BIEN SEAN ELLAS DEL ORDEN NACIONAL, DISTRITAL, DEPARTAMENTAL O MUNICIPAL

CERTIFICA

NOMBRAMIENTOS

DOCUMENTO ACTA

NRO 393

FECHA 1993/01/20

ORIGEN JUNTA DIRECTIVA

FECHA INSCRIPCION 1993/01/26

NRO 62203

LIBRO 09

FITERON NOMBRADOS

FRANCISCO JOSE BARBERI OSPINA

C C	14,445,880
-----	------------

PRESIDENTE EJECUTIVO

JUAN MANUEL BARBERI OSPINA

C C	14,949,561
-----	------------

VICEPRESIDENTE EJECUTIVO

JUAN B DE LOS RIOS GUTIERREZ

C C 17,108,621

VICEPRESIDENTE EJECUTIVO

EMILIO SARDI APARICIO

C C	14,434,582
-----	------------

VICEPRESIDENTE EJECUTIVO

C E R T I F I C A

DOCUMENTO ACTA

NRO 38

FECHA 1992/02/03

ORIGEN ASAMBLEA EXTRAORDINARIA DE ACCIONISTAS

FECHA INSCRIPCION 1992/06/05

NRO 54016

LIBRO 09

DOCUMENTO ACTA

NRO 52

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

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

SUPLENTE

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

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 5/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 TALEROS 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)

SISTEMA DE INFORMACION NACIONAL EMPRESARIAL

FECHA 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA 15 50 09

PAGINA 9
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 00474 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 TERCERA LAS SIGUIENTES FACULTADES ESPECIALES A) COMPRAR Y PERMITIR 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 PARAGPAPO 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 R) 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, ACCIONES, 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 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 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

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 LO MANUALES Y PROCEDIMIENTO INTERNOS DE LA SOCIEDAD D) RECIBIR A NOMBRE DE LA SOCIEDAD CUALQUIER SUMA DE DINERO, EXPIDIENDO LO 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 19 484 439 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

SISTEMA DE REGISTRO DE ACTOS CAMBIARIOS

FECHA 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA 15 50 09

PAGINA 12
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 lo) 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 FRAMITEN 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
0036226323

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

SISTEMA DE FORMACION JUDICIAL EMPRESARIAL

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, TENDIENTE 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 APODERADO 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

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 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 C) 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

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 00118 DEL LIBRO V, SE INSCRIBIO EN LA CAMARA DE COMERCIO LA ESCRITURA NRO 308 DEL 11 DE ENERO DEL AÑO 2002, NOTARIA TERCERA CALI

MEDIANTE LA CUAL SE CONCEDE PODER ESPECIAL, PERO AMILIO Y SUFICIENTE A HERNANDO ANGULO MOYANO, MAYOR DE EDAD, VEJINO 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
00J6226328

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 FACULTAD PARA GIRAR CHEQUES HASTA POR LA CUANTIA QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD C) OTORGAR CREDITO 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 AUTORIZADO	NRO DE ACCIONES	VALOR NOMINAL
\$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 BIOLÓGICOS, QUÍMICOS, MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, PANALES, PRODUCTOS VETERINARIO Y AGRÍCOLAS, ALIMENTOS, COSMÉTICOS 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 19
0036226328 MD

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 1995 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

 28

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

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, ADHESIVO 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 (2 400 000) ACCIONES ORDINARIAS DE VALOR NOMINAL DE CIENTO 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

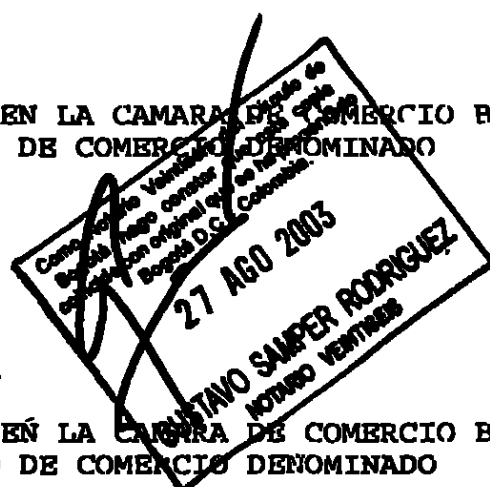
QUE A SU NOMBRE FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO 311234-02 UN ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO DENOMINADO TECNOQUIMICAS
UBICADO EN LA
CR 7 No 22 122
DE CALI
Y RENOVO POR EL AÑO 2002

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



~~89~~
142

MIT 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 03 - 85 923
FECHA NOVIEMBRE 25 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº PAGO	FECHA PAGO	Vr PAGO
JUAN PABLO REYES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	5053506	25/11/2003	32 000 00
JUAN PABLO REYES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	16388384	25/11/2003	54 000 00
JUAN PABLO REYES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	16388385	25/11/2003	272 000 00
JUAN PABLO REYES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	16388386	25/11/2003	544 000 00

***** C O N C E P T *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-04	PRESENTACION DE OBSERVACIONES	
		12 MARCAS Y LENAS COMERCIALES	212 000 00
		TOTAL	\$ 212,000 00

SON DOCEIENTOS DOCE MIL PESOS

RESPONSABLE

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE N°

60

143

RECEIPTO DE PAGOS
Nominacion: 2003-11-25 13 38 43
Fecha (RND): 2003-11-25 13 38 43
Tramite: 011 PLI-PMIEM/ J/S FASE NULI 400 UBOSILUM
Dependencia: 2003 DIVISION DE NUEVAS OPERACIONES

NIT 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 03 - 85 926
FECHA NOVIEMBRE 25 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

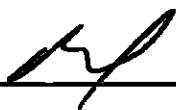
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PAGO	Vr PAGO
JUAN PABLO REYES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	5053306	25/11/2003	32 000 00
JUAN PABLO REYES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	16388384	25/11/2003	54 000 00
JUAN PABLO REYES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	16388385	25/11/2003	272 000 00
JUAN PABLO REYES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	16388386	25/11/2003	544 000 00

***** CONCEPTO *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-08	PRORROGA DE TERMINOS	31 PRORROGA DE TERMINOS
		TOTAL	\$ 60 000 00

SON SESENTA MIL PESOS

RESPONSABLE



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____