

FORMULARIO UNICO DE OPOSICION 2000-12

1 OPOSICION A: ☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Diseño Industrial ☐ Esquema de Trazado para Circuitos Integrados ☐ Marcas de Productos o Servicios ☐ Marca Colectiva ☐ Marca de Certificación ☐ Lema Comercial		
2 SOLICITUD PUBLICADA Número del expediente: 03.036.463 Solicitante: ANDRX CORPORATION. Apoderado: Juanita Acosta Gómez. Título de la nueva creación o denominación del signo: "COMPOSICIONES DE METFORMINA DE LIBERACIÓN CONTINUADA" Gaceta: 544 de 30-09-2004, Página 344- Número de Publicación 348		
3 OPOSICION PRESENTADA POR:		
OPOSITOR	Nombre: Tecnoquímicas S.A. Dirección: Calle 23 No. 7-39 Teléfono: (092) 882.55.55 Fax: (092) 883.88.59 Domicilio: Cali -Valle	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☒ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 890 300 466-5
REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: José Luis Reyes Villamizar Dirección: Cra. 17 No. 88-23, Of. 206 Teléfono: 621.26.31 E-mail: info@reyes-abogados.com Fax: 621.26.42 Domicilio: Bogotá, D.C.	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 79'152.473 de Usaquén TP 44655
4 FUNDAMENTOS DE LA OPOSICION: Causa: Incumplimiento de requisitos de patentabilidad (Título II, Capítulo I, Decisión 486 de 2000). Se violan los artículos 14, (las patentes de invención deben ser nuevas, tener nivel inventivo y ser susceptibles de aplicación industrial), 16 (una invención se considera nueva cuando no es obvia, ni se deriva de manera evidente del estado de la técnica), 18 (una invención tiene nivel inventivo si no es obvia para una persona versada en la materia), 19 (una invención es susceptible de aplicación industrial, cuando su objeto pueda ser producido o utilizado en cualquier tipo de industria), 20-d (los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o animales) 21, (los productos o procedimientos ya patentados, comprendidos en el estado de la técnica, de conformidad con el art. 16 de la presente Decisión , no serán objeto de nueva patente, por el simple hecho de atribuirse un uso distinto al originalmente comprendido por la patente inicial). Justificación: La composición farmacéutica de la presente solicitud carece de novedad y de nivel inventivo si se tiene en cuenta lo revelado en la patente americana US 5,955,106, la aplicación internacional WO 99/47125, ya que en este documento se revelan composiciones de liberación controlada que comprenden un fármaco antihiperlipidémico como Metformina junto con agentes ligantes y mejoradores de absorción, y una membrana semipermeable que recubre el núcleo.		

5

Comprobante de pago No. 37880145 (Oposición) Fecha: 22-12-2004
37880145 (Prórroga) Fecha: 22-12-2004

6

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Pruebas de los fundamentos de la oposición
- ☒ Certificado de existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas
- ☐ Documentos que acrediten el legítimo interés, si fuere el caso.
- ☒ Copia de la oposición para el traslado al solicitante.

7

NOMBRE: JOSÉ LUIS REYES VILLANIZAR**FIRMA:** **C.C. No. 78.152.473 T.P. No. 44855**

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: EXPEDIENTE 03-036-463

TÍTULO SOLICITADO: "Composiciones de Metformina de liberación continuada"

PUBLICACIÓN: Gaceta 544 de 30-09-2004, número de publicación 348

**PRIORIDAD: US 09/705,630 de 03/11/2000
US 09/705,625 de 03/11/2000**

SOLICITANTE: ANDRX CORPORATION

APODERADO: JUANITA ACOSTA GÓMEZ

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 número 44655 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en calidad de apoderado de la sociedad **TECNOQUÍMICAS S.A.**, en desarrollo de lo dispuesto por los artículos 42 y siguientes de la Decisión 486 de 2000 de la Comunidad Andina de Naciones, me permito solicitarle, muy respetuosamente, dar curso a la siguiente

I. PETICIÓN

Negar el beneficio patentario a la solicitud contenida en el expediente **03-036-463**, por no cumplir con los requisitos de patentabilidad a que se refieren los artículos 14, 16, 18, 19, 20-d y 21 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, con base en los fundamentos de hecho y de derecho que me permito exponer 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 novedad y nivel inventivo, en detrimento de sus legítimos intereses comerciales y de la libre competencia.

III. FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN

3.1. La solicitud colombiana 03-036-463 carece de novedad y de nivel inventivo teniendo en cuenta los siguientes argumentos:

3.1.1. En primer término, llamo la atención del despacho a la existencia previa de composiciones que comprenden un medicamento antihiperglicémico como Metformina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo o portador de liberación controlada, por obra de la publicación, en 1999-09-21, de la patente americana US 5,955,106, de título "*Pharmaceutical preparation containing metformin and a process for producing it*", en la cual se revelan composiciones farmacéuticas que contiene Metformina como ingrediente activo y un agente formador de hidrocoloide como retardante¹ y opcionalmente sustancias auxiliares farmacéuticas.

De igual manera carece de novedad y de nivel inventivo, la forma de dosis oral de liberación controlada revelada en la reivindicación 29 de la solicitud en curso, donde metformina se proporciona al menos, como una tableta de liberación controlada, donde dicha tableta comprende:

- a) un núcleo que comprende: i) Metformina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; ii) Opcionalmente un agente ligante; y iii) Opcionalmente un mejorador de la absorción.
- b) un recubrimiento de membrana que rodea el núcleo; y
- c) al menos una vía de paso en la membrana.

¹ El agente retardante causa liberación controlada del principio activo, según lo descrito en la columna 1, líneas 33 a 38 de la US 5,955,106.

Lo anterior queda demostrado si se tienen en cuenta los ejemplos de la patente americana US 5,955,106, puesto que en estos se describen composiciones en forma de tabletas que comprende:

- a) un núcleo que comprende: Clorhidrato de Metformina; agentes formadores de hidrocoloides o "retardantes", agentes ligantes entre los que se encuentran los derivados de celulosa, dextrinas, almidones, otros polímeros basados en carbohidratos y polivinilpirrolidona; lubricantes, y reguladores de flujo.
- b) una película o membrana envolvente.

En este punto me permito resaltar además que, la reivindicación 29 es evidentemente indeterminada y carece de precisión puesto que pretende obtener exclusiva sobre una tableta de liberación controlada que contiene Metformina junto con algunos excipientes sin que se revele ni precise por lo menos en el capítulo reivindicatorio, qué excipiente es, sus proporciones, pesos y demás propiedades que deberían caracterizar la formulación en cuestión, por ello su concesión cobijaría el uso de cualquier agente ligante, mejorador de absorción y de cualquier recubrimiento de membrana.

En cuanto al tiempo de liberación (T_{max}) de la solicitud colombiana en trámite, que corresponde de 5.5 a 7.5 horas después de la administración, podemos decir que, este rango ya se encontraba revelado y cobijado en lo descrito en la columna 5, líneas 30 a 32 de la patente US 5,955,106 tantas veces mencionadas, puesto que en este documento se describe que: "las tabletas retardadas según la invención liberan metformina de una manera controlada sobre un período de tiempo de 0.5-10 horas preferentemente más de 4 horas".

3.1.2. La aplicación internacional WO 99/47125, publicada el 23 de septiembre de 1999, permite demostrar una vez más la carencia de novedad y nivel inventivo de la solicitud colombiana 03-036-463. Veamos:

Publicación Internacional WO 99/47125 (23-09-1999)	Solicitud Colombiana 03-036-463
Rv 1: Una tableta farmacéutica de liberación controlada que comprende:	Rv 29: La forma de dosis oral de liberación controlada de la reivindicación 1, donde metformina se proporciona al menos, como una tableta de liberación controlada, donde dicha tableta

Publicación Internacional WO 99/47125 (23-09-1999)	Solicitud Colombiana 03-036-463
a) un núcleo que comprende: i) un fármaco antihiperglicémico; ii) opcionalmente un agente ligante; y iii) opcionalmente un mejorador de la absorción, y b) una membrana semipermeable de recubrimiento que rodea el núcleo; y c) al menos una vía de paso en la membrana semipermeable.	comprende: a) un núcleo que comprende: i) Metformina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; ii) opcionalmente un agente ligante; y iii) opcionalmente un mejorador de la absorción. b) un recubrimiento de membrana que rodea el núcleo; y c) al menos una vía de paso en la membrana. Rv 30: La forma de dosis oral de liberación controlada de la reivindicación 29, donde dicha membrana es una membrana semipermeable.
Rv 2: La tableta farmacéutica de liberación controlada de la Reivindicación 1 en donde el fármaco antihiperglicémico es una biguanida.	Rv 2: La forma de dosis oral de liberación controlada de la Reivindicación 1 en donde el fármaco antihiperglicémico es una biguanida.
Rv 3: La tableta farmacéutica de liberación controlada de la Reivindicación 2 en donde el fármaco antihiperglicémico es Metformina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.	Rv 3: La forma de dosis oral de liberación controlada de la Reivindicación 2 en donde dicha biguanida es Metformina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
Rv 26: La tableta farmacéutica de liberación controlada como se define en la Reivindicación 1 que exhibe el siguiente perfil de disolución el cual fue testado según la USP en el aparato tipo 2 a 75 rpm en 900ml del fluido intestinal simulado (pH 7.5 buffer fosfato) y a 37°C: - después de 2 horas 0-25% del fármaco es liberado; - después de 4 horas 10-45% del fármaco es liberado; - después de 8 horas 30-90% del fármaco es liberado; - después de 12 horas no menos del 50% del fármaco es liberado; - después de 16 horas no menos del 60% del fármaco es liberado; - después de 20 horas no menos del 70% del fármaco es liberado.	Rv 7: La forma de dosis oral de liberación controlada de la Reivindicación 1 que exhibe el siguiente perfil de disolución el cual fue testado según la USP en el aparato tipo 2 a 75 rpm en 900ml del fluido intestinal simulado (pH 7.5 buffer fosfato) y a 37°C: - 0-30% del fármaco es liberado después de 2 horas; - 10-45% del fármaco es liberado después de 4 horas; - 30-90% del fármaco es liberado después de 8 horas; - no menos del 50% del fármaco es liberado después de 12 horas; - no menos del 60% del fármaco es liberado después de 16 horas; - no menos del 70% del fármaco es liberado después de 20 horas.
Rv 27: La tableta farmacéutica de liberación controlada como se define en la	Rv 8: La forma de dosis oral de liberación controlada de la Reivindicación 1 que exhibe el siguiente

Publicación Internacional WO 99/47125 (23-09-1999)	Solicitud Colombiana 03-036-463
Reivindicación 1 que exhibe el siguiente perfil de disolución el cual fue testado según la USP en el aparato tipo 2 a 75 rpm en 900ml del fluido intestinal simulado (pH 7.5 buffer fosfato) y a 37°C: - después de 2 horas 0-15% del fármaco es liberado; - después de 4 horas 20-40% del fármaco es liberado; - después de 8 horas 45-90% del fármaco es liberado; - después de 12 horas no menos del 60% del fármaco es liberado; - después de 16 horas no menos del 70% del fármaco es liberado; - después de 20 horas no menos del 80% del fármaco es liberado.	perfil de disolución el cual fue testado según la USP en el aparato tipo 2 a 75 rpm en 900ml del fluido intestinal simulado (pH 7.5 buffer fosfato) y a 37°C: - 0-25% del fármaco es liberado después de 2 horas; - 20-40% del fármaco es liberado después de 4 horas; - 45-90% del fármaco es liberado después de 8 horas; - no menos del 60% del fármaco es liberado después de 12 horas; - no menos del 70% del fármaco es liberado después de 16 horas; - no menos del 80% del fármaco es liberado después de 20 horas.

Luego de una sencilla comparación entre los documentos citados se evidencia que la forma de dosis oral de liberación controlada, revelada en la solicitud en trámite que comprende un núcleo que contiene Metformina como principio activo, un ligante, un mejorador de absorción, y una membrana semipermeable que cubre tal núcleo carecen de novedad y de nivel inventivo puesto que la publicación internacional WO 99/47125 antes mencionada, ya revelaba composiciones farmacéuticas de liberación controlada de un agente antihiperlipémico como Metformina o su sal farmacéuticamente aceptable, junto con agentes ligantes y mejoradores de absorción, cubiertos por una membrana semipermeable.

Lo anterior significa -sin necesidad de más explicaciones-, la carencia de novedad y de nivel inventivo envuelta en la caracterización que se hace en función de una composición de liberación controlada del agente antihiperlipémico Metformina.

De igual manera, me permito resaltar y si se observa el cuadro comparativo en lo concerniente a la reivindicación 26 vs la reivindicación 7 y la reivindicación 27 vs la reivindicación 8, que es lógico y evidente pensar que si la composición farmacéutica es similar por no mencionar que es idéntica, también serán similares o por qué no, idénticos, los perfiles de disolución de las composiciones reveladas tanto en la aplicación internacional WO 99/47125, tantas veces mencionada, como en la solicitud colombiana 03-036-463 en trámite.

Así las cosas, tanto la composición farmacéutica como los perfiles de disolución de la solicitud en cuestión ya habían sido revelado en el estado de la técnica, lo cual fundamenta el incumplimiento de los requisitos 16 y 18 de la Decisión 486.

3.1.3. La aplicación internacional WO 00/28989 titulada "Pharmaceutical composition for modified release of an insulin sensitiser and another antidiabetic agent" y publicada en mayo 25 de 2000, también demuestra la falta de novedad y nivel inventivo de la solicitud colombiana en trámite, porque además de referirse a una composición farmacéutica de liberación modificada que contiene dos principios activos –uno de los cuales puede ser Metformina-, permite demostrar que no solo debía conocerse la posibilidad de administrar de manera individual este tipo de fármacos en formulaciones que permitieran su liberación de manera modificada, sino la posibilidad de administrarlos conjuntamente dos fármacos bajo el mismo esquema de liberación.

Una vez más queda demostrado que tanto la Metformina como su posibilidad de ser formulada en composiciones de liberación modificada pertenece al arte anterior, lo que demuestra el incumplimiento de los requisitos fundamentales de patentabilidad de la Decisión 486.

Adicional a lo expuesto anteriormente, me permito llamar la atención de este Despacho en cuanto a que si tomamos las enseñanzas de la patente americana US 5,955,106, de la aplicación internacional WO 99/47125 y de la aplicación internacional WO 00/28989, podemos establecer una vez más, la falta de nivel inventivo de la solicitud colombiana en trámite, puesto que estos documentos revelan características que conjuntamente permiten a una persona medianamente versada en la materia determinar la obviedad de lo que se pretende proteger mediante patente en el caso que nos ocupa.

3.1.4. El mecanismo de liberación controlada que revela la solicitud en trámite pertenece al estado de la técnica, razón por la cual su empleo en la formulación carece de nivel inventivo.

En la actualidad existen en el mercado numerosos productos que se administran por vía oral que suministran la droga en forma sostenida o controlada. Las formas farmacéuticas convencionales liberan sus componentes activos inmediatamente dentro de un paquete de absorción. En el caso de sistemas de liberación no inmediata, los esfuerzos se encaminan en particular a alterar la liberación del

principio activo; existen sistemas de suministro de medicamentos o de formas farmacéuticas de liberación no inmediata, los cuales son ampliamente conocidos y se mencionan a continuación:

Liberación retardada

Liberación sostenida: a) liberación controlada, b) liberación prolongada

Liberación específica en un sitio

Liberación en el receptor

Es conocido que el sistema de liberación retardada o tardía utiliza emisiones intermitentes y repetidas del medicamento a partir de una o más unidades de liberación inmediata, incorporadas en una forma posológica. Por su parte, el sistema de liberación sostenida comprende suministros de medicamentos que producen su liberación lenta por un periodo prolongado. Si el sistema consigue mantener niveles del medicamento constantes en la sangre o en el tejido de destino, se le considera un sistema de **liberación controlada**; si esto no se logra y prolonga la duración de la acción en comparación con el suministro convencional, se le considera un sistema de liberación prolongada².

Por ello, queda claro para una persona con conocimientos en procesos farmacéuticos que la proporción de liberación que se obtenga de un fármaco dentro del estomago depende del proceso de liberación utilizado y de los ingredientes empleados para producir la preparación farmacéutica. Es sabido que los niveles sanguíneos del fármaco comienzan a aumentarse desde el momento de la administración del medicamento y en el caso de preparaciones de acción retardada, aunque no se mantienen constates, permanecen dentro de un intervalo terapéutico adecuado. La velocidad de liberación y, por consiguiente los niveles sanguíneos que se consigan, dependerán en gran parte de los ingredientes utilizados durante el proceso.

De igual manera, es bien sabido que las tabletas y cápsulas de acción repetida y los comprimidos revestidos entéricos, permiten una liberación cronometrada en virtud de la presencia de dicha cubierta que sirve de barrera. Las cubiertas entéricas se mantienen intactas en el estómago pero se disuelven y liberan el contenido de la forma farmacéutica una vez que llegan al intestino delgado, tienen la finalidad de retardar la liberación de principios activos que se inactivan en el estómago, o que pueden producir náuseas o sangrado al irritar la mucosa gástrica.

² REMINGTON FARMACIA. Edición XVII. Editorial Médica Panamericana. 1987. Cap 92 p. 2240-2242

Es común en la industria farmacéutica la utilización de polímeros como auxiliares de formulación para la preparación de tabletas comprimidas que se recubren con sustancias que resisten la disolución en el estómago. Dentro de los componentes de las tabletas es común utilizar polímeros como desintegrantes que ayudan a liberar el principio activo luego de la capa entérica ha desaparecido.

Todo lo anterior permite concluir, que la posibilidad de formular un fármaco antihiperglicémico como la Metformina o su sal farmacéuticamente aceptable junto con un vehículo de liberación controlada, como lo es una membrana semipermeable que recubre el núcleo, no es novedosa para una persona medianamente versada en la materia, al contrario, no resulta ser más que la aplicación de los fundamentos y conocimientos adquiridos y pertenecientes al estado del arte.

3.1.5. De otro lado, me permito hacer notar que la solicitud colombiana en trámite se refiere, en su reivindicación 43, a un **"MÉTODO DE TRATAMIENTO"** de la diabetes mellitus no insulina dependiente (NIDDM), que comprende la administración oral una vez al día de una forma de liberación controlada que contiene Metformina entre 850 y 1700mg.

Como es ampliamente conocido, los métodos terapéuticos se encuentran prohibidos a la luz del artículo 20, numeral d) de la Decisión 486 de 2000 ya que textualmente cita: "No serán patentables los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o animales".

Aún si esto fuera posible, debería cumplirse el requisito de novedad el cual es plenamente violado si se tiene en cuenta que la aplicación internacional WO99/47125, revela tabletas de liberación controlada que contienen 850mg de Metformina HCl que proporcionan niveles terapéuticos continuos de un fármaco antihiperglicémico a un animal o humano en necesidad del tratamiento.

3.1.6. La reivindicación 44 de la solicitud en curso, dirigida al uso de una composición, es inaceptable a la luz de la Decisión 486.

Es inaceptable, sin más, la pretensión de atribuirse exclusiva sobre un "Uso", categoría no incluida en el concepto de "Productos o Procedimientos" que

establece el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000. Lo anterior, además, en consonancia con la reiterada interpretación de la SIC sobre este punto.

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 hemos referido ya, 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.

Así las cosas, y con fundamento en los argumentos expuestos a lo largo del presente escrito, respetuosamente reitero la solicitud para que su despacho se abstenga de conceder el privilegio de patente solicitado, y ordene en consecuencia el archivo del expediente respectivo.

IV. FUNDAMENTOS DE DERECHO

Invoco como fundamentos de derecho de esta oposición el Capítulo I, artículos 14, 16, 18, 19, 20-d y 21 (Requisitos de Patentabilidad), el artículo 51 (Reivindicaciones) y el artículo 42 (Oposiciones) de la Decisión 486 de 2000.

V. 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 60 días para sustentar la presente oposición. Para los anteriores efectos, me permito anexar la constancia de pago correspondiente a esta solicitud.

VI. PRUEBAS

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

- 6.1. Patente americana US 5,955,106
- 6.2. Primera página y reivindicaciones de la aplicación internacional WO 99/47125.
- 6.3. Primera página y reivindicaciones de la aplicación internacional WO 00/28989

VII. ANEXOS

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

1. Certificado de existencia y representación legal de Tecnoquímicas S.A.
2. Poder para actuar.
3. Constancia de pago de las tasas de tramitación de oposición.
4. Constancia de pago para sustentar la solicitud de prórroga a que se refiere el artículo 42, inciso 2º de la Decisión 486.
5. Copia para correr traslado al solicitante.
6. Las mencionadas en el acápite de pruebas.

VIII. NOTIFICACIONES

El suscrito recibirá notificaciones en la secretaría de su Despacho o en mi oficina localizada en la Carrera 17 No. 88-23, Oficina 205, Fax (1) 621.25.42 de esta ciudad. 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,



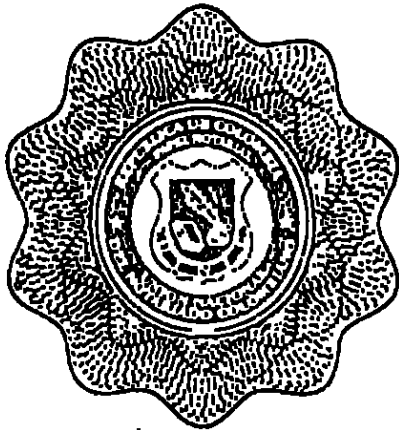
JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. No. 79.152.473 (Usaquén)

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

11
\$31

AA 328677



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 --

Como Notario Voluntario del Circuito de
Bogotá, hago constar que esta escritura
se otorga en la presencia de
Bogotá D.C. - Colombia.
21 DIC 2004
GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTITRES

(2.001)', ante mí, JORGE ENRIQUE CAICEDO ZAMORANO, Notario
T E R C E R O (3o.) del Circuito de Cali, - - - - -
- - - - -
- - - - -

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

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

SEGUNDO: Que en tal carácter, por este público instrumento, concede Poder Especial
pero amplio y suficiente a JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, vecino de
Bogotá, identificado con C.C. # 79.152.473 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 y dibujos industriales y el registro de
licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de oposición, cancelación, nulidad,
medidas cautelares, concesión de licencias y en general los procesos civiles, penales,
administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos u otros de
diferente naturaleza; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan; y c) para

21 AGO 2005
GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTITRES

4539
0523

LUZ MERY CORREA
ELABORACION DE ESCRITURAS
Pública 3 de Cali

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

 Lesdo el presente instrumento al otorgante, lo aprobó y en constancia firma conñigo el

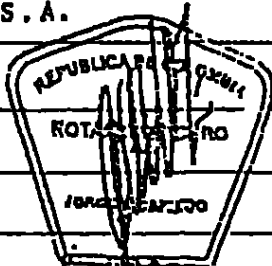
 Notario de todo lo cual doy fe.-----

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 corrigió en la hoja número AA 3286877. ENMENDADO "OCTUBRE" VALE.

Juan M. Barberi

JUAN MANUEL BARBERI OSPINA

En rep. de TECNOQUIMICAS S.A.



El Notario Tercero de Cali

Dr. JORGE ENRIQUE CAICEDO ZAMORANO

EN JUNIO DE ESTE AÑO SE ELEGIRA JUNTA DIRECTIVA DE LA CAMARA DE COMERCIO. LAS INSCRIPCIONES DE CANDIDATOS DEBEN HACERSE EN LA PRIMERA QUINCENA DE MAYO. PARA INFORMACION DETALLADA DEBEREN A LA SEDE PRINCIPAL O COMUNICARSE AL SIGUIENTE TELEFONO: 886.1.119

CAMARA DE COMERCIO DE CALI.

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:00

PAGINA 1
0036226128

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION

EL SUSCRITO SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO DE CALI

C E R T I F I C A :

NOMBRE:

TECNOQUIMICAS S A

AFILIADO

DOMICILIO: CALI VALLE

DIRECCION COMERCIAL: CL. 23 No. 7 39

DIRECCION NOTIFICACION JUDICIAL: CL. 23 No. 7 39

CIUDAD: CALI

MATRICULA NRO: 007049-04

C E R T I F I C A :

NIT No. 890,300,466 -5

C E R T I F I C A :

CONSTITUCION: POR ESCRITURA

NRO. 2670

DEL 11 DE

JUNIO DEL AÑO 1957, NOTARIA SEGUNDA CALI

INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 01 DE JULIO

DEL AÑO

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

SOCIEDAD DENOMINADA:

COMPANIAS TECNOQUIMICAS LIMITADA

C E R T I F I C A :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NRO. 8438 DEL 30 DE DICIEMBRE DEL AÑO 1970, NOTARIA SEGUNDA CALI

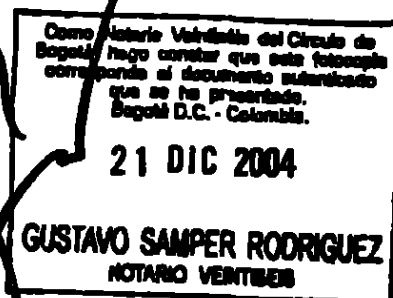
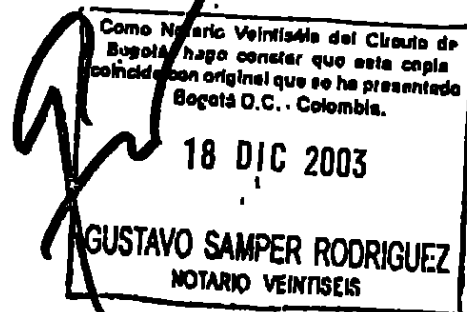
INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 07 DE ENERO DEL AÑO 1971 BAJO EL NRO. 42260 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD SE TRANS-

FORMO DE LIMITADA----- EN COMANUITA POR ACCIONES ---

BAJO EL NOMBRE DE:

COMPANIAS TECNOQUIMICAS LIMITADA COMANDITA POR ACCIONES (SIC)

C E R T I F I C A :



FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 3
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 SE TRANS-
FORMO DE COMANDITA POR ACCIONES EN ANONIMA-----
BAJO EL NOMBRE DE:
TECNOQUIMICAS S A

C E R T I F I C A :

REFORMAS:

ESCRITURA No.	FECHA	NOTARIA	FECHA	No. INS	LIBRO
4075	05-09-1957	02 CALI	27-09-1957	16922	
5718	28-11-1957	02 CALI	30-12-1957	17242	
5507	31-12-1957	01 CALI	13-03-1958	17529	
3124	16-07-1958	01 CALI	17-10-1958	18365	
3325	29-07-1958	01 CALI	17-10-1958	18366	
5726	17-12-1958	01 CALI	12-05-1959	19258	
2374	12-05-1959	01 CALI	03-06-1959	19368	
2793	20-06-1961	01 CALI	07-07-1961	22616	
2794	20-06-1961	01 CALI	07-07-1961	22617	
6365	30-12-1961	01 CALI	23-01-1962	23489	
1383	21-03-1962	01 CALI	28-03-1962	23850	
3396	28-05-1963	01 CALI	11-06-1963	26016	
8853	30-12-1963	01 CALI	23-01-1964	27107	
5718	28-11-1957	02 CALI	10-02-1964	27181	
2743	29-04-1964	01 CALI	06-05-1964	27681	
2744	29-04-1964	01 CALI	06-05-1964	27682	
7057	21-10-1964	01 CALI	22-10-1964	28591	
1693	26-04-1965	01 CALI	28-04-1965	29569	
1799	10-05-1966	01 CALI	11-05-1966	31623	
2423	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	

A: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 3
0036226328

834

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	84760	IX
5089	24-09-1986	10	CALI	29-09-1986	87933	IX
7064	04-11-1987	10	CALI	19-11-1987	02553	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	03811	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 EFECTOS DE TOCADOR, PRODUCTOS VETERINARIOS, AGRICOLAS Y ALIMENTOS NATURALES Y/O PRODUCTOS DE CONSUMO POPULAR DE CUALQUIER NATURALEZA Y SERVICIOS EN GENERAL. B) INVERTIR EN SOCIEDADES O EMPRESAS DE CUALQUIER NATURALEZA O ESPECIE DE LA SOCIEDAD MERCANTIL, NACIONAL O EXTRANJERA; QUE TENGAN COMO ACTIVIDAD O NEGOCIO PROPIO DE SU OBJETO LA FABRICACION, DISTRIBUCION Y COMERCIO EN GENERAL DE PRODUCTOS BIOLOGICOS Y QUIMICOS, MEDICAMENTOS O PRODUCTOS FARMACEUTICOS, PERFUMERIA O EFECTOS DE TOCADOR, PRODUCTOS VETERINARIOS, AGRICOLAS, ALIMENTOS NATURALES Y/O PROCESADOS, PRODUCTOS DE CONSUMO POPULAR, SERVICIOS EN GENERAL O LA EXPLOTACION DE ESTABLECIMIENTOS DE COMERCIO DEDICADOS A DICHO GIRO. C) ADQUIRIR ACCIONES, CUOTAS SOCIALES, BONOS CEDULAS, TITULOS U OTROS VALORES EN COMPANIAS DE CUALQUIER NATURALEZA O TIPO LEGAL, DEDICADAS A LA EXPLOTACION DE CUALQUIER ACTIVIDAD ECONOMICA LICITA Y ENAJENARLAS. D) LA EXPLOTACION DEL NEGOCIO DE LA PUBLICIDAD Y EL ESTABLECIMIENTO DE OFICINAS DEDICADAS A ESTE NEGOCIO O A LA CREACION DE ORGANOS DE PUBLICIDAD HABLADOS O ESCRITOS. E) GARANTIZAR LAS OBLIGACIONES PROPIAS DE LOS ACCIONISTAS O DE TERCEROS. EN DESARROLLO DEL OBJETO SOCIAL, PODRA OBTENER PRIVILEGIOS INDUSTRIALES, CONCESIONES, PATENTES DE INVENCION, DE MEJORAS O PROCEDIMIENTOS, MARCAS DE FABRICA O DE COMERCIO, YA SEA EN NOMBRE PROPIO O DE TERCEROS, OTORGAR A TERCEROS, DENTRO O FUERA DEL PAIS CONCESIONES O USOS DE

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 4
0036226328

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

C E R T I F I C A :

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

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

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

FUNCIONES DE LA ASAMBLEA DE ACCIONISTAS. ENTRE OTRAS LAS SIGUIENTES: 1) ACORDAR LA FUSION DE LA SOCIEDAD, SU TRANSFORMACION, LA ENAJENACION O EL ARRENDAMIENTO DE LA EMPRESA SOCIAL, LA DISOLUCION O LA PRORROGA Y CUALQUIER REFORMA, AMPLIACION MODIFICACION DEL CONTRATO SOCIAL. 9) AUTORIZAR LA ADQUISICION DE ACCIONES PROPIAS, CON SUJECCION 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. D) 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.

AÑO: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 5
0036226323

836

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

A: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 6
0036226428

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 REQUERIR AUTORIZACION PREVIA DE LA JUNTA DIRECTIVA, PARA ACTUAR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD EN LICITACIONES PUBLICAS, PRIVADAS O CUALQUIER OTRA MODALIDAD DE CONTRATACION, PRESENTAR PROPUESTAS, 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.

C E R T I F I C A :

NOMBRAMIENTOS:

DOCUMENTO: ACTA

NRO: 393

FECHA: 1993/01/20

ORIGEN: JUNTA DIRECTIVA

FECHA INSCRIPCION: 1993/01/26

NRO. 62203

LIBRO: 09

FUERON 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

A: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

838

FECHA: 1999/03/26

ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS

FECHA INSCRIPCION: 1999/05/10 NRO. 03193

LIBRO: 09

DOCUMENTO: ACTA

NRO: 54

FECHA: 2000/03/31

ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS

FECHA INSCRIPCION: 2000/05/24 NRO. 03622

LIBRO: 09

FUERON NOMBRADOS:

JUNTA DIRECTIVA

PRINCIPALES

SUPLENTES

FRANCISCO JOSE BARBERI O.

C.C. 14,445,880

GUSTAVO SANCHEZ L.

C.C. 16,625,960

JUAN MANUEL BARBERI O.

C.C. 14,949,561

VICTOR ROSA G.

C.C. 6,811,102

JUAN B. DE LOS RIOS G.

C.C. 17,108,621

CARLOS ALBERTO JIMENEZ

C.C. 16,702,695

EMILIO SARDI A.

C.C. 14,434,582

ERNESTO TRUJILLO PEREZ

C.C. 14,984,104

DIEGO QUIJANO REISSNER

C.C. 16,615,708

ANA 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

A: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:05

839

LA FIRMA ARTHUR ANDERSEN & CIA. LTDA
NOMBRE A:

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

C E R T I F I C A :

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

LA FIRMA ARTHUR ANDERSEN & CIA. LTDA
NOMBRE A:

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

C E R T I F I C A :

QUE EL 25 DE JULIO DEL AÑO 1996 BAJO EL NRO. 00144 DEL
LIBRO V, SE INSCRIBIO EN LA CAMARA DE COMERCIO LA ESCRITURA
NRO 5235 DEL 19 DE JULIO DEL AÑO 1996, NOTARIA DECIMA DE
CALI

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

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. 00123 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. 16.673.490, GERENTE DEL DISTRITO DE VENTAS DEL OCCIDENTE COLOMBIANO DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN CALI, UBICADO EN LA CALLE 23 NRO. 4-66, PARA EL EJERCICIO DE LAS SIGUIENTES FACULTADES: 1) PARA QUE EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A. Y EN ASUNTOS QUE TENGA QUE VER CON EL DISTRITO DE VENTAS PROMUEVA ACCIONES EN NOMBRE DE ESTA ANTE ENTIDADES PUBLICAS, FUNCIONARIOS O EMPLEADOS NACIONALES, DEPARTAMENTALES Y MUNICIPALES DEL ORDEN JUDICIAL, ADMINISTRATIVO O POLICIVO, YA SEA EN PROCESOS, ACTUACIONES, SIMPLES ACTOS O DILIGENCIAS Y GESTIONES DE CARACTER LABORAL, CIVIL, COMERCIAL Y POLICIVO, CON FACULTADES DE DESISTIMIENTO, ALLANAMIENTO Y CONCILIACION, EN LOS QUE EL ESTABLECIMIENTO ESTE VINCULADO COMO DEMANDANTE, DEMANDADO O TERCERO INTERVINIENTE. PARAGRAFO: LA FACULTAD DE CONCILIACION, DESISTIMIENTO Y ALLANAMIENTO SE LIMITA HASTA LA SUMA EQUIVALENTE A CINCUENTA (50) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. 2) PARA QUE OTORQUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES CIVILES, COMERCIALES Y PENALES TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESA FACULTAD PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACION, CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRAPROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS DEL ESTABLECIMIENTO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL ANTERIOR. 3) PARA SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE TRABAJO Y DARLOS POR TERMINADO DEL PERSONAL VINCULADO O QUE SE VINCULE AL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 4) PARA CONSTITUIR APODERADO O APODERADOS EN DESARROLLO DE LA REPRESENTACION LABORAL, SI ASI LO CONSIDERA NECESARIO, TENIENDO SUMA DILIGENCIA PARA QUE TECNOQUIMICAS S.A. EN NINGUN CASO QUEDE SIN LA DEBIDA REPRESENTACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y OBLIGACIONES LABORALES. 5) PARA QUE EN DESARROLLO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO EJERZA LAS SIGUIENTES FACULTADES ESPECIALES: A) COMPRAR Y PERMITIR TODA CLASE DE BIENES MUEBLES CUYA FINALIDAD SEA NECESARIA PARA EL MEJOR DESEMPEÑO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO, HASTA

A: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:00

PAGINA 10

0036226329

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

C E R T I F I C A :

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

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

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

PARAGRAFO: LA FACULTAD DE CONCILIACION, DESISTIMIENTO Y ALLANAMIENTO SE LIMITA HASTA LA SUMA EQUIVALENTE A CINCUENTA (50) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. 2) PARA QUE OTORQUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES CIVILES, COMERCIALES Y PENALES TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA 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

A: 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 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 DETERMINE LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTO INTERNOS DE LA SOCIEDAD. D) RECIBIR A NOMBRE DE LA SOCIEDAD CUALQUIER SUMA DE DINERO, EXPIDIENDO LOS COMPROBANTES EN QUE CONSTE EL PAGO.

C E R T I F I C A :

QUE EL 06 DE SEPTIEMBRE DEL AÑO 2001 BAJO EL NRO. 00211 DEL LIBRO V, SE INSCRIBIO EN LA CAMARA DE COMERCIO LA ESCRITURA NRO 2873 DEL 10 DE JULIO DEL AÑO 2001, NOTARIA TERCERA CALI

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

AA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 12
0036226128

843

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 HAÇA EXPRESAMENTE POR ESCRITURA PUBLICA.

C E R T I F I C A

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

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

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. 70.) REPRESENTAR 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. 80.) 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. 90.) 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. 00100 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 LA 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

23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 14
0036226128

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

C E R T I F I C A :

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

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

DE BUCARAMANGA, GERENTE DEL DISTRITO DE VENTAS DE LA ORIENTE DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN BUCARAMANGA, PARA EJERCICIO DE LAS SIGUIENTES FACULTADES: 1) PARA QUE EN 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 LAHORAL, 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

21 DE MAYO

DE 2,002

HORA:15:50:09

847

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 FATO EL NRO. 00318 DEL LIBRO V, SE INSCRIBIO EN LA CAMARA DE COMERCIO LA ESCRITURA NRO 308 DEL 31 DE ENERO DEL AÑO 2002, NOTARIA TERCERA CALI

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

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

23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PÁGINA 17
0016236328

848

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 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. PARAGRAFO: 13 ENTENDIDO QUE EL APODERADO, EN SU CONDICION DE GERENTE, ESTA FACULTADO PARA REALIZAR LA VENTA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS. B) MANEJAR LAS CUENTAS CORRIENTES CON FACULTADES PARA GIRAR CHEQUES HASTA POR LA CUANTIA QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. (C) OTORGAR CREDITOS EN DESARROLLO DE LAS VENTAS DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS, DE ACUERDO CON LO QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. D) RECIBIR A NOMBRE DE LA SOCIEDAD CUALQUIER SUMA DE DINERO, EXPIDIENDO LOS COMPROBANTES EN QUE CONSTE EL PAGO.

C E R T I F I C A :

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

C E R T I F I C A :

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

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

ACTIVIDAD: LAS ACTIVIDADES DE TECNOQUIMICAS CORRESPONDEN A LA PRODUCCION Y COMERCIALIZACION DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS, QUÍMICOS, MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, PANALES, PRODUCTOS VETERINARIOS Y AGRÍCOLAS, ALIMENTOS, COSMÉTICOS Y DE TOCADOR Y PRODUCTOS DE ASEO PARA EL HOGAR.

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

SISTEMA DE INFORMACION NACIONAL EMPRESARIAL

73 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

849

SUCILIO:
ACIONALIDAD:PALMIRA. VALLE DEL CAUCA
COLOMBIANA

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

PRESUPUESTO DE CONTROL: TECNOQUIMICAS S.A., TIENE SUSCRITAS EN LA SOCIEDAD ADHESIVOS INTERNACIONALES S.A. CUANTIDAD DE DOS MILLONES CUATROCIENTOS TREINTA MIL (2.440.000) ACCIONES ORDINARIAS DE VALOR NOMINAL DE CIEN PESOS (\$100.00) SOBRE UN TOTAL DE TRES MILLONES (3.000.000) DE ACCIONES ORDINARIAS SUSCRITAS QUE REPRESENTA UNA PARTICIPACION DIRECTA DEL 81% SOBRE EL TOTAL DEL CAPITAL SUSCRITO Y PAGADO DE LA SOCIEDAD.

C E R T I F I C A :

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

C E R T I F I C A :

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

C E R T I F I C A :

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

C E R T I F I C A :

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

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 19
0036326328

850

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
DE 2,002 HORA: 15:50:09

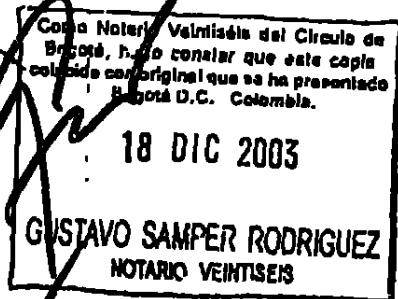
A LOS 23 DIAS DEL MES DE MAYO

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

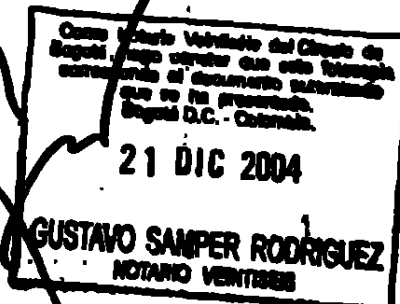
DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1.995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES.

EL SECRETARIO

123456



EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS





US005955106A

United States Patent [19]
Moeckel et al.

[11] **Patent Number:** **5,955,106**
[45] **Date of Patent:** **Sep. 21, 1999**

[54] **PHARMACEUTICAL PREPARATION
CONTAINING METFORMIN AND A
PROCESS FOR PRODUCING IT**

[76] **Inventors:** Jörn Moeckel, Am Baeckenbuckel
24/1, D-69118 Heidelberg; Rolf-Dieter
Gabel, Kurpfalzring 96, D-68723
Schwetzingen; Heinrich Woog,
Lindenstrasse 6, D-69514 Ladenbach,
all of Germany

[21] **Appl. No.:** 08/793,753

[22] **PCT Filed:** Sep. 14, 1995

[86] **PCT No.:** PCT/EP95/03610

§ 371 Date: Mar. 14, 1997

§ 102(c) Date: Mar. 14, 1997

[87] **PCT Pub. No.:** WO96/08243

PCT Pub. Date: Mar. 21, 1996

[30] **Foreign Application Priority Data**

Sep. 14, 1994 [DE] Germany 44 32 757

[51] **Int. Cl.⁶** A61K 9/20

[52] **U.S. Cl.** 424/464; 424/489; 424/461;
424/480; 424/451

[58] **Field of Search** 424/464, 482,
424/466, 480, 489

[56] **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,834,985 5/1989 Hger et al. 424/488
5,055,306 10/1991 Barry et al. 424/482

Primary Examiner—Thurman K. Page

Assistant Examiner—William E. Newton, Jr.

[57] **ABSTRACT**

The present invention concerns pharmaceutical compositions containing metformin as an active substance and a hydrocolloid-forming agent as a retardant and optionally standard pharmaceutical auxiliary substances, the residual moisture content in the pharmaceutical composition being 0.5–3% by weight. The invention also concerns a process for producing pharmaceutical compositions containing metformin as an active substance and a hydrocolloid-forming agent as a retardant and optionally standard pharmaceutical auxiliary substances characterized in that the active substance and retarding agent or a portion thereof are granulated with an aqueous solvent which can optionally contain a binder and where appropriate the other portion of the retardant or other standard pharmaceutical auxiliaries are admixed with the granulate which is then dried until the residual moisture content is reduced to 0.5–3% by weight.

19 Claims, No Drawings

PHARMACEUTICAL PREPARATION CONTAINING METFORMIN AND A PROCESS FOR PRODUCING IT

The invention concerns pharmaceutical preparations containing metformin hydrochloride (also called metformin in the following) as an active substance and a hydrocolloid-forming agent as a retardant and a process for their production.

It is known that metformin hydrochloride is a biguanide derivative (1,1-dimethylbiguanide monohydrochloride) which has an oral antidiabetic action. Metformin delayed release tablets containing 850 mg metformin hydrochloride per film tablet (Glucophage® retard) are on the market. Since metformin in contrast to other active substances cannot be pressed in its pure form (the mass disintegrates in an unchanged form after the compression) framework-forming auxiliary substances such as polyvinylacetate were used in these high-dose delayed release tablets as a retarding agent (Lipha, technical information Glucophage® August 1991, "Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.", publ. Rote Liste 1993, Edition Cantor, Aulendorf 1993). The mechanism of action of such framework tablets is based on the fact that the readily water-soluble metformin diffuses out of the tablet independently of pH in the gastrointestinal tract whereas the tablet framework with the coating is excreted largely unchanged.

The disadvantage of using such framework-forming auxiliary substances such as polyvinylacetate is, however, that they have to be processed with organic solvents in particular during the granulation process, the organic solvent having to be removed again as completely as possible before the granulate is processed further to compressed pharmaceutical forms of administration and for example pressed into tablets.

The object of the invention was to provide an improved pharmaceutical composition for the active substance metformin. In particular the form of administration should contain the active substance metformin with a highest possible content of active substance and a retardant, the retardant causing a controlled release of the active substance. In particular the new pharmaceutical composition should not contain framework forms which have to be processed with organic solvents but should be composed on the basis of substances that can be processed aqueously. These pharmaceutical compositions should be readily or easily compressible so that they are suitable for the manufacture of solid pharmaceutical forms of administration such as e.g. tablets, dragées or comprimés for filling into capsules. In the case of the manufacture of tablets or other comprimés the maximum total weight should be about 1200-1300 mg in order not to jeopardize the therapeutic safety (patient compliance) since larger oral forms of administration are often not taken in the prescribed regularity.

Another object in the processing of the granulate for these high-dose forms of administration especially in the manufacture of tablets was to solve the problem of capping caused by the active substance which is particularly pronounced in the case of metformin in order to avoid losses of yield during the production and impairment of the pharmaceutical quality. Capping denotes the detachment of compressed mass in layers from the manufactured compact during the pressing or shortly afterwards (Schepky G. in: Bruchhausen, P. von et al.; publ. Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, Volume 2, Methoden, 5th ed. "Springer Verlag", Berlin 1991). In the case of metformin and especially when high doses of active substance are present in the granulate it has turned out that the tendency for capping is particularly high during the production of tablets.

The causes for these tableting problems can be diverse and complex. Capping can be caused by an inadequate binding agent action, an inadequate or excessive moisture content of the granulate, unsuitable crystal forms, strongly aerophilic substances, excessive porosity, excessive proportion of powder, excessive interparticulate binding between the granulate particles and by unsuitable granulate forms. Machine factors which can lead to capping are an excessive pressing force, badly applied or worn tools, excessive pressing rates and poor desiccation of the matrix (fixed pressure). However, in the case of the active substance metformin it has turned out that the usual measures are not adequate to satisfactorily control the capping of the tableting mass. A relatively high proportion of defective tablets was found during tablet production and the tableting had to be discontinued due to high reject rates.

In the present case the object of the invention is achieved by providing high-dose pharmaceutical compositions containing metformin which contain a hydrocolloid-forming agent as a retardant and have a residual moisture content in the pharmaceutical composition of 0.5-3% by weight. These pharmaceutical compositions can be advantageously manufactured using aqueous solvents so that organic solvents are no longer required. In addition these compositions are surprisingly easy to compress. They are therefore particularly suitable for the manufacture of solid pharmaceutical forms of administration such as e.g. tablets, dragées or capsules and these can be manufactured with the aid of standard processing machines on a technical scale and in a good quality as well as in a high yield without large losses due to the undesired capping. Accordingly a subject matter of the invention is also a corresponding process for the production of these solid forms of administration in which the appropriate pharmaceutical compositions according to the invention are used in the form of granulates with a residual moisture content of 0.5-3% by weight. The residual moisture content is preferably 1-2.5% by weight in particular 1.5-2% by weight.

Surprisingly it was also found that in the case of the granulate according to the invention it was possible to omit the addition of humectants which are otherwise often necessary to set a constant residual moisture content until the granulate is compressed. This is particularly advantageous because it minimizes the addition of auxiliary substances and pharmaceutical compositions are obtained with a relatively high content of active substance. In addition these compositions have the advantage that they are stable on storage for a period of two days or more (starting from the production up to the use of the granulate for tableting) with regard to the moisture content before they are compressed without there being a detectable disadvantageous change in the composition. This is particularly advantageous since it enables several partial batches of production lots of the pharmaceutical composition to be produced and these can then be mixed as a mass ready to be pressed at a later time in a common last process step and can be processed to solid pharmaceutical forms of administration.

In addition it surprisingly turned out that the use of a hydrocolloid-forming agent enabled for the first time the known poor compressibility of metformin to be brought under control in a technically satisfactory manner. In addition the solution according to the invention enables the desired retardation and compressibility to be ensured by the selection of the hydrocolloid-forming agent as the retardant and with a suitable control of the production process (adhering to the critical residual moisture content of 0.5-3% by weight in particular of 1-2.5% by weight and 1.5-2% by

weight) although the proportion of the hydrocolloid-forming agent in the formulation composition is unusually low. This is even more surprising since the active substance whose water absorbing capacity is very small (the pure active substances only binds 0.04% by weight water at a relative moisture content of 90%) forms the major proportion of the formulation (about 70-95% by weight).

The proportion by weight of the active substance in the high-dose pharmaceutical composition is in the range of at least 70% by weight, preferably 80-95% by weight relative to the pharmaceutical composition. The active substance can be used in the form of acid addition salts of inorganic or organic acids such as e.g. hydrochloric acid, formic acid, acetic acid, malic acid, tartaric acid or fumaric acid. The hydrochloride salt is preferably used.

The proportion of hydrocolloid-forming agent in the pharmaceutical composition is up to 15% by weight preferably 4-10% by weight and especially about 6-8% by weight.

Within the scope of the invention the standard hydrophilic gel forming agents are suitable as hydrocolloid-forming agents or as hydrophilic swelling substances such as for example cellulose derivatives, dextrans, starch, carbohydrate-based polymers, natural or hydrophilic gums, xanthanes, alginates, gelatin, polyacrylic acid, polyvinyl alcohol or polyvinylpyrrolidone. In the case of the cellulose derivatives the alkyl or hydroxyalkyl cellulose derivatives preferably come into consideration such as e.g. methyl cellulose, hydroxymethyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, methylhydroxyethyl cellulose, methylhydroxypropyl cellulose or sodium carboxymethyl cellulose. In a preferred procedural variant of the invention methylhydroxypropyl cellulose (MHPC) is used. The hydrocolloid-forming agents can be used individually as well as in mixtures of two or several colloid-forming agents. The standard polymers suitable for pharmaceutical purposes with various degrees of substitution and/or different molecular weights corresponding to a different degree of viscosity of the aqueous solution can be used as suitable cellulose-based polymeric colloid-forming agents.

The use of hydrocolloid-forming agents as retardants is based on the property of the hydrocolloid-forming agents to swell and form a gel matrix when they are contacted with a release medium or digestive juices which erodes to release the active substance. The interaction between the amount of hydrocolloid-forming agent and the degree of viscosity determines the time course of the release. Thus for example a high proportion (70-95% relative to the core weight of the tablet) of polyvinyl alcohol of a lower or average viscosity level can for example retard riboflavin for several hours (Möckel J. E., Lippold B. C., Pharm. Research, 1993, 10, 1066-1070).

The compressed forms of administration that are produced using the pharmaceutical composition according to the invention such as for example metformin delayed-release tablet cores can be additionally provided with a film envelope. The film envelope can on the one hand cause an additional retardation by using those film materials which represent a film-forming agent which is usually suitable for these purposes. On the other hand the film envelope used can be a taste-neutralizing film-forming agent to which dyes can optionally be added. In addition it is also possible to for example use films that are resistant to gastric juice. The proportion by weight of the film envelope relative to the final tablet is in the usual range of 0.3-3.0% by weight preferably of 0.8-1.2% by weight. Film formers such as for example ethyl cellulose, poly(methylmethacrylate) derivatives

(Eudragit®) and also soluble cellulose derivatives such as methylhydroxypropyl cellulose and cellulose derivatives for forming films resistant to gastric juice such as cellulose acetate phthalate or methylhydroxypropyl cellulose phthalate come into consideration as film formers. Ethyl cellulose is preferably used. The dissolution of the active substance can be delayed by the film that is formed. Softeners, pore formers and pigments may be present in the film envelope as standard auxiliary substances.

The pharmaceutical composition according to the invention can also be used to produce compressed capsule filling materials. These comprimate or compacted granulates can then be filled into commercial capsules by means of suitable devices. In comparison to the other standard capsule filling materials containing metformin these compacted granulates have the advantage with the same content of active substance and the same dosage that smaller capsules can be used due to their smaller volume which can be more easily swallowed by the patient.

The pharmaceutical forms of administration according to the invention such as e.g. tablets contain—apart from the active substance whose proportion in the form of administration can be in the range of 70-95% by weight (for example 850 mg of the active substance is preferably used in the case of retarded tablets) and the retardant—preferably 2-10% by weight binder, up to 2% by weight preferably 0.1-0.3% by weight flow regulating agent and up to 2% by weight preferably 0.4-1.1% by weight lubricant each in relation to the total weight of the material ready to be tableted or of the tablet core. The weight of a tablet core is usually between 200 and 1300 mg preferably in the range of less than 1200 mg especially of about 500-1000 mg. Flow regulating agents which come into consideration for the tablet according to the invention are standard agents such as for example colloidal silicon dioxide, Talcum or stearic acid or alkali or alkaline earth salts thereof in particular magnesium stearate are for example suitable as lubricants. Examples of binding agents that can be used are cellulose derivatives especially alkyl and hydroxyalkyl celluloses in particular methyl cellulose, hydroxymethyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, methylhydroxyethyl cellulose, methylhydroxypropyl cellulose, sodium carboxymethyl cellulose etc., dextrans, starches, especially soluble starches, other polymers based on carbohydrates such as e.g. galactomannans, natural gums such as gum arabic, Tragacanth, Sterculia, Acacia and others, xanthanes, alginates, polyacrylic acid, polyvinyl alcohol and polyvinylpyrrolidone. Polyvinylpyrrolidone is preferably used.

The pharmaceutical forms of administration according to the invention such as e.g. tablets are produced by dry mixing the active substance, the retardant or a portion of the retardant and optionally further auxiliary substances, wet-granulating with water or an aqueous solution of a binder, drying the material ready for tableting to a desired residual moisture content and subsequently where appropriate the remaining portion of the retardant or other pharmaceutical auxiliary substances are admixed with the granulate so that in the last process step a residual moisture content of 0.5-3% by weight is achieved in the pharmaceutical composition. The determination of the residual moisture content is carried out by known analytical methods of aquametry for example by determining the water content with the aid of the Karl-Fischer reagent or other alternative methods of determination. In the wet granulation a portion of the active substance, the auxiliary substances used as well as the retardant may also be present dissolved or suspended completely or par-

5

tially in water. Optionally it is also possible to add organic solvents that are miscible with water such as for example acetone or lower alcohols such as methanol or ethanol.

It is expedient to adjust the residual moisture content while drying in a fluid bed process in which the moist granulate is dried until the measured moisture content in the outlet air has reached the value previously determined when the residual moisture content in the drying material was calibrated. The composition produced in this manner is subsequently processed in the usual manner to form pharmaceutical forms of administration and for example pressed into tablets. The tablets can be coated with a film using the standard coating processes. It was found that the residual moisture content of 0.5–3% by weight that was set with the aid of the hydrocolloid-forming agent ensures that the material ready for tableting can be compressed over the entire range of pressing force required to produce large tablets without capping.

The active substance can be processed completely or partially with the hydrocolloid-forming agent used for the retardation to form a granulate or the hydrocolloid-forming agent is mixed completely with a granulate free of hydrocolloid-forming agent after its production. However, an additional improvement in the tablet-forming properties is achieved when the hydrocolloid-forming agent or a portion thereof is granulated with the active substance.

The tablet is coated by standard methods such as e.g. the coating pan or fluid bed process.

The retarded tablets according to the invention release metformin in a controlled manner over a time period of 0.5–10 hours preferably over 4 hours (FIG. 1). Since due to the use of a hydrocolloid-forming agent large amounts of additional auxiliary substances and in particular no humectants such as for example glycerol or sorbitol are necessary, the maximum weight of the tablets is 1200 mg preferably below 1000 mg.

It is intended to elucidate the invention in the following by the procedural examples without limiting it thereto.

In the following examples 1–6 the residual moisture content was adjusted to the range according to the invention before the pharmaceutical composition in the form of a mass ready for pressing was pressed into tablets. In examples 7 and 8 the residual moisture content was set to a value of less than 0.5% by weight. In these two cases the tableting had to be terminated due to high losses caused by capping.

EXAMPLE 1

Hydrocolloid-forming agent: methylhydroxypropyl cellulose (MHPC). The MHPC content can be varied e.g. from 40–95 mg.

residual moisture: 2.1%

Constituents	Tablet [mg]	Mass ready for pressing [kg/1 min. pieces]
<u>Core:</u>		
metformin hydrochloride	850.00	850.00
methylhydroxypropyl cellulose	60.00	60.00
polyvidone	34.00	34.00
magnesium stearate	5.00	5.00
core total:	949.00	949.00

6

-continued

Constituents	Tablet [mg]	Mass ready for pressing [kg/1 min. pieces]
<u>Film envelope:</u>		
methylhydroxypropyl cellulose	20.00	20.00
ethyl cellulose	12.00	12.00
Macrogol	4.00	4.00
titanium dioxide	4.00	4.00
envelope total:	40.00	40.00
film tablet total:	989.00	989.00

Production

The production of granulate for an amount of about 1 million tablets is carried out in five partial batches. For each of the five partial batches 170 kg metformin hydrochloride and 12 kg methylhydroxypropyl cellulose were dry mixed together and wet-granulated in a mixer with a 10% aqueous binder solution of polyvidone. Subsequently the granulate is dried in a fluid bed granulator until it has an adequate residual moisture content. The five partial batches are combined and admixed with 5 kg magnesium stearate. The mass ready for pressing is tableted. The tablet cores are coated in a coating pan with the film of the described composition.

In the stated formulation the residual moisture content is adjusted to 2.1%. The tableting proceeds correspondingly without problems i.e. a capping of the manufactured tablet mass cannot be detected.

EXAMPLE 2

Hydrocolloid-forming agent: hydroxyethyl cellulose

Residual moisture: 2.0%

Constituents	Tablet [mg]	Mass ready for pressing [kg/1 min. pieces]
<u>Core:</u>		
metformin hydrochloride	850.00	850.00
hydroxyethyl cellulose	70.00	70.00
polyvidone	40.00	40.00
magnesium stearate	5.00	5.00
core total:	965.00	965.00
<u>Film envelope:</u>		
methylhydroxypropyl cellulose	5.00	5.00
lactose	5.00	5.00
ethyl cellulose	10.00	10.00
Macrogol	3.00	3.00
titanium dioxide	3.00	3.00
envelope total:	26.00	26.00
film tablet total:	991.00	991.00

The granulate is produced and processed analogously to example 1; the tableting proceeds correspondingly without problems.

7
EXAMPLE 3

Hydrocolloid-forming agent: sodium carboxymethyl cellulose

Residual moisture: 2.1%

Constituents	Tablet [mg]	Mass ready for pressing [kg/1 min. pieces]
<u>Core:</u>		
metformin hydrochloride	850.00	850.00
sodium carboxymethyl cellulose	60.00	60.00
polyvidone	35.00	35.00
magnesium stearate	5.00	5.00
core total:	970.00	970.00
<u>Film envelope:</u>		
methylhydroxypropyl cellulose	5.00	5.00
ethyl cellulose	10.00	10.00
Macrogol	4.00	4.00
titanium dioxide	3.00	3.00
envelope total:	22.00	22.00
film tablet total:	992.00	992.00

The granulate is produced and processed analogously to example 1; the tableting proceeds correspondingly without problems.

EXAMPLE 4

Hydrocolloid-forming agent: polyacrylic acid

Residual moisture: 2.8%

Constituents	Tablet [mg]	Mass ready for pressing [kg/1 min. pieces]
<u>Core:</u>		
metformin hydrochloride	850.00	850.00
polyacrylic acid	60.00	60.00
methylhydroxypropyl cellulose	30.00	30.00
magnesium stearate	5.00	5.00
core total:	945.00	945.00
<u>Film envelope:</u>		
methylhydroxypropyl cellulose	10.00	10.00
ethyl cellulose	10.00	10.00
Macrogol	3.00	3.00
titanium dioxide	3.00	3.00
envelope total:	26.00	26.00
film tablet total:	971.00	971.00

The granulate is produced and processed analogously to example 1. As a variant methylhydroxypropyl cellulose in this case serves as a binder. The tableting proceeds correspondingly without problems.

8
EXAMPLE 5

Hydrocolloid-forming agent: hydroxypropyl cellulose
Residual moisture: 1.95%

Constituents	Tablet [mg]	Mass ready for pressing [kg/1 min. pieces]
<u>Core:</u>		
metformin hydrochloride	850.00	850.00
hydroxypropyl cellulose	60.00	60.00
polyvidone	40.00	40.00
magnesium stearate	5.00	5.00
core total:	955.00	955.00
<u>Film envelope:</u>		
poly(methylacrylate-methyl methacrylate) dispersion 30%	6.00*	6.00*
toluol	1.30	1.30
anti-forming agent	0.07	0.07
envelope total:	7.27	7.27
film tablet total:	962.270	962.270

*Stated quantity refers to the dry substance.

The granulate is produced and processed analogously to example 1. As a variant the hydrocolloid-forming agent hydroxypropyl cellulose is in this case not granulated simultaneously but admixed dry with the completed granulate.

EXAMPLE 6

Hydrocolloid-forming agent: methylhydroxypropyl cellulose

Residual moisture: 2.0%

In the following example an additional binder is completely omitted, the methylhydroxypropyl cellulose used adopts the function of both binder and retardant.

Constituents	Tablet [mg]	Mass ready for pressing [kg/1 min. pieces]
<u>Core:</u>		
metformin hydrochloride	850.00	850.00
methylhydroxypropyl cellulose	100.00	100.00
magnesium stearate	5.00	5.00
core total:	955.00	955.00
<u>Film envelope:</u>		
methylhydroxypropyl cellulose	30.00	30.00
ethyl cellulose	12.00	12.00
Macrogol	4.00	4.00
titanium dioxide	4.00	4.00
envelope total:	40.00	40.00
film tablet total:	995.00	995.00

Production

The production of granulate is carried out in five partial batches. For each of the five partial batches 170 kg metformin hydrochloride and 18 kg methylhydroxypropyl cellulose are placed in a fluid bed granulator. 2 kg methylhydroxypropyl cellulose is dissolved in 50 l water. The dry mixture is granulated with the binder solution in a fluid bed granulator and subsequently dried. The five partial batches are combined and admixed with 5 kg magnesium stearate.

The mass ready for pressing is tableted. The tablet cores are coated in a coating pan with the film of the described composition.

EXAMPLE 7

Hydrocolloid-forming agent: methylhydroxypropyl cellulose

Residual moisture: 0.49%

A moisture content of 0.49% was obtained with the mixture below. The tableting had to be stopped due to high losses by capping.

Constituents	Tablet [mg]
<u>Core:</u>	
metformin hydrochloride	850.00
methylhydroxypropyl cellulose	40.00
polyvidone	38.00
magnesium stearate	5.00
core total:	933.00
<u>Film envelope:</u>	
methylhydroxypropyl cellulose	20.00
ethyl cellulose	12.00
Macrogel	4.00
titanium dioxide	4.00
envelope total:	40.00
film tablet total:	973.00

EXAMPLE 8

Hydrocolloid-forming agent: gelatin

Residual moisture: 0.48%

A moisture of 0.48% was obtained with the mixture below. The tableting had to be stopped due to high losses by capping.

Constituents	[mg]
<u>Core:</u>	
metformin hydrochloride	850.00
lactose	70.00
gelatin	40.00
silicon dioxide, highly dispersed	2.00
magnesium stearate	3.50
core total:	965.50
<u>Film envelope:</u>	
methylhydroxypropyl cellulose	10.00
ethyl cellulose	9.00
diethyl phthalate	3.00
titanium dioxide	3.00
envelope total:	25.00
film tablet total:	990.5

We claim:

1. Pharmaceutical composition comprising metformin as the active substance and a hydrocolloid forming retarding agent, wherein the pharmaceutical composition has a residual moisture content of about 0.5-3% by weight.

2. Composition of claim 1, wherein at least 70% by weight of the composition is metformin.

3. Composition of claim 1, wherein about 4-15% by weight of the composition is the hydrocolloid forming retarding agent.

4. Composition of claim 1, wherein the retarding agent is selected from the group consisting of cellulose derivatives, dextrans, starches, carbohydrate polymers, natural gums, xanthane, alginates, gelatin, polyacrylic acid, polyvinyl alcohol and polyvinyl pyrrolidone.

5. Composition of claim 4, wherein the retarding agent is a cellulose derivative.

6. Composition of claim 5, wherein the cellulose derivative is an alkyl or hydroxyalkyl cellulose.

7. Composition of claim 6, wherein the cellulose derivative is selected from the group consisting of methyl cellulose, hydroxymethyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, methylhydroxyethyl cellulose, methylhydroxypropyl cellulose or sodium carboxymethyl cellulose.

8. Composition of claim 1, further comprising about 3-5% by weight of binder, up to 2% by weight of flow regulating agent and up to 2% by weight of lubricant.

9. Composition of claim 1 in the form of a tablet or capsule.

10. Pharmaceutical tablets or compacted product for filling into capsules comprising metformin as the active substance and a hydrocolloid-forming retarding agent, the tablets having cores, wherein the cores or compacted product have a residual moisture content of about 0.5-3% by weight.

11. Product of claim 10, wherein the product is a tablet having a weight less than 1300 mg.

12. Process for producing a retarded metformin pharmaceutical composition which can be compressed, comprising

granulating metformin and a hydrocolloid-forming retarding agent with an aqueous solvent to form a granulated product,

and drying the granulated product to a residual moisture content of about 0.5 to 3% by weight.

13. Process of claim 12, including the further step of admixing further retarding agent with the granulated product prior to the drying step.

14. Process of claim 12, wherein the aqueous solvent used in the granulation step contains a binder.

15. Process of claim 12, including the further step of compressing the dried granulated product into tablets.

16. Process of claim 15, including the further step of coating the tablets with a film envelope.

17. Process of claim 12, including the further steps of compacting the dried granulated product to form a compacted product, and filling the compacted product into capsules.

18. Process of claim 12, wherein the retarding agent is methylhydroxypropyl cellulose.

19. Process of claim 12, wherein the compacted product further includes up to 2% by weight of lubricant, up to 2% by weight of flow regulating agent and up to 5% by weight of binder.

• • • • •

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : A61K 9/20	A1	(11) International Publication Number: WO 99/47125 (43) International Publication Date: 23 September 1999 (23.09.99)
(21) International Application Number: PCT/US99/06024 (22) International Filing Date: 19 March 1999 (19.03.99) (30) Priority Data: 09/045,330 20 March 1998 (20.03.98) US (71) Applicant: ANDRX PHARMACEUTICALS, INC. [US/US]; Suite 201, 4001 S.W. 47th Avenue, Fort Lauderdale, FL 33314 (US). (72) Inventors: CHENG, Xia, Xiu; Apartment 506, 3150 W. Rolling Hills Circle, Davie, FL 33328 (US). CHEN, Chih-Ming; 10680 S.W. 40th Manor, Davie, FL 33328 (US). JAN, Steve; 512 N.W. 120th Drive, Coral Springs, FL 33071 (US). CHOU, Joseph; 5755 N.W. 54th Place, Coral Springs, FL 33067 (US). (74) Agent: ENDRES, Martha, P.; Hadman, Gibson & Costigan, P.C., 1185 Avenue of the Americas, New York, NY 10036 (US).	(52) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GR, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZW. ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW). Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM). European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). OAPI patent (BF, BJ, CF, CO, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TO). Published With international search report.	
(54) Title: CONTROLLED RELEASE ORAL TABLET HAVING A UNITARY CORE		
(57) Abstract		
A controlled release antihyperglycemic tablet that does not contain an expanding polymer and comprising a core containing the antihyperglycemic drug, a semipermeable membrane coating the core and at least one passageway in the membrane.		

38
858

We claim:

1. A controlled release pharmaceutical tablet comprising:
 - (a) a core comprising:
 - 5 (i) an antihyperglycemic drug;
 - (ii) optionally a binding agent; and
 - (iii) optionally an absorption enhancer; and
 - (b) a semipermeable membrane coating covering said core; and
 - 10 (c) at least one passageway in the semipermeable membrane.
2. A controlled release pharmaceutical tablet as defined in claim 1 wherein the antihyperglycemic drug is a biguanide.
- 15 3. A controlled release pharmaceutical tablet as defined in claim 2 wherein the antihyperglycemic drug is metformin or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 20 4. A controlled release pharmaceutical tablet as defined in claim 2 wherein the antihyperglycemic drug is buformin or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
5. A controlled release pharmaceutical tablet as defined
25 in claim 1 wherein the binding agent is water soluble.
6. A controlled release pharmaceutical tablet as defined in claim 1 wherein the water soluble binding agent is polyvinyl pyrrolidone, hydroxypropyl cellulose,
30 hydroxyethyl cellulose, waxes or mixtures thereof.
7. A controlled release pharmaceutical tablet as defined in claim 6 wherein the water soluble binding agent is polyvinyl pyrrolidone.
- 35 8. A controlled release pharmaceutical tablet as defined in claim 1 wherein the absorption enhancer is selected from

39
859

the group consisting of fatty acids, surfactants, chelating agents, bile salts or mixtures thereof.

9. A controlled release pharmaceutical tablet as defined
5 in claim 1 wherein the absorption enhancer is a fatty acid selected from the group consisting of capric acid, oleic acid or their monoglycerides.

10. A controlled release pharmaceutical tablet as defined
10 in claim 1 wherein the absorption enhancer is a surfactant selected from the group consisting of sodium lauryl sulfate, sodium taurocholate and polysorbate 80.

11. A controlled release pharmaceutical tablet as defined
15 in claim 1 wherein the absorption enhancer is a chelating agent selected from the group consisting of citric acid, phytic acid, ethylene diamine tetraacetic acid and ethylene glycol-bis(β -aminoethyl ether)-N,N,N,N-tetraacetic acid.

20 12. A controlled release pharmaceutical tablet as defined in claim 1 wherein the absorption enhancer is a bile salt.

13. A controlled release pharmaceutical tablet as defined
25 in claim 1 wherein the absorption enhancer is sodium lauryl sulfate.

14. A controlled release pharmaceutical tablet as defined
in claim 1 wherein the semipermeable membrane around the core is a water insoluble cellulose derivative.

30 15. A controlled release pharmaceutical tablet as defined in claim 14 wherein the water insoluble cellulose derivative in the membrane around the core is cellulose acetate.

35

16. A controlled release pharmaceutical tablet as defined in claim 1 wherein semipermeable membrane comprises a flux enhancer.
- 5 17. A controlled release pharmaceutical tablet as defined in claim 16 wherein the flux enhancer is sodium chloride, potassium chloride, sucrose, sorbitol, mannitol, polyethylene glycol, propylene glycol, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methycellulose, hydroxypropyl
10 methycellulose phthalate, cellulose acetate phthalate, polyvinyl alcohols, methacrylic acid copolymers or mixtures thereof.
- 15 18. A controlled release pharmaceutical tablet as defined in claim 17 wherein the flux enhancer is polyethylene glycol with an average molecular weight between 380 and 420.
- 20 19. A controlled release pharmaceutical tablet as defined in claim 1 wherein the semipermeable membrane comprises a plasticizer.
- 25 20. A controlled release pharmaceutical tablet as defined in claim 19 wherein the plasticizer is triacetin.
- 30 21. A controlled release pharmaceutical tablet as defined in claim 1 wherein at least two passageways are formed in the semipermeable membrane.
- 35 22. A controlled release pharmaceutical tablet as defined in claim 1 wherein the peak plasma level is obtained 8-12 hours after administration.
23. A controlled release pharmaceutical tablet as defined in claim 1 further comprising an effective amount of the antihyperglycemic drug coated onto the semipermeable membrane or mixed into the semipermeable membrane to

provide an immediate release of an effective amount of the antihyperglycemic drug.

24. A controlled release pharmaceutical tablet as defined
5 in claim 1 wherein the core comprises:
50-98% of the drug;
0-40% of the binding agent; and
0-20% of the absorption enhancer; and the coating
comprises:
10 50-99% of the polymer;
0-40% of the flux enhancer; and
0-25% of the plasticizer.

25. A controlled release pharmaceutical tablet as defined
15 in claim 1 wherein the core comprises:
75-95% of the drug;
3-15% of the binding agent; and
2-10% of the absorption enhancer; and the coating
comprises:
20 75-95% of the polymer;
2-20% of the flux enhancer; and
2-15% of the plasticizer.

26. A controlled release pharmaceutical tablet as defined
25 in claim 1 that exhibits the following dissolution profile
when tested in a USP type 2 apparatus at 75 rpm in 900 ml
of simulated intestinal fluid (pH 7.5 phosphate buffer) and
at 37°C:
after 2 hours 0-25% of the drug is released;
30 after 4 hours 10-45% of the drug is released;
after 8 hours 30-90% of the drug is released;
after 12 hours not less than 50% of the drug is released;
after 16 hours not less than 60% of the drug is released;
and after 20 hours not less than 70% of the drug is
35 released.

42
862

27. A controlled release pharmaceutical tablet as defined in claim 1 that exhibits the following dissolution profile when tested in a USP type 2 apparatus at 75 rpm in 900 ml of simulated intestinal fluid (pH 7.5 phosphate buffer) and at 37°C:

5 after 2 hours 0-15% of the drug is released;
after 4 hours 20-40% of the drug is released;
after 8 hours 45-90% of the drug is released;
after 12 hours not less than 60% of the drug is released;
10 after 16 hours not less than 70% of the drug is released;
and after 20 hours not less than 80% of the drug is released.

28. A controlled release pharmaceutical tablet as defined in claim 1 that is administered with or shortly after the evening meal.

15

29. A controlled release antihyperglycemic tablet comprising:

20 (a) a core consisting essentially of:

(i) metformin or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

(ii) a water soluble binding agent; and

(iii) an absorption enhancer; and

25 (b) a semipermeable membrane coating covering said core comprising:

(i) cellulose acetate;

(ii) a flux enhancer; and

(iii) a plasticizer; and

30 (c) at least one passageway in the semipermeable membrane.

30. A controlled release pharmaceutical tablet as defined in claim 29 wherein the peak plasma level is obtained 8-12 hours after administration.

35

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁷ : A61K 31/353, 31/4439, 9/32, 9/52, 45/06, A61P 3/10		A1	(11) International Publication Number: WO 00/28989 (43) International Publication Date: 25 May 2000 (25.05.00)
(21) International Application Number: PCT/EP99/08704 (22) International Filing Date: 8 November 1999 (08.11.99)		RE, Vincenzo (GB/GB); SmithKline Beecham Pharmaceuticals, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB). (74) Agent: RUTTER, Keith; SmithKline Beecham Corporate Intellectual Property, Two New Horizons Court, Brentford, Middlesex TW8 9EP (GB). (81) Designated States: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GR, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KR, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UK, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Russian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(36) Priority Data: 9824866.9 12 November 1998 (12.11.98) GB 9824867.7 12 November 1998 (12.11.98) GB 9824869.3 12 November 1998 (12.11.98) GB 9912193.1 25 May 1999 (25.05.99) GB 9912190.7 25 May 1999 (25.05.99) GB 9912191.5 25 May 1999 (25.05.99) GB (71) Applicant (for all designated States except US): SMITHKLINE BEECHAM P.L.C. (GB/GB); New Horizons Court, Brentford, Middlesex TW8 9EP (GB). (72) Inventors; and (73) Inventors/Applicants (for US only): LEWIS, Karen (GB/GB); SmithKline Beecham Pharmaceuticals, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB). LILLIOTT, Nicola, Jayne (GB/GB); SmithKline Beecham Pharmaceuticals, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB). MACKENZIE, Donald, Colin (GB/GB); SmithKline Beecham Pharmaceuticals, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB).		Published With international search report. Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.	
(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR MODIFIED RELEASE OF AN INSULIN SENSITISER AND ANOTHER ANTIDIABETIC AGENT			
(57) Abstract A pharmaceutical composition, which composition comprises: an insulin sensitizer and another antidiabetic agent and a pharmaceutically acceptable carrier therefor, wherein the composition is arranged to provide a modified release of at least one of the insulin sensitizer and the other antidiabetic agent, and the use of such composition in medicine.			

44
864**Claims:**

1. A pharmaceutical composition, which composition comprises: an insulin
5 sensitiser and another antidiabetic agent and a pharmaceutically acceptable carrier
therefor, wherein the composition is arranged to provide a modified release of at least one
of the insulin sensitiser and the other antidiabetic agent.
2. A modified release pharmaceutical composition, which composition comprises:
10 an insulin sensitiser, such as Compound (I), and another antidiabetic agent and a
pharmaceutically acceptable carrier therefor, wherein the carrier is arranged to provide a
modified release of at least one of the insulin sensitiser and the other antidiabetic agent.
3. A composition according to claim 1 or claim 2, wherein the release of both the
15 insulin sensitiser and the other antidiabetic agent is modified.
4. A composition according to any one of claims 1 to 3, wherein the modified release
is a delayed release.
- 20 5. A composition according to claim 4, wherein the composition is in the form of an
enteric tablet formulation.
6. A composition according to claim 5, wherein the enteric coated tablet is a single
layer tablet.
- 25 7. A composition according to claim 7, wherein the enteric coated tablet is a multi-
layer tablet.
8. A composition according to any one of claims 5 to 7, wherein the tablet is coated
30 with a gastric resistant polymer.
9. A composition according to claim 8, wherein the gastric resistant polymer is
selected from the list consisting of Eudragit L100-55, methacrylates, cellulose acetate
phthalate, polyvinyl acetate phthalate, hydroxypropyl methylcellulose phthalate, in
35 particular, Aquateric, Sureteric and HPMCP-HP-55S.
10. A composition according to any one of claims 1 to 3, wherein the modified release
is a sustained release.

45-
865

11. A composition according to any one of claims 1 to 3, wherein the sustained release is provided by a sustained release matrix selected from disintegrating, non-disintegrating and eroding matrices.
- 5
13. A composition according to claim 11, wherein the non disintegrating matrix tablet formulation is provided by incorporating Eudragit RS, methacrylates, cellulose acetates, hydroxypropyl methylcellulose phthalate, Carbopol 971P or HPMCP-HP-55S into the matrix.
- 10
14. A composition according to claim 11, wherein the disintegrating matrix tablet formulation is provided by incorporating methacrylates, methylcellulose and Methocel K4M into the matrix.
- 15
15. A composition according to any one of claims 1 to 14, wherein the insulin sensitiser is 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione, 5-[4-[2-(5-ethylpyridin-2-yl)ethoxy]benzyl] thiazolidine-2,4-dione (pioglitazone) or (+) -5-[[4-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2, 5, 7, 8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-yl)methoxy]phenyl]methyl]-2,4-thiazolidinedione (troglitazone);
- 20
- or a derivative thereof.
16. A composition according to any one of claims 1 to 15, wherein the alpha glucosidase inhibitor is acarbose, emiglitate, miglitol or voglibose.
- 25
17. A composition according to any one of claims 1 to 15, wherein the biguanide is metformin, buformin or phenformin.
18. A composition according to any one of claims 1 to 15, wherein the insulin secretagogues is a sulphonylurea selected from glibenclamide, glipizide, gliclazide, glimepiride, tolazamide, tolbutamide, acetohexamide, carbutamide, chlorpropamide, glibornuride, gliquidone, glisentide, glisolamide, glisoxepide, glyclopamide and glycyllamide, glipentide.
- 30
19. A composition according to any one of claims 1 to 15, wherein the insulin secretagogue is repaglinide or nateglinide.
- 35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

46
866

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/353 A61K31/4439 A61K9/32 A61K9/52 A61K45/06 A61P3/10		International Application No PCT/EP 99/08704		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
X	EP 0 861 666 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 2 September 1998 (1998-09-02) page 10, line 3 - line 31 page 11, -page 12; examples 1,2 page 8, line 39 - line 57 page 9, line 39 - line 55 claims 12,13,15,24,26	1-6, 8-11, 15-18		
X	WO 98 11884 A (KNOLL AG ;BAILEY CLIFFORD JAMES (GB); JACKSON HELEN CHRISTINE (GB)) 26 March 1998 (1998-03-26) page 4, line 20 -page 5, line 3 page 12, line 29 -page 13, line 7 claims 21-25	1-6, 8-11, 15, 17, 18		
-/--				
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.				
* Special categories of cited documents: <table border="0"> <tr> <td> "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier document but published on or after the international filing date "C" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "D" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means "E" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed </td> <td> "F" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "G" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "H" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "I" document member of the same patent family </td> </tr> </table>			"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier document but published on or after the international filing date "C" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "D" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means "E" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"F" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "G" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "H" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "I" document member of the same patent family
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier document but published on or after the international filing date "C" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "D" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means "E" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"F" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "G" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "H" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "I" document member of the same patent family			
Date of the actual completion of the international search 3 April 2000		Date of mailing of the international search report 07/04/2000		
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 2918 Patentplan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-6040, Tx. 31 661 apo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Muller, S		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

L. International Application No
PCT/EP 99/08704

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
X	WO 98 42340 A (CIRD GALDERMA ;FANJOL ANDREA (US); PFAHL MAGNUS (US); LERNHARDT WA) 1 October 1998 (1998-10-01) abstract claims 1-15	1-6,10, 15
X	US 5 502 078 A (HOLLOWAY BRIAN R ET AL) 26 March 1996 (1996-03-26)	1-6,10, 11
Y	column 3, line 32 - line 53	13,14
Y	DE 44 32 757 A (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 21 March 1996 (1996-03-21) page 3, line 41 -page 4, line 31 page 7 -page 8: example 4	13,14
P,X	WO 99 03477 A (BUCKINGHAM ROBIN EDWIN ;SMITH STEPHEN ALISTAIR (GB); SMITHKLINE BE) 28 January 1999 (1999-01-28) page 2, line 19 -page 3, line 2 page 6, line 13 -page 7, line 18 page 10 claims 1-22	1-6,15, 17-19

48
868

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 03036463 00000004

Folios: 49

Fecha (MM): 2004-12-28 12:40:35

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FREE NACI 400 OPOSICION

HIT : 80017. Dependencias: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 98,624

FECHA : DICIEMBRE 22 DE 2004

===== CONSIGNACION =====

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JOSE LUIS REYEZ VILLANIZA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	37880145	22/12/2004	227,000.00

===== CONCEPTO =====

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-04 PRESENTACION DE OBSERVACIONES	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	224,000.00
	TOTAL :	\$ 224,000.00

SDN: DOSCIENTOS VEINTICUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

749
869

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176989-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Eduicacion : 03035463 00000004 Folios: 49
Fecha (AMD): 2004-12-28 12:40:35
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 400 OPOSICION
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 98,625
FECHA : DICIEMBRE 22 DE 2004

xxxx CONSIGNACION xxxx

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
JOSE LUIS REYEZ VILLAMIZACONSIGNACION		BANCO POPULAR	050-00110-6	37890145	22/12/2004	237,000.00

xxxx C O N C E P T O xxxx

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-0E PRORROGA DE TERMINOS	31 PRORROGA DE TERMINOS	63,000.00
	TOTAL :	\$ 63,000.00

SOM: SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____