

**FORMULARIO UNICO DE OPOSICION
2000-12**

1	OPOSICION A:
☒ Patente de Invención	☐ Marca Colectiva
☐ Patente de Modelo de Utilidad	☐ Marca de Certificación
☐ Diseño Industrial	☐ Lema Comercial
☐ Esquema de Trazado para Circuitos Integrados	
☐ Marcas de Productos o Servicios	

2	SOLICITUD PUBLICADA	Número del expediente: 04-056.913 Solicitante: AVENTIS PHARMA S.A. Apoderado: GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO Título de la nueva creación o denominación del signo: "COMPOSICIONES FARMACEUTICAS A BASE DE DERIVADOS DE AZETIDINA" Gaceta: 559 de 30-12-2005 Página 387- Número de Publicación 911
----------	----------------------------	---

3	OPOSICION PRESENTADA POR:	
OPOSITOR	Nombre: TECNOQUIMICAS S.A., Sociedad comercial organizada y existente a las leyes Colombianas, con domicilio y sede principal en la Ciudad de Cali Valle. Dirección: Calle 23 # 7-39 Cali - Valle Teléfono: 882 5555 Fax: 883 8859 E-mail: Domicilio: Cali - Valle	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☒ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 890.300.468-5
REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: José Luis Reyes Villamizar Dirección: Cra. 17 No. 88-23, Of. 205 Teléfono: (1) 621.26.31 E-mail: info@reyes-abogados.com Fax: (1) 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:
Causal: 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) y 18 (una invención tiene nivel inventivo si no es obvia para una persona versada en la materia) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.	
Justificación: Ver Anexo	

5 Comprobante de pago No. _____ (Oposición) Fecha _____
(Prórroga) Fecha _____

6 Anexos:

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

7

NOMBRE: JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

FIRMA: 

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: EXPEDIENTE 04-056-913

TÍTULO SOLICITADO: "COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS A BASE DE DERIVADOS DE AZETIDINA".

PUBLICACIÓN: Gaceta 559 de 30-12-2005, número de publicación 911

SOLICITANTE: AVENTIS PHARMA S.A.

PRIORIDAD: FR 01 16638 de Diciembre 21 de 2001.

APODERADO: GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

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 **04-056-913**, por no cumplir con los requisitos de patentabilidad a que se refieren los artículos 14 y 18 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 nivel inventivo, en detrimento de sus legítimos intereses comerciales y de la libre competencia.

III. FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN

3.1. La solicitud **04-056-913** carece de nivel inventivo.

3.1.1. En primer término es necesario tener en cuenta que los derivados de azetidina aquí mencionados tiene una fuerte afinidad por los receptores de cannabinoides y particularmente por los receptores del tipo CB1. En la literatura científica y en algunos artículos se revela que los antagonistas del receptor CB1 pueden regular el apetito y el peso, tienen acción sobre la ingesta de comida y puede tener efecto anoréctico. Tal es el caso de lo revelado en:

- A. Colombo G, Agabio R, Díaz G, Lobina C, Reali R, Gessa GL. *"Appetite suppression and weight loss after the cannabinoid antagonist SR 141716"*. Life Sci **1998**; 63(8): PL 113.7.
- B. Simiand J, Keane M, Keane PE, Sobrie P. *"SR 141716, a CB1 cannabinoid receptor antagonist, selectively reduce sweet food intake in marmoset"*. Behav Pharmacol **1998** Mar; 9(2): 179-81.
- C. Freedland CS, Poston JS, Porrino LJ. *"Effects of SR141716A, a central cannabinoid receptor antagonist, on food-maintained responding"*. Pharmacol Biochem Behav, **2000** Oct; 67 (2):265-70.
- D. Kirkman TC, Williams CM. *"Synergistic effects of opioid and cannabinoid antagonists on food intake"*. Psychopharmacology (Berl) **2001** Jan 1; 153(2): 267-70.

De lo expuesto es dado concluir que los compuestos de azetidina revelados en la solicitud en curso, debido a su afinidad con los receptores CB1, pueden ser

obviamente empleados en tratamientos para la obesidad y el control de la ingesta de alimentos.

En cuanto al segundo principio activo capaz de potenciar los efectos del derivado de azetidina –según el solicitante-, y que es mencionado a lo largo del capítulo reivindicatorio, en especial en la reivindicación 16 y que corresponde a Sibutramina, tenemos que es una sustancia conocida en el estado del arte como un fármaco antiobesidad con acciones anorexígenas y termogénicas, que produce su efecto terapéutico por la inhibición en la recaptación de norepinefrina, serotonina y dopamina.

En este punto es importante resaltar que la posibilidad de combinar dos fármacos con acciones farmacológicas parecidas como es el caso de los derivados de azetidina y Sibutramina es factible para una persona versada en la materia, por lo que lo manifestado por el solicitante en la parte descriptiva de la solicitud colombiana en trámite en cuanto a que la administración de los derivados de azetidina de fórmula (Ia) o (Ib) al tiempo con la sibutramina, puede ser ventajosa por ejemplo en la Obesidad, ya que pueden causar un efecto sinérgico en la reducción del consumo de comida, carece de nivel inventivo.

Además, el artículo "*Synergistic effects of opioid and cannabinoid antagonists on food intake*", Psychopharmacology (Berl) 2001 Jan 1; 153(2): 267-70, si bien no habla expresamente de la asociación de derivados de azetidina (fármacos afines por los receptores de cannabinoides) y sibutramina, sí lo hace respecto de la predecibilidad del efecto sinérgico o la interacción existente entre los antagonistas de cannabinoides y los opiáceos, como por ejemplo la Naloxona, teniendo en cuenta que la administración combinada de estos dos tipos de fármacos suprime significativamente la ingesta de comida con cada dosis y contribuye al control normal del apetito. Lo expuesto demuestra en forma adicional que la solicitud 04-056-913 carece de Nivel Inventivo.

Ahora bien, si el fundamento de invención estuviese dado por la presencia de surfactantes no iónicos con carácter hidrofílico como son los glicéridos de polietilenglicol y de ácidos grasos saturados, especialmente, Labrasol®, Gélucire®, o Labrafil®/Labrasol®, capaces de solubilizar el principio activo -en este caso los derivados de azetidina-, formar un sistema coloidal y conseguir una

formulación estable y biodisponible, me permito llamar la atención del Despacho en cuanto a que ese tipo de surfactantes además de pertenecer al estado del arte, han sido ampliamente usados en formulaciones farmacéuticas con el fin de mejorar la biodisponibilidad de fármacos poco solubles –entre unos de sus aspectos de utilidad-.

Según la literatura científica, **Gélucire®** es una familia de vehículos derivados de la mezcla de mono-, di y triésteres de glicerol conocidos y mono y diésteres de Polietilenglicol (PEG) con ácidos grasos; estos compuestos están disponibles con un rango de propiedades que dependen de su balance hidrofílico-lipofílico HLB y su punto de fusión y son usados en la preparación de formulaciones de liberación inmediata y sostenida. Los Gelucire de bajo HLB pueden dar origen a formas de liberación controlada, disminuyendo la velocidad del fármaco, por el contrario los de HLB alto, más hidrófilos, incrementan este parámetro.

El artículo *"Effect of formulation on the rheology of Theophylline compound suspensions in Gelucires"*, de Ratsimbazafy V, Bourret E., publicado en J Pharm Pharmacol 1997 Sep; 49 (9): 852-7; describe que los derivados de Teofilina, etofilina, dipropofilina y proxifilina usados en la preparación de suspensiones junto con 7 Gelucires tuvieron un comportamiento tixotrópico "shear-thinning" y un incremento relativo de la viscosidad, así como un aumento en la solubilidad en agua del fármaco y la disminución del HLB de Gelucire. Estas propiedades reológicas fueron explicadas por la composición química del Gelucire y del fármaco y porque se propuso una microestructura de la suspensión líquida que contiene partículas coloidales y agregados que influyen en la reología, y cuya teoría fue confirmada mediante escaneo por Microscopía electrónica.

Como vemos, en este artículo se muestra anticipadamente que un agente tensioactivo no iónico de carácter hidrófilo –como Gelucire- es capaz de solubilizar un fármaco y es capaz de provocar la formación de un sistema coloidal, tal como se pretende proteger ahora en el capítulo reivindicatorio de la solicitud colombiana en trámite, demostrando así, que para una persona versada en la materia, conociendo tanto la baja solubilidad de los derivados de azetidinona como las bondades que proporcionan compuestos como Gelucire, podría hacer formulaciones muy adecuadas en presencia de estos dos compuestos, por tanto

la inclusión de un agente tensioactivo no iónico en una formulación farmacéutica carece de nivel inventivo.

Para complementar este punto, me permito citar otros documentos que evidencian la presencia de este tipo de agentes tensioactivos en formulaciones farmacéuticas con el fin de incrementar la solubilidad del fármaco o para incrementar la biodisponibilidad de la misma. Veamos:

- La patente americana US 2001/0012844 A1 "FORMULATIONS FOR HYDROPHOBIC PHARMACEUTICALS AGENTS", publicada el 9 de agosto de 2001, revela formulaciones líquidas, semisólidas o sólidas que mejoran la biodisponibilidad de oral de los agentes farmacéuticos hidrofóbicos y que comprenden: a) uno o más agentes farmacéuticos hidrofóbicos seleccionados de compuestos basados en grupos que consiste de quinazolina, nitrotiazol e indolinona, b) uno o más compuestos polioxihidrocarbilos como son PEG y derivados de PEG; c) uno o más lípidos poliglicolizados seleccionados del grupo de GELUCIRE® 35/10, GELUCIRE® 44/14, GELUCIRE® 46/07, GELUCIRE® 50/13, GELUCIRE® 53/10 y LABRASOL® ; y d) uno o más surfactantes farmacéuticamente aceptables como CREMOPHOR EL. (Ver capítulo reivindicatorio).

El ejemplo 3 y la tabla 5 describen formulaciones orales de 3-[(2, 4 dimetilpirrol-5-il)metil]-2-indolinona, fármaco insoluble en agua y donde su solubilización puede ser optimizada por ligeras modificaciones de la cantidad de surfactante, lípido poliglicolizado, aceite, y/o polioxihidrocarbilos.

Más adelante en el ejemplo 6, se describen los estudios de biodisponibilidad de las formulaciones administradas por vía oral y se reporta que entre los muchos estudios realizados, las formulaciones basadas en lípidos poliglicolizados como Labrasol® y Gelucire® mostraron alta biodisponibilidad.

Si bien es cierto la composición de la patente americana no se refiere a derivados de azetidinona, no lo es menos que este documento revela composiciones de fármacos que siendo poco solubles y poco biodisponibles, se formulan junto a excipientes como los lípidos poliglicolizados (Labrasol®, Gelucire®) capaces de incrementar tanto su solubilidad como su

biodisponibilidad. Este hecho demuestra una vez más la falta de nivel inventivo de la solicitud colombiana en trámite puesto que el propósito de mejorar la solubilidad y la biodisponibilidad de fármacos poco solubles por la inclusión en la formulación de agentes tensioactivos no iónicos de carácter lipofílico, pertenece al estado del arte.

- La publicación internacional WO 01/05376 A1 "NEW PHARMACEUTICAL FORMULATION", publicada el 25 de enero de 2001 también revela una formulación basada en un principio activo poco soluble como lo es Felodipino, que debido a su pobre solubilidad en agua presenta problemas debido a su baja tasa de disolución. En consecuencia, el objeto de esta invención es obtener una formulación sólida con una buena biodisponibilidad y la liberación extendida de la sustancia activa, para lo cual es necesario que el felodipino sea disuelto o dispersado en un solubilizante seleccionado del grupo que consiste de: un polisorbato, un glicol monoéter poloxietilado, un alquil fenol polioxietilado, un poloxámero, un polioxietilen estearato u otro éster de ácido graso con PEG como Labrasol, un glicérido como Gelucire 50/13, Gelucire 44/14, un éster de sorbitan, entre otros.

Una vez más queda demostrado que la solicitud colombiana en trámite **carece de nivel inventivo** dado que en el estado del arte se encuentran composiciones de fármacos que siendo poco solubles y poco biodisponibles, se formulan junto a excipientes adecuados como Labrasol® o Gelucire® los cuales permiten incrementar tanto la solubilidad como la biodisponibilidad del fármaco.

IV. FUNDAMENTOS DE DERECHO

Son fundamentos de derecho el Capítulo I, artículos 14 y 18 (Requisitos de Patentabilidad), el artículo 30 (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 sesenta días para

sustentar la presente oposición. Para los anteriores efectos, me permito anexar la constancia de pago correspondiente.

VI. PRUEBAS

Ruego que se tengan como tales, sin perjuicio de aquellas que puedan presentarse al vencimiento de la prórroga solicitada y de aquellas que el Despacho considere oficiosamente, en particular de las allegadas por el suscrito a los expedientes mencionados en este escrito, las siguientes:

- Colombo G, Agabio R, Diaz G, Lobina C, Reali R, Gessa GL. *"Appetite suppression and weight loss after the cannabinoid antagonist SR 141716"*. Life Sci 1998; 63(8): PL 113.7.
- Simiand J, Keane M, Keane PE, Sobrie P. *"SR 141716, a CB1 cannabinoid receptor antagonist, selectively reduce sweet food intake in marmoset"*. Behav Pharmacol 1998 Mar; 9(2): 179-81.
- Freedland CS, Poston JS, Porrino LJ. *"Effects of SR141716A, a central cannabinoid receptor antagonist, on food-maintained responding"*. Pharmacol Biochem Behav, 2000 Oct; 67 (2):265-70.
- Kirkman TC, Williams CM. *"Synergistic effects of opioid and cannabinoid antagonists on food intake"*. Psychopharmacology (Berl) 2001 Jan 1; 153(2): 267-70.
- Ratsimbazafy V, Bourret E., *"Effect of formulation on the rheology of Theophylline compound suspensions in Gelucires"*, J Pharm Pharmacol 1997 Sep; 49 (9): 852-7.
- Apartes de la US 2001/0012844 A1 "FORMULATIONS FOR HYDROPHOBIC PHARMACEUTICALS AGENTS".
- Apartes de la WO 01/05376 A1 "NEW PHARMACEUTICAL FORMULATION", publicada el 25 de enero de 2001.

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. 79'152.473 de Usaquén
T.P.A. 44.655 de C.S.J.



A service of the National Library of Medicine
and the National Institutes of Health

www.pubmed.gov

My NCBI
[\[Sign In\]](#) [\[Register\]](#)

All Databases

PubMed

Nucleotide

Protein

Genome

Structure

OMIM

PMC

Journal

Book

Search PubMed

for

Go

Clear

Limits

Preview/Index

History

Clipboard

Details

Display Abstract

Show: 20

Sort by

Send to

All: 1

Review: 0

About Entrez
NCBI Toolbars

Text Version

Entrez PubMed
Overview
Help | FAQ
Tutorials
News/Alerts
E-Utilities

PubMed Services
Journals Database
MeSH Database
Single Citation Matcher
Batch Citation Matcher
Clinical Queries
Special Queries
LinkOut
My NCBI

Related Resources
Order Documents
NLM Mobile
NLM Catalog
NLM Gateway
TOXNET
Consumer Health
Clinical Alerts
ClinicalTrials.gov
PubMed Central

1: [Life Sci.](#) 1998;63(8):PL113-7.

[Related Articles](#) [Links](#)

Appetite suppression and weight loss after the cannabinoid antagonist SR 141716.

[Colombo G.](#) [Agabio R.](#) [Diaz G.](#) [Lobina C.](#) [Reali R.](#) [Gessa GL.](#)

C.N.R. Center for Neuropharmacology, Bernard B. Brodie Department of Neuroscience, University of Cagliari, Italy.

The effect of the cannabinoid CB1 receptor antagonist, SR 141716, on food intake and body weight was assessed in adult, non-obese Wistar rats. The daily administration of SR 141716 (2.5 and 10 mg/kg; i.p.) reduced dose-dependently both food intake and body weight. Tolerance to the anorectic effect developed within 5 days; in contrast, body weight in SR 141716-treated rats remained markedly below that of vehicle-treated rats throughout the entire treatment period (14 days). The results suggest that brain cannabinoid receptors are involved in the regulation of appetite and body weight.

PMID: 9718088 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Display Abstract

Show: 20

Sort by

Send to

[Write to the Help Desk](#)

[NCBI](#) | [NLM](#) | [NIH](#)

[Department of Health & Human Services](#)

[Privacy Statement](#) | [Freedom of Information Act](#) | [Disclaimer](#)

10/20/2006 10:00:00




A service of the National Library of Medicine
and the National Institutes of Health

www.ncbi.nlm.nih.gov

My NCBI
[Sign In](#) | [Logout](#)

[All Databases](#)
[PubMed](#)
[Nucleotide](#)
[Protein](#)
[Gene](#)
[Structure](#)
[OMIM](#)
[PMC](#)
[Journals](#)
[Books](#)

Search PubMed for

[Limits](#)
[Preview/Index](#)
[History](#)
[Clipboard](#)
[Details](#)

[Display](#)
[Abstract](#)
 20

[About Entrez](#)
[NCBI ToolBar](#)

[Text Version](#)

[Entrez PubMed Overview](#)
[Help](#)
[FAQ](#)
[Tutorials](#)
[News/Notes/Alerts](#)
[E-Utilities](#)

[PubMed Services](#)
[Journals Database](#)
[MeSH Database](#)
[Single Citation Matcher](#)
[Batch Citation Matcher](#)
[Clinical Queries](#)
[Special Queries](#)
[LinkOut](#)
[My NCBI](#)

[Related Resources](#)
[Order Documents](#)
[NLM Mobile](#)
[NLM Catalog](#)
[NLM Gateway](#)
[TOXNET](#)
[Consumer Health](#)
[Clinical Alerts](#)
[ClinicalTrials.gov](#)
[PubMed Central](#)

☐ 1: [Behav Pharmacol](#) 1998 Mar;9(2):179-81.

[Related Articles](#) [Links](#)

SR 141716, a CB1 cannabinoid receptor antagonist, selectively reduces sweet food intake in marmoset.

Simiand J, Keane M, Keane PE, Souhrie P.

Sanofi Recherche, Toulouse, France.

SR 141716 (1 and 3 mg/kg p.o.), a selective central (CB1) cannabinoid receptor antagonist, selectively reduced feeding of a very highly palatable cane-sugar mixture in marmosets. In contrast, standard primate pellet intake was not modified at the lower dose, but was slightly increased (+29%; p < 0.01) by the higher dose of SR 141716. These results are in agreement with the hypothesis that endogenous cannabinoid systems are involved in the modulation of the appetitive value of food.

PMID: 10065938 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Display](#)
[Abstract](#)
 20

[Write to the Help Desk](#)
[NCBI](#) | [NLM](#) | [NIH](#)
[Department of Health & Human Services](#)
[Privacy Statement](#) | [Freedom of Information Act](#) | [Disclaimer](#)

2006-03-24 10:33:08



A service of the National Library of Medicine
and the National Institutes of Health

My NCBI
[\[Sign In\]](#) [\[Register\]](#)

All Databases

PubMed

Nucleotide

Protein

Genome

Structure

OMIM

PMC

Journals

Book

Search PubMed

for

Go

Clear

Limits

Preview/Index

History

Clipboard

Details

Display Abstract

Show: 20

Sort by

Send to

All: 1 Review: 0

At the Enter
NCBI Toolbar

Text Version

Entrez PubMed
Overview
Help | FAQ
Tutorials
New/Noteworthy
E-Utilities

PubMed Services
Journals Database
MeSH Database
Single Citation Matcher
Batch Citation Matcher
Clinical Queries
Species Queries
LinkOut
My NCBI

Related Resources
Order Documents
NLM Mobile
NLM Catalog
NLM Gateway
TOXNET
Consumer Health
Clinical Alerts
ClinicalTrials.gov
PubMed Central

1: [Pharmacol Biochem Behav.](#) 2000 Oct;67(2):265-70.

[Related Articles, Links](#)

ELSEVIER

Effects of SR141716A, a central cannabinoid receptor antagonist, on food-maintained responding.

Freedland CS, Poston JS, Porrino LJ.

Department of Physiology and Pharmacology, Wake Forest University School of Medicine, Medical Center Boulevard, Winston-Salem, NC 27157, USA.

Previous reports have indicated that administration of the central cannabinoid receptor (CB(1)) antagonist SR141716A decreases intake of highly palatable food and drink. Disruption of normal food intake has been reported only at high doses known to disrupt spontaneous behaviors. The present study was designed to determine if rates of responding for normal food were sensitive to the effects of cannabinoid receptor blockade. Adult, male Sprague-Dawley rats were trained to lever press for normal food pellets under a fixed-ratio 15 (FR 15) schedule of reinforcement. SR141716A (0.3-3.0 mg/kg) produced dose-dependent reductions in response rate. WIN 55,212-2 (0.3 mg/kg), a high efficacy cannabinoid agonist, given as a pre-treatment to SR141716A, significantly attenuated the rate-suppressing effects of SR141716A, suggesting a principal role of CB(1) receptors in mediating these behavioral effects. These data indicate that high palatability is not necessary to observe an anorectic effect of SR141716A.

PMID: 11124390 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Display Abstract

Show: 20

Sort by

Send to

[Write to the Help Desk](#)

[NCBI](#) | [NLM](#) | [NIH](#)

[Department of Health & Human Services](#)

[Privacy Statement](#) | [Freedom of Information Act](#) | [Disclaimer](#)

2006-03-24 10:00:00

13



A service of the National Library of Medicine
and the National Institutes of Health

My NCBI
[\[Sign In\]](#) [\[Register\]](#)

All Databases

PubMed

Nucleotide

Protein

Gene

Structure

OMIM

PSC

Journal

Book

Search PubMed

for

Go

Clear

Limits

Preview/Index

History

Clipboard

Details

Display Abstract

Show: 20

Sort by

Send to

About Entrez
NCBI ToolBar

All: 1 Review: 0

Text Version

Entrez PubMed
Overview
Help | FAQ
Tutorials
New/Noteworthy
E-Utilities

PubMed Services
Journal Database
MeSH Ontology
Single Citation Matcher
Batch Citation Matcher
Clinical Queries
Special Queries
LinkOut
My NCBI

Related Resources
Order Documents
NLM Mobile
NLM Catalog
NLM Gateway
TOXNET
Consumer Health
Clinical Alerts
ClinicalTrials.gov
PubMed Central

1: [Psychopharmacology \(Berl\)](#) 2001 Jan 1;153(2):267-70. [Related Articles, Links](#)

[SpringerLink](#)

Synergistic effects of opioid and cannabinoid antagonists on food intake.

Kirkham TC, Williams CM.

Department of Psychology, University of Reading, Whiteknights, UK.
t.c.kirkham@reading.ac.uk

RATIONALE: Central cannabinoid systems have been implicated in appetite regulation through the hyperphagic effects of exogenous and endogenous cannabinoids. These effects may involve activation of reward systems and be mediated in part by opioidergic processes. **OBJECTIVE:** Cannabinoid-opioid interactions in feeding were examined by testing the combined effects on food intake of sub-anorectic doses of selective antagonists for CB1 and opioid receptors. **METHODS:** Male rats ($n = 8$) received subcutaneous injections of naloxone (0, 0.1, 0.5, 1.0 mg/kg) and SR141716 (0, 0.1, 0.5, 1.0 mg/kg) before l-h, nocturnal food (chow) intake tests. **RESULTS:** Neither naloxone nor SR141716 reliably affected feeding when administered alone. By contrast, combined administration of the two antagonists significantly suppressed chow intake at each dose combination. Joint administration of the highest doses of each antagonist suppressed intake by 73%, a significantly greater effect than produced by either naloxone (32%) or SR141716 alone (17%). **CONCLUSION:** The data reveal a synergistic interaction between the effects of naloxone and SR141716 on feeding, provide further evidence of important functional relationships between endogenous cannabinoid and opioid systems, and strengthen the postulated role for endocannabinoids in reward processes contributing to the normal control of appetite.

PMID: 11205430 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Display Abstract

Show: 20

Sort by

Send to

[Write to the Help Desk](#)
NCBI | NLM | NIH

About Entrez
NCBI Toolbars

Text Version

Entrez PubMed
Overview
Help | FAQ
Tutorials
New/Noteworthy
E-Utilities

PubMed Services
Journals Database
MeSH Database
Single Citation Matcher
Batch Citation Matcher
Clinical Queries
Special Queries
LinkOut
My NCBI

Related Resources
Order Documents
NLM Mobile
NLM Catalog
NLM Gateway
TOXNET
Consumer Health
Clinical Alerts
ClinicalTrials.gov
PubMed Central

All: 1 Review: 0

1: J Pharm Pharmacol. 1997 Sep;49(9):852-7.

Related Articles, Links

Effect of formulation on the rheology of theophylline compound suspensions in Gelucires.

Ratsimbazafy V, Bourret E, Brossard C.

Laboratory of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Limoges, France.

The theophylline derivatives, etofylline, diprophylline and proxiphylline, which exhibit increasing aqueous solubility, were used to prepare suspensions in seven saturated polyglycolized glycerides (Gelucires) characterized by their rising hydrophilic-lipophilic balance (HLB). Drug concentration was set at 25% w/w and the production temperature was set at the Gelucire melting point plus 30 degrees C in order to obtain suitable suspensions. Various formulation factors were studied. Ostwald flow indices revealed that the suspensions had a thixotropic shear-thinning behaviour and a relative viscosity which increased as drug aqueous solubility rose and Gelucire HLB decreased. These rheological properties could be explained by the chemical composition of Gelucires and drugs used. A microstructure was proposed for the liquid suspension such that colloidal particles and aggregates formed in these suspensions directly influenced the observed rheological properties. Observation of solidified suspensions by scanning electron microscopy confirmed this hypothesis. Moreover, a correlation between the relative viscosity of drug suspensions on the one hand and drug concentration, drug solubility and Gelucire HLB on the other allowed for the calculation of the required concentration of each theophylline derivative in each Gelucire to obtain a given viscosity.

PMID: 9306251 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Display Abstract

Show 20 Sort by Send to

Write to the Help Desk
NCBI | NLM | NIH
Department of Health & Human Services
Privacy Statement | Freedom of Information Act | Disclaimer



US 20010012844A1

(19) **United States**
(12) **Patent Application Publication** (10) Pub. No.: **US 2001/0012844 A1**
Shenoy et al. (43) Pub. Date: **Aug. 9, 2001**

(54) **FORMULATIONS FOR HYDROPHOBIC PHARMACEUTICAL AGENTS**

application No. 08/041,251, filed on Mar. 18, 1997 and which is a non-provisional of provisional application No. 60/039,870, filed on Mar. 5, 1997.

(76) Inventors: **Narmada Shenoy, Sunnyvale, CA (US); Gregory S. Wagner, Foster City, CA (US)**

Publication Classification

(51) Int. Cl.⁷ **A61K 31/517; A61K 31/426; A61K 31/404**
(52) U.S. Cl. **514/239; 514/370; 514/418**

Correspondence Address:
Beth A. Burrow
FOLEY & LAMONER
Washington Harbour
3000 K Street, N.W., Suite 500
Washington, DC 20007-5109 (US)

(57) **ABSTRACT**

The present invention features formulations, including liquid, semi-solid or solid pharmaceutical formulations, that improve the oral bioavailability of hydrophobic pharmaceutical agents, such as quinazoline-, nitrothiazole-, and indolizine-based compounds. Also featured are formulations for parenteral delivery of such hydrophobic pharmaceutical agents, as well as methods of making and using both types of formulations.

(21) Appl. No.: **09/797,842**

(22) Filed: **Mar. 5, 2001**

Related U.S. Application Data

(60) Division of application No. 09/034,374, filed on Mar. 4, 1998, which is a non-provisional of provisional

US 2001/0012844 A1

Aug. 9, 2001

FORMULATIONS FOR HYDROPHOBIC PHARMACEUTICAL AGENTS

STATEMENT OF RELATED APPLICATIONS

[0001] This application is related to U.S. patent application Ser. No. 60/041,251, filed Mar. 18, 1997 and U.S. patent application Ser. No. 60/039,870, filed Mar. 5, 1997, both of which are incorporated herein by reference in their entirety, including any drawings.

FIELD OF THE INVENTION

[0002] The present invention provides liquid, semi-solid or solid pharmaceutical formulations that improve the oral bioavailability of hydrophobic pharmaceutical agents, such as indolinone-, quinazoline-, and nitrothiazole-based compounds. Also provided are formulations for parenteral delivery of such hydrophobic pharmaceutical agents, as well as methods of making and using both types of formulations.

BACKGROUND OF THE INVENTION

[0003] The following description of the background of the invention is provided to aid in understanding the invention, but is not admitted to describe or constitute prior art to the invention.

[0004] Various methods are available for administering therapeutic agents to a patient. Such methods include, parenteral, oral, ocular, nasal, topical, and transnasal administration. Variations of these different types of administrations exist. For example, parenteral administration includes intravenous, subcutaneous, intraperitoneal, intramuscular, and intramedullary injection. The chosen mode of administration should take into account the nature of the therapeutic compound and the illness being treated.

[0005] Certain potential pharmaceuticals are hydrophobic and typically have very low aqueous solubility and hence low oral bioavailability. Different techniques concerned with solubilizing hydrophobic compounds include those described by Praven et al., U.S. Pat. No. 5,314,645, and Fernandez et al., U.S. Pat. No. 4,992,271, both of which are incorporated by reference herein in their entirety including any figures and drawings.

[0006] One measure of the potential usefulness of an oral formulation of a new pharmaceutical agent is the bioavailability observed after oral administration of the formulation. Various factors can affect the oral bioavailability of the drug. These factors include aqueous solubility, drug absorption throughout the gastrointestinal tract, dosage strength, and first pass effect. Aqueous solubility is one of the most important factors. The oral bioavailability of an aqueous solution formulation of a drug is generally used as the standard or the ideal bioavailability against which other oral formulations are measured. Formulations of drugs that increase the relative bioavailability of the drug as compared to an aqueous solution are desirable, especially with hydrophobic compounds.

SUMMARY OF THE INVENTION

[0007] The present invention features formulations (including formulations for oral administration as well as parenteral administration) for hydrophobic pharmaceutical agents, such as indolinone-, quinazoline- or nitrothiazole-

based compounds. Such formulations have advantageous solubility characteristics which allow for administration of hydrophobic pharmaceutical agents, such as indolinone-, quinazoline-, or nitrothiazole-based compounds, for pharmaceutical testing and therapy. Not only do such formulations overcome the solubility problems that have previously plagued the art, they have also been shown to produce a therapeutic effect in test animals.

[0008] Thus, a first aspect of the present invention features a formulation comprising: (a) one or more hydrophobic pharmaceutical agents, where the agents are independently selected from the group consisting of quinazoline-, nitrothiazole-, and indolinone-based compounds; (b) one or more polyoxyhydrocarbyl compounds; and (c) one or more pharmaceutically acceptable surfactants.

[0009] It is anticipated that the one or more hydrophobic pharmaceutical agents may include a combination of nitrothiazole-based compounds with quinazoline-based compounds, or nitrothiazole-based compounds with indolinone-based compounds, or quinazoline-based compounds with indolinone-based compounds. In addition, the one or more hydrophobic pharmaceutical agents may include a combination of indolinone-based compounds, for example 3-[(2,4-dimethylpyrrol-5-yl)methylene]-(5-amino)-2-indolinone, 3-[(2,4-dimethylpyrrol-5-yl)methylene]-(5-chloro)-2-indolinone, 3-[(2,4-dimethylpyrrol-5-yl)methylene]-2-indolinone, and 3-[(3-methylthiophenyl-5-yl)methylene]-(4-methyl)-2-indolinone. Another possibility is that the one or more hydrophobic pharmaceutical agents may include a combination of quinazoline-based compounds, for example 4-(3-bromophenyl)-6,7-dimethoxyquinazoline and 4-(3-chlorophenyl)-6,7-dimethoxyquinazoline. Or alternatively, the one or more hydrophobic pharmaceutical agents may include a combination of nitrothiazole-based compounds, for example some combination of 2-methyl-5-[(5-nitrothiazol-2-yl)mercapto]-1,3,4-thiadiazole; 1-benzyl-5-[(5-nitrothiazol-2-yl)mercapto]tetrazole; 2-[(5-nitrothiazol-2-yl)mercapto]-5-*t*-butyl-1,2,4-triazole; 3-[(5-nitrothiazol-2-yl)mercapto]-5-(thien-2-yl)-1,2,4-triazole; 3-[(5-nitrothiazol-2-yl)mercapto]-5-phenyl-1,2,4-triazole; and 4-allyl-3-hydroxy-5-[(5-nitrothiazol-2-yl)mercapto]-1,2,4-triazole.

[0010] The term "hydrophobic pharmaceutical agent" as used herein refers to compounds having a greater solubility in organic solvents of low polarity, such as long chain alcohols, than in aqueous solution. "Hydrophobic" means "water-hating" and is used herein to indicate weakly soluble in water and soluble in non-polar solvents. The formulations described by the present invention facilitate solubilization of hydrophobic compounds which readily dissolve in alcohols. Preferably, the hydrophobic compound is A insoluble in aqueous solution. More preferably, the compound has similar solubility characteristics in alcohol and aqueous solution to quinazoline-, nitrothiazole-, and indolinone-based compounds.

[0011] The term "compound" refers to the compound or a pharmaceutically acceptable salt, ester, amide, prodrug, isomer, or metabolite, thereof.

[0012] The term "pharmaceutically acceptable salt" refers to a formulation of a compound that does not abrogate the biological activity and properties of the compound. Pharmaceutical salts can be obtained by reacting a compound of

US 2001/0012844 A1

2

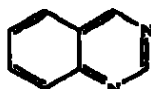
Aug. 9, 2001

the invention with inorganic or organic acids such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid, methanesulfonic acid, ethanesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid, salicylic acid and the like, or with inorganic or organic bases such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, ammonium hydroxide, calcium hydroxide, choline, N-methyl glucamine, diethylamine, procaine and the like.

[0013] The term "prodrug" refers to an agent that is converted into the parent drug in vivo. Prodrugs may be easier to administer than the parent drug in some situations. For example, the prodrug may be bioavailable by oral administration but the parent is not, or the prodrug may improve solubility to allow for intravenous administration.

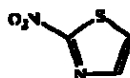
[0014] The term "polarity" as used herein refers to the dipole of a molecule. A "dipole" is two equal and opposite charges separated in space. A molecule is polar if it has a dipole, i.e. if the center of negative charge does not coincide with the center of positive charge. The dipole moment of a molecule, is equal to the magnitude of the charge multiplied by the distance between the centers of charge. It is possible to measure the dipole moments of molecules by methods well-known in the art. A low dipole moment indicates low polarity.

[0015] The term "quinazoline-based compound" refers to a quinazoline organic compound substituted with chemical substituents. Quinazoline compounds are of the general structure:

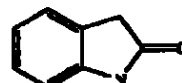


[0016] The term "substituted" refers to compounds of the invention that are derivatized with any number of chemical substituents, typically replacing one or more of the hydrogen atoms present in the compound's general structure.

[0017] The term "nitrothiazole-based compound" refers to a nitrothiazole organic compound substituted with chemical substituents. Nitrothiazole compounds are of the general structure:



[0018] The term "indolinone-based compound" refers to a indolinone organic compound substituted with chemical substituents. Indolinone compounds are of the general structure:



[0019] The term "polyoxyhydrocarbyl compound" as used herein refers to a water soluble carbohydrate such as glucose, sacrose, maltotriose, and the like; water soluble carbohydrate derivatives such as gluconic acid and mannitol, and oligosaccharides; and water soluble polymers such as polyvinylpyrrolidone, poly(vinyl alcohol), and in particular, polyethers such as other polyoxyalkylenes including poly(ethylene glycol), or other water soluble mixed oxyalkylene polymers, and the polymeric form of ethylene glycol. Although polyoxyhydrocarbyl compounds preferably contain more than one carbon, oxygen, and hydrogen atom, some molecules such as poly(ethyleneimine) are also included.

[0020] A particularly preferred class of solubilizing polyoxyhydrocarbyl moieties comprises poly(ethylene glycol) (PEG) and PEG derivatives, such as PEG monomethyl ether. Other suitable PEG derivatives include PEG-silicon derived ethers. Many of these polymers are commercially available in a variety of molecular weights. Others may be conveniently prepared from commercially available materials, such as by coupling of amine-PEG moiety to a haloalkyl silyl or silane moiety.

[0021] Suitable PEGs may vary in molecular weight from about 200 g/mol to about 20,000 g/mol or more, more preferably 200 g/mol to 5,000 g/mol, even more preferably 250 g/mol to 1,000 g/mol, and most preferably 250 g/mol to 500 g/mol. The choice of a particular molecular weight may depend on the particular hydrophobic pharmaceutical agent chosen and its molecular weight and degree of hydrophobicity, as well as the particular application for which the formulation is to be used.

[0022] The term "pharmaceutically acceptable surfactant" as used herein refers to a compound that can solubilize hydrophobic compounds in aqueous solutions. Preferably for parenteral formulations, the surfactant is a non-ionic surfactant. Examples of pharmaceutically acceptable surfactants include POLYSORBATE 80® and other polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters, glyceryl monoleate, polyvinyl alcohol, ethylene oxide copolymers such as PLURONIC™ (a polyether) and TETRONIC™ (HASI), polyol moieties, and sorbitan esters. Preferably ethoxylated castor oils, such as CREMOPHOR EL®, are used for the formulation of hydrophobic pharmaceutical agents, such as indolinone-, quinazoline-, and nitrothiazole-based compounds.

[0023] The term "ethoxylated castor oil" as used herein refers to castor oil that is modified with at least one oxygen containing moiety. In particular the term refers to castor oil comprising at least one ethoxy moiety.

[0024] Further, the term "pharmaceutically acceptable surfactant" as used herein in reference to oral formulations, includes pharmaceutically acceptable non-ionic surfactants (for example polyoxyethylenepolypropylene glycol, such as

Figure 1AFormulations for Oral Bioavailability Studies

Formulation	Formulation Composition (% w/w)
A-03416AD (IV formulation)	Indolinone ^a 0.8 Polyethylene Glycol 400 46.0 Benzyl Alcohol 2.0 12-Hydroxystearic Acid-PEG 31.6 Dehydrated Alcohol QS
980-4 (Control)	Indolinone 3 Benzyl Alcohol 0.9 Polysorbate 80 0.4 NaCl 0.9 Carboxyl methyl cellulose 0.5 Water QS
F-042-002 (Control)	Indolinone Drug Substance 10 Lactose 318 90
898-88	Indolinone X ^a Labrasol 78.0 Polyethylene Glycol 400 12.0 Cremophor, EL 12.0
898-52	Indolinone 3.0 Polyethylene Glycol 600 10 Gelucire 44/14 70 Miglyol 812 10 Cremophor, EL 10
F-042-007	Indolinone Drug Substance 25 Lactose 318 75
841-28 (biphasic)	26:75 formulation 841-24 : formulation 898-52
841-28	Indolinone 2.85 Polyethylene Glycol 600 10 Gelucire 44/14 60 Miglyol 812 20 Polysorbate-80 8.01 Na-Taurocholate 0.25 Lecithin 7.23
F-042-010	Indolinone 32.68 PEG 4500 66.38 Na-Lauryl sulfate 1.96
F-042-011	Indolinone 4.48 Transcutol 89.29 Polysorbate-80 1.79 Caboel 4.48
F-042-012	Indolinone 4.48 Mineral oil 81.97 Lecithin 12.30 Polysorbate-80 1.64
1035-001	Indolinone 3.0 Polyethylene Glycol 600 10 Gelucire 50/13 70 Miglyol 812 10 Cremophor, EL 10

increases or decreases in drug concentration by, for example, increasing or decreasing the concentration of surfactant and/or polyethylene glycol. The concentrations of alcohols can also be modified in the formulation to accommodate different drug concentrations.

[0257] The preferred parenteral formulation is given in Table 4.

TABLE 4	
Composition of IV Formulation	
Excipients	Concentration % w/v
Indolizone	4.5 mg/mL
PEG-400	41
CREMOPHOR EL®	31.5
Benzyl alcohol	2
Ethanol	q.s.

Example 2

[0258] Parenteral Formulation Procedures

[0259] The protocol for the generic method used to prepare parenteral formulations of the invention is given below.

[0260] Generic Parenteral Formulation Preparation:

- [0261] 1. Weigh appropriate amounts of PEG-400.
- [0262] 2. Dissolve drug into PEG-400.
- [0263] 3. Add appropriate quantity of ethanol and benzyl alcohol to the PEG-400-drug solution. Mix by stirring and/or vortexing, depending on the volume.
- [0264] 4. Weigh in an appropriate quantity surfactant.
- [0265] 5. Add distilled water to a total volume of 100 mL, milliliters.
- [0266] 6. Mix and filter through a 0.2 µm nylon disposable filter unit (Nalgene) before use.
- [0267] 7. Store samples in the dark at temperatures equal to 25° C. or below.

[0268] The protocol for the method used to prepare a preferred parenteral formulation of the invention is given below.

[0269] 772-22 Formulation Preparation:

- [0270] 1. Weigh 35 grams of PEG-400.
- [0271] 2. Dissolve appropriate amount of drug into PEG-400.
- [0272] 3. Add 10 grams of ethanol and 2 grams of benzyl alcohol to the PEG-400/drug solution. Mix by stirring followed by sonication for not more than 2 minutes.
- [0273] 4. Weigh 25 grams of CREMOPHOR EL®.
- [0274] 5. Add distilled sterile water to a total volume of 100 mL, milliliters.
- [0275] 6. Mix by stirring followed by sonication for more than two minutes.
- [0276] 7. Filter through a 0.2 µm disposable filter unit (Nalgene).

[0277] 8. Store samples in the dark at temperatures equal to 25° C. or below.

Example 3

[0278] Oral Formulations of Indolinone-based Compounds Oral formulations were prepared for 3-[(2,4-dimethylpyrrol-5-yl)methylene]-2-indolinone. The compositions for three formulations that enhance the solubility of the indolinone-based compound are given (Table 5).

TABLE 5			
Composition of Oral Formulations: 898-52, 898-99, 980-33			
Excipients	Formulation		
	898-52 Conc. % w/v	898-99 Conc. % w/v	980-33 Conc. % w/v
*Indolinone	3.0	3.0	3.0
GELUCIRE® 44/14	70	0.0	0.0
LABRASOL®	0.0	70	70.0
Polyethylene Glycol 600	10	12	10
Miglyol 812	10	0	10
CREMOPHOR EL	10	12	10

*10 mg of the drug is added per gm of the vehicle
**Either USP or NF grade excipients or high purity grade were used

[0279] The 898-52, 898-99, 980-33 formulations can be used for other water insoluble drugs, including other indolinone-based compounds and hydrophobic pharmaceutical agents of the invention, including quinazoline- and nitrothiazole-based compounds. For example, a drug even more hydrophobic than those disclosed herein would likely be solubilized by the formulations of the invention. The solubilization of a drug more hydrophobic than those disclosed herein could also be optimized by slightly modifying the amount of surfactant, polyglycolized lipid, oil, and/or polyoxyhydrocarbyl concentrations.

[0280] In addition, the drug concentration can be increased or decreased without modifying the contents of the formulations described herein. The formulation composition can be slightly modified to accommodate substantial increases or decreases in drug concentration by, for example, increasing or decreasing the concentration of surfactant, polyglycolized lipid, oil, and/or polyoxyhydrocarbyl compound.

Example 4

[0281] Oral Formulation Procedures

[0282] The protocol for the generic method used to prepare oral formulations of the invention is given below.

[0283] Generic Oral Preparation Procedure:

- [0284] 1. Melt GELUCIRE® 44/14 at 55-60° C. or heat LABRASOL® at 40° C.
- [0285] 2. Dissolve the other excipients into this melt.
- [0286] 3. Dissolve by stirring or sonicating, the hydrophobic pharmaceutical agent into this molten mixture.
- [0287] 4. The liquid melt can be filled into either a hard gelatin capsule or a soft gelatin capsule or used as such. The GELUCIRE® based formulation is a

semi-solid at room temperature. The LABRASOL® based formulation is liquid at room temperature.

[0288] 5. To obtain a solid pharmaceutical composition, the liquefied formulation (by heating if it is a semi-solid) is slowly mixed with a granulating agent until the mixture is a dry solid. This can be then filled into a hard gelatin capsule.

[0289] 6. Store formulations in the dark at room temperature.

Example 5

[0290] Administration of Parenteral Formulations in Mammals Decreased Tumor Size

[0291] Formulations of 3-[(2,4-dimethylpyrrol-5-yl)methylene]-2-indolinone have been administered to mice for pharmacokinetic studies. Formulations 772-22, 772-69, and 772-64 were diluted with water or in 0.45% saline, at 1:1, and 1:2 ratios respectively, before final intravenous administration.

[0292] Formulations of 3-[(2,4-dimethylpyrrol-5-yl)methylene]-2-indolinone in 772-22 (50 µL, 100 µL) and 772-69 (50 µL) were also administered to tumor-bearing mice without dilution by intraperitoneal injection. The mice were administered the formulation for more than 21 days.

[0293] The formulations were efficacious—the cancer tumor sizes decreased in a large fraction of the mice tested in this study.

Example 6

[0294] Bioavailability Studies Including Administration of Oral Formulations to Mammals

[0295] Several types of oral formulations, including formulations with micronized drug substances with and without surfactants, solid dispersions, lipid solutions and self emulsifying lipid vehicles like LABRASOL and GELUCIRE, have been evaluated. Among the many studied, the polyglycolized lipid-based formulations showed higher bioavailabilities. Formulation approaches like micronization, solid dispersions and solutions did not enhance bioavailability.

[0296] Four groups of three beagle dogs were involved in the bioavailability study. All of the dogs were dosed intravenously at either 1 or 2 mg/kg. The absolute oral bioavailability of the oral formulations was determined as compared to the intravenous dose at either 1 or 2 mg/kg. Groups 1 and 4 were dosed at 2 mg/kg at the beginning of the study and their PK parameters were determined again at the end of the study. Groups 2 and 3 were dosed at 1 mg/kg. All the candidate oral formulations were dosed at 50 mg/kg in hard gelatin capsules. The formulations were melted at 60° C., filled into the capsule and stored at room temperature protected from light. The formulation is a semi-solid at room temperature. When dosed as a gavage, the formulation was melted at 60° C. and cooled to 37.5° C. before dosing.

[0297] The formulations that were tested for bioavailability are given in FIG. 1; the dosing regimens are given in FIG. 2.

[0298] One LABRASOL-based polyglycolized lipid formulation and one GELUCIRE 44/14-based polyglycolized lipid formulation had bioavailabilities in beagle dogs of 3.2% and 13%, respectively. The LABRASOL formulation showed efficacy in the preclinical mice model for

angiogenesis. At 50 mg/kg, the GELUCIRE-based formulation had about 45-fold higher bioavailability than the micronized formulation and about 4.5-fold higher bioavailability as compared to the LABRASOL-based formulation.

[0299] Factors other than dissolution are affecting bioavailability as the LABRASOL formulation in which the drug was in solution both in the formulation and on dilution (1:100, 1:10) with water pH 6.5-7, had a bioavailability lower than the semi-solid GELUCIRE-based formulation.

[0300] GELUCIRE-based formulation 898-52 provided the highest bioavailability, but there was variation between the dogs. Further testing of formulation 898-52 at 15, 50 and 100 mg/kg in fasted dogs, 50 mg/kg in fed dogs, and 50 mg/kg as a gavage (formulation melted and dosed at 37.5° C.) in fasted dogs indicated that neither food nor form (liquid or solid) had an effect on the bioavailability.

[0301] The excipients of formulation 898-52 were further tested for optimal bioavailability by: (a) substituting the polyglycolized lipid, GELUCIRE 44/14, with the higher melting, and hence slower dissolving, GELUCIRE 50/13; substituting GELUCIRE 44/14 with a mixture of LABRASOL and GELUCIRE 44/14; and substituting GELUCIRE 44/14 with a mixture of GELUCIRE 44/14 and GELUCIRE 50/13; (b) substituting the oil, Miglyol 812, with an MCM like Capmul; (c) substituting the surfactant, CREMOPHOR EL, with Polysorbate; (d) increasing the surfactant concentration; (e) adding lecithin, sodium lauryl sulfate, and sodium taurocholate; and (f) adding oleic acid. However, the optimization studies did not result in an increase in bioavailability over the original GELUCIRE formulation.

[0302] Analyses of Alanine aminotransferase and gamma glutamyl transpeptidase values were determined for all the dogs from time line up to cycle 13 (every week). The Alanine aminotransferases and Gamma glutamyl transpeptidase values did not show any significant elevation over the time span used for this study, nor any other treatment-related effect.

Example 6

[0303] Formulation Stability Studies Temperature Stability Studies

[0304] The temperature stability of formulation 898-52 (lot # 1035-049) at 25° C., 40° C. and 60° C. was tested. The two week stability profile of the formulation is shown in Table 6.

TABLE 6

Temperature Stability of the Indolinone Oral Formulation			
Temp.	% Recovery		
	Initial	6 days	2 weeks
25° C.	100%	100.48%	100.25%
40° C.		99.75%	99.54%
60° C.		98.44%	98.07%

[0305] pH-Stability

[0306] The pH stability profile of the indolinone-based parenteral formulation, 772-64, was studied in the range of pH 2 to pH 9, at 5, 25, 40, 60 and 80 cc. The formulation at pH 9 (apparent) had the maximum stability based on the degradation profile and indolinone-based compound recov-

ery. The pH of this formulation on dilution with 0.45% saline or water ranged from 6.6-6.9. The pH-stability profile of the parenteral formulation, 772-G9, at 4 weeks is given in Table 7.

TABLE 7

pH-Stability of the Parenteral Formulation					
% NITROIMINE Remaining at Temperatures (°C)					
pH	5° C.	25° C.	40° C.	60° C.	80° C.
2	100.7	100.0	87.6	88.9	76.1
3	100.6	100.0	88.4	91.3	75.9
4	97.7	100.0	89.4	88.6	76.2
5	96.3	100.0	91.4	92.4	83.1
6	99.3	100.0	97.3	94.6	86.5
7	102.4	100.0	100.5	96.2	92.4
9	104.4	100.0	102.9	97.9	92.5

[0307] One skilled in the art would readily appreciate that the present invention is well adapted to carry out the objects and obtain the ends and advantages mentioned, as well as those inherent therein. The molecular complexes and the methods, procedures, treatments, molecules, specific compounds described herein are presently representative of preferred embodiments and are not intended as limitations on the scope of the invention. Changes therein and other uses will occur to those skilled in the art which are encompassed within the spirit of the invention and are defined by the scope of the claims.

[0308] It will be readily apparent to one skilled in the art that varying substitutions and modifications may be made to the invention disclosed herein without departing from the scope and spirit of the invention.

[0309] All patents and publications mentioned in the specification are indicative of the levels of those skilled in the art to which the invention pertains. All patents and publications are herein incorporated by reference to the same extent as if each individual publication was specifically and individually indicated to be incorporated by reference.

[0310] The invention illustratively described herein suitably may be practiced in the absence of any element or elements, limitation or limitations which is not specifically disclosed herein. Thus, for example, in each instance herein any of the terms "comprising", "consisting essentially of" and "consisting of" may be replaced with either of the other two terms. The terms and expressions which have been employed are used as terms of description and not of limitation, and there is no intention that in the use of such terms and expressions of excluding any equivalents of the features shown and described or portions thereof, but it is recognized that various modifications are possible within the scope of the invention claimed.

[0311] In particular, although the formulations described herein have been identified by the excipients added to the formulations, the invention is meant to also cover the final formulation formed by the combination of these excipients. Specifically, the invention includes formulations in which one to all of the added excipients undergo a reaction during formulation and are no longer present in the final formulation, or are present in modified form.

[0312] In addition, where features or aspects of the invention are described in terms of Markush groups, those skilled

in the art will recognize that the invention is also thereby described in terms of any individual member or subgroup of members of the Markush group. For example, if X is described as selected from the group consisting of bromine, chlorine, and iodine, claims for X being bromine and claims for X being bromine and chlorine are fully described.

[0313] Other embodiments are within the following claims.

What is claimed is:

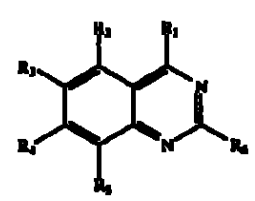
1. A formulation comprising:

(a) one or more hydrophobic pharmaceutical agents, wherein said agents are independently selected from the group consisting of quinazoline-, nitrothiazole-, and indolizone-based compounds;

(b) one or more polyoxyhydricaryl compounds; and

(c) one or more pharmaceutically acceptable surfactants.

2. The formulation of claim 1, wherein said hydrophobic pharmaceutical agent is a quinazoline-based compound of formula I,



wherein R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ and R₆ are independently selected from the group consisting of:

- (i) hydrogen;
- (ii) saturated or unsaturated alkyl;
- (iii) an aryl optionally substituted with one, two, or three substituents independently selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, halogen, trihalomethyl, carboxylic, nitro, and ester moieties;
- (iv) an amine of formula —NX₂X₃, wherein X₂ and X₃ are independently selected from the group consisting of hydrogen, saturated or unsaturated alkyl, and homocyclic or heterocyclic ring moieties;
- (v) halogen or trihalomethyl;
- (vi) a ketone of formula —CO—X₄, wherein X₄ is selected from the group consisting of alkyl and homocyclic or heterocyclic ring moieties;
- (vii) a carboxylic acid of formula —(X₅)_n—COOH or ester of formula —(X₅)_n—COO—X₆, wherein X₅, X₆, and X₇ are independently selected from the group consisting of alkyl and homocyclic or heterocyclic ring moieties and wherein n is 0 or 1;
- (viii) an alcohol of formula (X₈)_n—OH or an alkoxy moiety of formula —(X₈)_n—O—X₉, wherein X₈ and X₉ are independently selected from the group consisting of saturated or unsaturated alkyl and homocyclic or heterocyclic ring moieties, wherein said ring

homocyclic or heterocyclic ring moieties;

(vii) a carboxylic acid of formula $-(X_5)_n-COOH$ or ester of formula $-(X_5)_n-COO-X_7$, wherein X_5 , X_6 , and X_7 are independently selected from the group consisting of alkyl and homocyclic or heterocyclic ring moieties and wherein n is 0 or 1;

(viii) an alcohol of formula $(X_6)_n-OH$ or an alkoxy moiety of formula $-(X_6)_n-O-X_8$, wherein X_6 and X_8 are independently selected from the group consisting of saturated or unsaturated alkyl and homocyclic or heterocyclic ring moieties, wherein said ring is optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, halogen, trihalomethyl, carboxylate, nitro, and ester and wherein n is 0 or 1;

(ix) an amide of formula $-NHCOX_{10}$, wherein X_{10} is selected from the group consisting of alkyl, hydroxyl, and homocyclic or heterocyclic ring moieties, wherein said ring is optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, halogen, trihalomethyl, carboxylate, nitro, and ester;

(x) $-SO_2NX_{11}X_{12}$, wherein X_{11} and X_{12} are selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, and homocyclic or heterocyclic ring moieties;

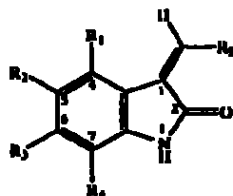
(xi) a homocyclic or heterocyclic ring moiety optionally substituted with one, two, or three substituents independently selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, halogen, trihalomethyl, carboxylate, nitro, and ester moieties;

(xii) an aldehyde of formula $-CO-$ (xiii) a sulfone of formula $-SO_2-X_{13}$, wherein X_{13} is selected from the group consisting of saturated or unsaturated alkyl and homocyclic or heterocyclic ring moieties; and

(xiv) a nitro of formula $-NO_2$.

6. The formulation of claim 1, wherein said hydrophobic pharmaceutical agent is an indolinone-based compound of formula VI,

(VI)



wherein R_1 , R_2 , R_3 , and R_4 are selected from the group consisting of hydrogen, trihalomethyl, hydroxyl, amino, thioether, cyano, alkoxy, alkyl, amino, bromo, fluoro, chloro, iodo, mercapto, thio, cyanamido, alkylthio, aryl,

amino, $3-[(2,4-dimethylpyrrol-5-yl)methylene]-(4-chloro)-2-indolinone$, $3-[(2,4-dimethylpyrrol-5-yl)methylene]-2-indolinone$, and $3-[(3-methylthiophenyl-5-yl)methylene]-(4-methyl)-2-indolinone$.

8. The formulation of claim 6, wherein said indolinone-based compound is $3-[(2,4-dimethylpyrrol-5-yl)methylene]-2-indolinone$.

9. The formulation of claim 1, wherein said one or more polyoxyhydrocarbyl compounds are selected from the group consisting of: water soluble carbohydrates, water soluble carbohydrate derivatives, water soluble polymers, water soluble mixed oxyalkylene polymers, and the polymeric form of ethylene glycol.

10. The formulation of claim 9, wherein said one or more polyoxyhydrocarbyl compounds are poly(ethylene glycol) (PEG) or PEG derivatives.

11. The formulation of claim 1, wherein said one or more surfactants are one or more non-ionic surfactants.

12. The formulation of claim 1, wherein said one or more surfactants are independently selected from the group consisting of: polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters, glyceryl monoolate, polyvinyl alcohol, ethylene oxide copolymers, polyol moieties, and sorbitan esters.

13. The formulation of claim 1, wherein said one or more surfactants are one or more ethoxylated castor oils.

14. The formulation of claim 13, wherein said ethoxylated castor oil is CREMOPHOR EL40.

15. The formulation of claim 1, wherein said formulation further comprises one or more pharmaceutically acceptable alcohols.

16. The formulation of claim 15, wherein said one or more alcohols are independently selected from the group consisting of ethanol, benzyl alcohol, propylene glycol, 2-(2-ethoxyethoxy)ethanol, and glycerol.

17. The formulation of claim 16, wherein said alcohols are ethanol and benzyl alcohol.

18. The formulation of claim 1, wherein said hydrophobic pharmaceutical agent is an indolinone-based compound substituted with one or more carboxyl moieties, and wherein said formulation further comprises water.

19. The formulation of any one of claims 1 to 18, wherein said formulation is effective in treating or preventing an abnormal condition in a patient in need of such treatment.

20. The formulation of claim 19, wherein said formulation is administered parenterally.

21. The formulation of claim 20, wherein said patient is a mammal and said abnormal condition is a cell proliferative disorder.

22. A formulation comprising:

(a) one or more hydrophobic pharmaceutical agents, wherein said agents are independently selected from the group consisting of quinoxaline-, nitrothiazole-, and indolinone-based compounds;

(b) one or more polyoxyhydrocarbyl compounds;

(c) one or more polyglycolized lipids; and

(d) one or more pharmaceutically acceptable surfactants.

US 2001/0012844 A1

Aug. 9, 2001

28

from the group consisting of: water soluble carbohydrates, water soluble carbohydrate derivatives, water soluble polymers, water soluble mixed oxalkylene polymers, and the polymeric form of ethylene glycol.

31. The formulation of claim 30, wherein said one or more polyoxyhydrocarbyl compounds are poly(ethylene glycol) (PEG) or PEG derivatives.

32. The formulation of claim 22, wherein said one or more polyglycolized lipids are mixtures of monoglycerides, diglycerides, or triglycerides and poly(ethylene glycol) monomers and diesters.

33. The formulation of claim 32, wherein said one or more polyglycolized lipids are selected from the group consisting of: GFLUCIRB® 35/10, GFLUCIRB® 44/14, GFLUCIRB® 46/07, GFLUCIRB® 50/13, GFLUCIRB® 53/10, and LABRASOL®.

34. The formulation of claim 22, wherein said one or more surfactants are selected independently from the group consisting of: pharmaceutically acceptable non-ionic surfactants, polyoxyethylene castor oil derivatives, and pharmaceutically acceptable anionic surfactants.

35. The formulation of claim 34, wherein said surfactant is CREMOPHOR EL.

36. The formulation of claim 22, wherein said formulation further comprises one or more pharmaceutically acceptable oils selected independently from the group consisting of: mineral oil, vegetable oil, fractionated coconut oil, propylene glycol monolaurate, and mixed triglycerides with caprylic acid and capric acid.

37. The formulation of claim 36, wherein said oil is Miglyol 812.

38. The formulation of claim 22, wherein said hydrophobic pharmaceutical agent is an indolinone-based compound substituted with one or more carboxyl moieties, and wherein said formulation further comprises water.

39. The formulation of any one of claims 22 to 38, wherein said formulation is effective in treating or preventing an abnormal condition in a patient in need of such treatment.

40. The formulation of claim 39, wherein said formulation is administered orally.

41. The formulation of claim 39, wherein said patient is a mammal and said abnormal condition is a cell proliferative disorder.

42. A method of testing the solubility of a hydrophobic pharmaceutical agent in a parenteral formulation comprising one or more hydrophobic pharmaceutical agents, wherein said agents are independently selected from the group consisting of a quinazoline-, a nitrothiazole-, and an indolinone-based compound; one or more polyoxyhydrocarbyl compounds; and one or more pharmaceutically acceptable surfactants, wherein said method comprises the following steps:

- (a) interacting said formulation with a hydrophobic support in a first solvent;
- (b) eluting said hydrophobic pharmaceutical agent from said support with a second solvent; and
- (c) comparing the amount of said hydrophobic pharmaceutical agent that elutes from said support to the amount that was added to said formulation.

43. The method of claim 42 wherein, the parenteral formulation further comprises one or more pharmaceutically acceptable alcohols.

44. A method of testing the solubility of hydrophobic pharmaceutical agents in an oral formulation comprising one or more hydrophobic pharmaceutical agents, wherein said agents are independently selected from the group consisting of a quinazoline-, a nitrothiazole-, and an indolinone-based compound; one or more polyoxyhydrocarbyl compounds; one or more polyglycolized lipids; and one or more pharmaceutically acceptable surfactants, wherein said method comprises the following steps:

- (a) interacting said formulation with a hydrophobic support in a first solvent;
- (b) eluting said hydrophobic pharmaceutical agent from said support with a second solvent; and
- (c) comparing the amount of said hydrophobic pharmaceutical agent that elutes from said support to the amount that was added to said formulation.

45. The method of claim 44 wherein, said oral formulation further comprises one or more pharmaceutically acceptable oils.

46. The method of any one of claims 42 to 45, wherein said first solvent comprises phosphate and triethylamine, and said second solvent comprises triethylamine, tetrahydrofuran, and methanol.

47. The method of claim 46, wherein said hydrophobic pharmaceutical agent is an indolinone-based compound.

48. A method of preparing a parenteral formulation comprising the following steps:

- (a) dissolving one or more hydrophobic pharmaceutical agents into one or more polyoxyhydrocarbyl compounds to form a solution, wherein said agents are independently selected from the group consisting of a quinazoline-, a nitrothiazole-, and an indolinone-based compound; and
- (b) dissolving one or more surfactants into said solution.

49. The method of claim 48, further comprising the addition of one or more pharmaceutically acceptable alcohols to said solution.

50. A method of preparing an oral formulation comprising the following steps:

- (a) melting one or more polyglycolized lipids;
- (b) dissolving one or more polyoxyhydrocarbyl compounds and one or more surfactants, into said melted polyglycolized lipid; and
- (c) dissolving one or more hydrophobic pharmaceutical agents, wherein said agents are independently selected from the group consisting of: a quinazoline-, a nitrothiazole-, and an indolinone-based compound; into the solution.

51. The method of claim 50, further comprising the admixing of one or more pharmaceutically acceptable oils.

52. The method of any one of claims 48 to 51, wherein said hydrophobic pharmaceutical agent is an indolinone-based compound of formula VI wherein R₁, R₂, R₃, and R₄ are selected from the group consisting of hydrogen, trihalomethyl, hydroxyl, amine, thioether, cyano, alkoxy, alkyl, amino, halo, fluoro, chloro, iodo, mercapto, thio, cyanamido, alkylthio, aryl, heteroaryl, carboxyl, ester, oxo, alkoxy-carbonyl, alkenyl, alkoxy, nitro, alkoxy, and amide moieties; and R₅ is an optionally substituted aryl or heteroaryl cyclic moiety.

53. The method of claim 52, wherein said indolinone-based compound is selected from the group consisting of 3-[(2,4-dimethylpyrrol-5-yl)methylene](5-amino)-2-indolinone, 3-[(2,4-dimethylpyrrol-5-yl)methylene](5-chloro)-2-indolinone, 3-[(2,4-dimethylpyrrol-5-yl)methylene]-2-indolinone, and 3-[(3-methylthiophenyl-5-yl)methylene](4-methyl)-2-indolinone.

54. The method of claim 52, wherein said indolinone-based compound is 3-[(2,4-dimethylpyrrol-5-yl)methylene]-2-indolinone.

55. A method of preventing or treating an abnormal condition in a patient in need of treatment comprising the following steps:

(a) diluting a parenteral formulation into a pharmaceutically acceptable solution, said parenteral formulation comprising one or more hydrophobic pharmaceutical agents, wherein said agents are independently selected from the group consisting of a quinazoline-, a nitrothiazole-, and an indolinone-based compound; one or more polyoxyhydrocarbyl compounds; and one or more pharmaceutically acceptable surfactants; and

(b) parenterally administering the diluted formulation to the patient.

56. The method of claim 55, wherein said formulation further comprises one or more pharmaceutically acceptable alcohols.

57. The method of either one of claims 55 or 56, wherein said patient is a mammal and said abnormal condition is a cell proliferative disorder.

58. A method of preventing or treating an abnormal condition in a patient in need of treatment comprising the following steps:

(a) preparing a pharmaceutically acceptable oral formulation comprising: one or more hydrophobic pharmaceutical agents, wherein said agents are independently selected from the group consisting of a quinazoline-, a nitrothiazole-, and an indolinone-based compound; one or more polyoxyhydrocarbyl compounds; one or more polyglycolized lipids; and one or more pharmaceutically acceptable surfactants; and

(b) orally administering said formulation to said patient.

59. The method of claim 58, wherein said formulation further comprises one or more pharmaceutically acceptable oils.

60. The method of claim 58, wherein said pharmaceutically acceptable composition is selected from the group consisting of: said oral formulation, a hard gelatin capsule filled with said oral formulation, a soft gelatin capsule filled with said oral formulation, and a hard gelatin capsule filled with said oral composition admixed with a granulating agent to form a dry solid composition.

61. The method of any one of claims 58 to 60, wherein said patient is a mammal and said abnormal condition is a cell proliferative disorder.

* * * * *

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
25 January 2001 (25.01.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/05376 A1

- (51) International Patent Classification: A61K 9/14, (74) Agent: ASTRAZENECA AB; Intellectual Property, 920, 922 Patents, S-151 85 Södertälje (SE).
- (21) International Application Number: PCT/SE99/02474 (81) Designated States (national): 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, GE, GR, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (22) International Filing Date: 22 December 1999 (22.12.1999)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 9902742-7 20 July 1999 (20.07.1999) SE
- (71) Applicant (for all designated States except US): ASTRAZENECA AB (SE/SE); S-151 85 Södertälje (SE).
- (72) Inventors; and
- (73) Inventors/Applicants (for US only): RIKLUND, Mari- anne (SE/SE); Astra Hälsö AB, S-431 83 Mölndal (SE). LÖFROTIL, Jan-Erik (SE/SE); Astra Hälsö AB, S-431 83 Mölndal (SE). SUNDGREN, Mats (SE/SE); Astra Hälsö AB, S-431 83 Mölndal (SE).
- Published:
— With international search report.
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 01/05376 A1

(54) Title: NEW PHARMACEUTICAL FORMULATION

(57) Abstract: An extended release preparation of felodipine containing the active compound dissolved or dispersed in a solubilizer as well as a process for the preparation thereof.

NEW PHARMACEUTICAL FORMULATION**Field of the invention**

- 5 The present invention relates to a pharmaceutical extended release formulation of felodipine, and to methods of preparing such a formulation.

The object of this invention is to obtain a solid formulation with good bioavailability and extended release of the active substance.

10

Background of the invention

- Pharmaceuticals with very poor water solubility present formulation problems due to their slow rate of dissolution. Their efficacy can be severely limited and large interindividual variations of absorption can occur. Felodipine is a drug having very low solubility. Felodipine is commonly classified as a calcium antagonist, which are widely used for the treatment of cardiovascular disorders such as ischaemic heart disease and arterial hypertension. Felodipine has a solubility of only 0.5 mg/l in water at 25°C.

- 20 Several ways to increase drug absorption have been described in the prior literature. One way is described in DE-A-3024858, where a sparingly soluble substituted dihydropyridine, nifedipine, is used in its amorphous form in order to obtain increased absorption of the active compound from the intestine. Another way is described in EP-A-47899, where very small crystals of a practically insoluble dihydropyridine, nifedipine, have been used in order to increase the extent of the bioavailability. These methods and others are also described in "Techniques of solubilization of drugs", Ed S.H. Yalkowsky in Drugs and the pharmaceutical sciences, Vol. 12. Of particular relevance to the present invention is that surfactant solubilizing agents may be employed in order to increase the bioavailability of the drugs with very low solubility. It is stated that the improvement of absorption properties can be ascribed to three processes: (1) increased wetting, (2) increased

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

permeability of membranes and (3) solubilization. The cited publication describes several examples and serves as a good review of the state of the art concerning the solubilizing of drugs, especially in order to increase the bioavailability of drugs with very low solubility.

3 From DE-A-3400106 controlled release preparations are known containing one or more natural, partially synthetic or synthetic polymers, one or more lipophilic and/or hydrophilic solvent(s) or thickener(s) together with one or more pharmaceutically active compound(s). In the examples it is described to use a solubilizer in an amount by weight to the active compound which is much less than 1:1.

10

In the medical treatment of various diseases, e.g. in the cardiovascular, gastrointestinal and chemotherapeutic field, it is an advantage to have a constant concentration of the administered drug in the blood. Thus an extended release of the drug from the pharmaceutical preparation is wanted.

15

It is important that the extended release preparation delivers the amount of drug needed to maintain an adequate and even effect during the entire therapeutic dosage interval. This usually means that the drug should be delivered at a constant rate to give an even concentration of administered drug in the blood. This is of specific importance for drugs
20 having a small therapeutic index, that is a small difference between effective and toxic concentration. A delayed and constant release of the drug will also be of importance for locally irritating drugs having potential risk of causing gastrointestinal disturbances when present in large local concentrations or for drugs having a short elimination half-life. In the latter case a less frequent administration and thus better patient compliance (cf. Hayes R.B.
25 et al. Clin.Pharm.Ther. (1977). 22, p. 125-130) may be obtained with extended release preparations compared with conventional dosage forms.

A drug in extended release form is generally given via the oral route. The preparations should preferably give an extended and reproducible release of drug and contribute to a
30 reproducible absorption, have no toxic or irritating constituents and be suitable also for

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

high dosage drugs. Conventionally, extended release is achieved by controlling dissolution and/or diffusion of medicament from the dosage form. Several materials are employed for this purpose e.g. waxes, fatty materials, polymers, natural, synthetic and semisynthetic gums. Among the gums, hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) constitutes an important class because of its pH-independent properties as well as its semisynthetic origin. A review of cellulose ethers in hydrophilic matrices for oral controlled release dosage forms is given by Alderman D.A. *Int.J.Pharm.Tech.&Prod.Mfr* (1984), 5(3) 1-9. The chemical treatment of HPMC to generate a desired constitution and the use of these qualities are disclosed in US 3 087 790, US 4 226 849, US 4 357 469 and US 4 369 172. SE-A-8008646-5 describes a combination of HPMC and hydroxypropyl cellulose which is used to control the release rate of a pharmaceutically active compound.

When a hydrophilic matrix is used the soluble polymer forms a gelatinous layer around the tablet after the exposure of the tablet to gastro-intestinal fluids or saliva. The release of the drug is limited by the rate of water penetration into, and diffusion of drug through, the gel formed (Bamba et al. *Int.J.Pharm.* (1979), 2, 307). Erosion of the gel structure is also an important release mechanism of a drug from the system. The polymers used have to hydrate rapidly in order to protect the tablet from fast dissolution (Alderman 1984).

The rate of absorption of a drug with very low solubility into the circulation from the intestinal tract is closely related to the rate of dissolution. Since a low dissolution rate generally results in a low extent of bioavailability it is difficult to decrease the rate of absorption, i.e. increase the duration, without at the same time lowering the extent of bioavailability.

US 4 803 081 discloses an extended release preparation of an active compound with very low solubility containing the active compound dissolved or dispersed in a semi-solid or liquid non-ionic solubilizer and whereby the amount by weight of the solubilizer is at least equal to the amount by weight of the active compound.

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

Description of the invention

It is an object of the present invention to provide a formulation of felodipine that shows prolonged and nearly constant rate of drug absorption for a period of at least 24 hours and concurrently maintains a high extent of bioavailability. A further object is to provide a formulation that is easy to manufacture. A still further object of the invention is to provide a formulation that contains a low amount of solubilizer. The solubilizers suitable according to the invention are defined below. The active compound is preferably dissolved or dispersed in the solubilizer. In the solution the drug is included in a micell-structure formed by the solubilizer. The mixture of the drug and the solubilizer is incorporated into a pharmaceutical formulation, which gives prolonged release.

In a first embodiment the present invention relates to a solid formulation with extended release of felodipine comprising felodipine dissolved or dispersed in a solubilizer selected from the group consisting of a polysorbate, a poloxyethylated glycol monoether, a poloxyethylated alkyl phenol, a poloxamer, a poloxyethylene castor oil derivative, a poloxyethylene stearate or another fatty acid ester with PEG, a glyceride, a sorbitan ester, and a sucroglyceride.

In a further embodiment the present invention relates to a process for the preparation of a solid formulation with extended release of felodipine whereby the active compound is dissolved or dispersed in a solubilizer selected from the group consisting of a solid formulation with extended release of felodipine characterized in that it comprises felodipine dissolved or dispersed in a solubilizer selected from the group consisting of a polysorbate, a poloxyethylated glycol monoether, a poloxyethylated alkyl phenol, a poloxamer, a poloxyethylene castor oil derivative, a poloxyethylene stearate or another fatty acid ester with PEG, a glyceride, a sorbitan ester, and a sucroglyceride, whereafter the mixture is incorporated into a suitable release controlling system in a known way and formed to a pharmaceutical dosage unit.

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

Claims

1. A solid formulation with extended release of felodipine comprising felodipine dissolved or dispersed in a solubilizer selected from the group consisting of a polysorbate, a poloxyethylated glycol monoether, a polyoxyethylated alkyl phenol, a poloxamer, a polyoxyethylene castor oil derivative, a polyoxyethylene stearate or another fatty acid ester with PEG, a glyceride, a sorbitan ester, and a sucroglyceride.
2. A formulation according to claim 1, wherein the solubilizer is a poloxyethylated glycol monoether.
3. A formulation according to claim 2, wherein the solubilizer is Celomacrogol 1000 or Brij 97.
4. A formulation according to claim 1, wherein the solubilizer is a poloxamer.
5. A formulation according to claim 4, wherein the solubilizer is Pluronic F 127 or F 68.
6. A formulation according to claim 1, wherein the solubilizer is a polyoxyethylene castor oil derivative and the proportion of the amount of weight of felodipine : amount of weight of the solubilizer is in the range from 1:0.01 to 1:1.
7. A formulation according to claim 6, wherein the solubilizer is a Chremophor.
8. A formulation according to claim 1, wherein the solubilizer is a polyoxyethylene stearate or another fatty acid ester with PEG.
9. A formulation according to claim 8, wherein the solubilizer is Solutol HS 15 or Labrasol.

SUBSTITUTE SHEET (RULE 28)

10. A formulation according to claim 1, wherein the solubilizer is a glyceride.
11. A formulation according to claim 10, wherein the solubilizer is Gelucire 44/14, Gelucire 50/13, Imwitor 742, monoolein in combination with a medium chain monoglyceride.
12. A formulation according to claim 1, wherein the solubilizer is a sorbitan ester.
13. A formulation according to claim 12, wherein the solubilizer is Span 20 or Span 80.
14. A formulation according to any of the preceding claims, wherein proportion of the amount of weight of felodipine : amount of weight of the solubilizer is in the range from 1:0.01 to 1:10, preferably from 1:0.1 to 1:8, and most preferably 1:0.5 to 1:6.
15. A formulation according to any of the preceding claims wherein the release is controlled by an inert porous matrix, a diffusion retarding coating or a disintegrating coating.
16. A formulation according to any of the preceding claims wherein the release is controlled by a hydrophilic gel system.
17. A formulation according to claim 16 wherein the hydrophilic gelforming component constitutes between 20-80% by weight of the formulation.
18. A formulation according to claims 16 and 17 wherein the hydrophilic gel system comprises hydroxypropyl methylcellulose.
19. A formulation according to claim 18 wherein the hydroxypropyl methylcellulose has a hydroxypropyl content of 4-12% by weight.

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)



AA 328673

ESCRITURA NUMERO CUATRO MIL QUINIENTOS - TREINTA Y NUEVE (No.4.539)

139

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

(2.001), ante mí, JORGE ENRIQUE CAICEDO ZAMORANO, Notario TERCERO (3o.) del Círculo de Cali, - - - - -

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

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

SEGUNDO: Que en tal carácter, por este público instrumento, concede Poder Especial pero amplio y suficiente a JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, vecino de Bogotá, identificado con C.C. # 79.152.473 de 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

ESTE PAPEL NO TIENE COSTO ALGUNO PARA EL USUARIO

Como Notario Verificador del Círculo de Cali, he verificado que esta escritura es original y que se ha prescrito en Bogotá D.C., Colombia.

- 9 DIC 2005

JUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTITRES

LUZ MERY CORREA
ELABORACION DE ESCRITURAS
Notaría 3ª de Cali

33

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

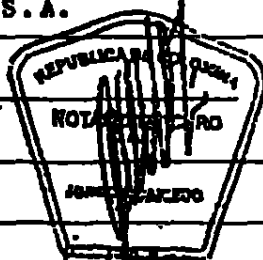
Leído el presente instrumento al otorgante, lo aprobó y en constancia firma conmigo el Notario de todo lo cual doy fe.

Se agregan comprobantes. Derechos \$30.000.00 Decreto 1681 de Septiembre 16 de 1996. Reformado mediante Resolución No.5839 de Diciembre 27 del año 2.000 y Decreto 1326 de Julio 06 del año 2.001. Se 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

FECHA: JUEVES 18 AGOSTO 2005 12:30:36

ccc11831951

140

REPUBLICA DE COLOMBIA
CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION

EL SUSCRITO SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO DE CALI

CERTIFICA

NOMBRE: TECNOQUIMICAS S A
DOMICILIO: CALI VALLE
DIRECCION COMERCIAL : --C 23 7 39
DIRECCION NOTIFICACION JUDICIAL: --C 23 7 39
CIUDAD: CALI
MATRICULA MERCANTIL NRO. 7049 - 4 FECHA MATRICULA : 01 DE JULIO DE 1957
AFILIADO

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

-9 DIC 2005

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

CERTIFICA

NIT : 890300466-5

CERTIFICA

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

CERTIFICA

QUE POR ESCRITURA NRO. 8438 DEL 30 DE DICIEMBRE DE 1970 NOTARIA SEGUNDA DE CALI
, INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 07 DE ENERO DE 1971 BAJO EL NRO. 42260 DEL LIBRO
IX , LA SOCIEDAD SE TRANSFORMO DE SOCIEDAD LIMITADA EN SOCIEDAD EN COMANDITA POR
ACCIONES BAJO EL NOMBRE DE COMPANIAS TECNOQUIMICAS LIMITADA COMANDITA POR ACCIONES
(SIC)

CERTIFICA

QUE POR ESCRITURA NRO. 2139 DEL 21 DE ABRIL DE 1972 NOTARIA SEGUNDA DE CALI , INSCRITA
EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 26 DE ABRIL DE 1972 BAJO EL NRO. 794 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. .

CERTIFICA

QUE POR ESCRITURA NRO. 3255 DEL 30 DE AGOSTO DE 1983 NOTARIA DECIMA DE CALI , INSCRITA
EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 31 DE AGOSTO DE 1983 BAJO EL NRO. 62343 DEL LIBRO IX , LA
SOCIEDAD SE TRANSFORMO DE SOCIEDAD EN COMANDITA POR ACCIONES EN SOCIEDAD ANÓNIMA BAJO
EL NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S A

CERTIFICA

REFORMAS ? DOCUMENTO	FECHA.DOC	ORIGEN	FECHA.INS	NRO.INS	LIBRO
E.P. 4075	05/09/1957	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	27/09/1957	16922	
E.P. 5718	23/11/1957	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	30/12/1957	17242	
E.P. 5507	31/12/1957	NOTARIA PRIMERA DE CALI	13/03/1958	17529	
E.P. 3124	16/07/1958	NOTARIA PRIMERA DE CALI	17/10/1958	18365	
E.P. 3325	29/07/1958	NOTARIA PRIMERA DE CALI	17/10/1958	18366	
E.P. 5726	17/12/1958	NOTARIA PRIMERA DE CALI	12/05/1959	19258	

34

E.P. 2374	12/05/1959	NOTARIA PRIMERA DE CALI	03/06/1959	19368	
E.P. 2793	20/06/1961	NOTARIA PRIMERA DE CALI	07/07/1961	22616	
E.P. 2794	20/06/1961	NOTARIA PRIMERA DE CALI	07/07/1961	22617	
E.P. 6365	30/12/1961	NOTARIA PRIMERA DE CALI	23/01/1962	23489	
E.P. 1383	21/03/1962	NOTARIA PRIMERA DE CALI	28/03/1962	23850	
E.P. 3396	28/05/1963	NOTARIA PRIMERA DE CALI	11/06/1963	26016	
E.P. 8853	30/12/1963	NOTARIA PRIMERA DE CALI	23/01/1964	27107	
E.P. 5718	28/11/1957	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	10/02/1964	27181	
E.P. 2743	29/04/1964	NOTARIA PRIMERA DE CALI	06/05/1964	27681	
E.P. 2744	29/04/1964	NOTARIA PRIMERA DE CALI	06/05/1964	27682	
E.P. 7057	21/10/1964	NOTARIA PRIMERA DE CALI	22/10/1964	28591	
E.P. 1693	26/04/1965	NOTARIA PRIMERA DE CALI	28/04/1965	29569	
E.P. 1799	10/05/1966	NOTARIA PRIMERA DE CALI	11/05/1966	31623	
E.P. 2498	18/11/1966	NOTARIA CUARTA DE CALI	25/11/1966	32757	
E.P. 2792	27/12/1966	NOTARIA CUARTA DE CALI	05/01/1967	33009	
E.P. 2209	25/09/1967	NOTARIA CUARTA DE CALI	04/10/1967	34591	
E.P. 6933	20/12/1967	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	28/12/1967	35082	
E.P. 6363	14/11/1968	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	26/11/1968	37141	
E.P. 7711	31/12/1968	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	04/02/1969	37615	
E.P. 5597	30/09/1969	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	18/10/1969	39341	
E.P. 5211	27/08/1970	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	04/09/1970	41379	
E.P. 6576	07/10/1971	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	14/10/1971	44154	
E.P. 7286	08/11/1971	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	10/11/1971	44367	
E.P. 8042	03/12/1971	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	21/12/1971	44716	
E.P. 6209	05/10/1973	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	15/10/1973	5505	IX
E.P. 8741	31/12/1973	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	08/03/1974	7636	IX
E.P. 9270	31/12/1974	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	31/01/1975	11772	IX
E.P. 9504	31/12/1974	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	04/04/1975	12441	IX
E.P. 7566	05/12/1975	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	09/01/1976	15581	IX
E.P. 2671	09/05/1980	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	22/10/1980	41529	IX
E.P. 779	10/03/1982	NOTARIA DECIMA DE CALI	03/08/1982	54655	IX
E.P. 4324	10/11/1982	NOTARIA DECIMA DE CALI	30/06/1983	61172	IX
E.P. 1269	18/03/1986	NOTARIA DECIMA DE CALI	01/04/1986	83730	IX
E.P. 5089	24/09/1986	NOTARIA DECIMA DE CALI	29/09/1986	87933	IX
E.P. 7064	04/11/1987	NOTARIA DECIMA DE CALI	19/11/1987	2552	IX
E.P. 7065	04/11/1987	NOTARIA DECIMA DE CALI	19/11/1987	2553	IX
E.P. 5929	14/07/1989	NOTARIA DECIMA DE CALI	26/07/1989	20225	IX
E.P. 8569	29/09/1989	NOTARIA DECIMA DE CALI	02/10/1989	22250	IX
E.P. 10571	04/12/1992	NOTARIA DECIMA DE CALI	15/12/1992	60929	IX
E.P. 10249	18/12/1995	NOTARIA DECIMA DE CALI	20/12/1995	10214	IX
E.P. 2359	22/05/1997	NOTARIA TERCERA DE CALI	27/05/1997	3813	IX
E.P. 2624	30/06/2000	NOTARIA TERCERA DE CALI	07/07/2000	4740	IX
E.P. 3814	15/09/2000	NOTARIA TERCERA DE CALI	18/09/2000	6381	IX
E.P. 3588	30/07/2004	NOTARIA TERCERA DE CALI	04/08/2004	8542	IX

CERTIFICA

VIGENCIA: 01 DE ENERO DEL AÑO 2057

CERTIFICA

OBJETO SOCIAL. LA SOCIEDAD TIENE POR OBJETO: A) LA FABRICACION, EL ENVASADO, LA IMPORTACION, LA EXPORTACION, LA VENTA Y DISTRIBUCION DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS Y QUÍMICOS, MEDICAMENTOS O PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, PERFUMERIA O EFECTOS DE TOCADOR, PRODUCTOS VETERINARIOS, AGRÍCOLAS 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 BIOLÓGICOS Y QUÍMICOS, MEDICAMENTOS O PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, PERFUMERIA O EFECTOS DE TOCADOR, PRODUCTOS VETERINARIOS, AGRÍCOLAS, 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, TÍTULOS U OTROS VALORES EN COMPANIAS

ccc11831952

141

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. F) LA ADQUISICION DE BIENES MUEBLES, INMUEBLES Y DE TODA CLASE DE EQUIPO Y MAQUINARIA PARA SU ARRENDAMIENTO O PARA LA COMERCIALIZACION DE ELLOS. 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 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.

CERTIFICA

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. E) DISPONER EL ESTABLECIMIENTO O LA CLAUSURA DE SUCURSALES O AGENCIAS, DENTRO O FUERA DEL DOMICILIO SOCIAL. F) FIJAR LAS POLITICAS DE LA SOCIEDAD EN LOS DIFERENTES ORDENES DE SU ACTIVIDAD, ESPECIALMENTE EN MATERIA FINANCIERA, ECONOMICA Y LABORAL; APROBAR PLANES DE INVERSION Y DE PRODUCCION; DECIDIR SOBRE NUEVAS LINEAS DE PRODUCCION Y VENTA, ESTABLECER NORMAS GENERALES EN MATERIA DE PRECIOS Y DE VENTAS DE LOS PRODUCTOS ELABORADOS POR LA SOCIEDAD O DE LOS MATERIALES Y DEMAS ELEMENTOS EN QUE ELLA NEGOCIE Y DICTAR NORMAS Y REGLAMENTOS PARA LA ORGANIZACION Y EL FUNCIONAMIENTO DE TODAS LAS DEPENDENCIAS DE LA SOCIEDAD. G) DETERMINAR LA APLICACION QUE DEBA DARSE A LAS UTILIDADES QUE, CON EL CARACTER DE RESERVAS DE INVERSION, HAYAN SIDO APROPIADAS POR LA ASAMBLEA DE ACCIONISTAS. H) AUTORIZAR PREVIAMENTE LAS OPERACIONES QUE TENGAN POR OBJETO: 1) ADQUIRIR, HIPOTECAR Y EN CUALQUIER OTRA FORMA GRAVAR O LIMITAR EL DOMINIO DE BIENES RAICES CUYA CUANTIA SEA SUPERIOR A \$100.000.000.00 MONEDA CORRIENTE; 2) CONSTITUIR PRENDA SOBRE BIENES SOCIALES O DARLOS EN ANTICRESIS PARA ACTOS O CONTRATOS CUYA CUANTIA SEA SUPERIOR A \$100.000.000.00 MONEDA CORRIENTE; 3) HACER INVERSIONES EN BIENES DE CAPITAL O EFECTUAR REPARACIONES O MEJORAS DE LOS MISMOS, CUANDO UNAS U OTRAS IMPLIQUEN, EN CADA CASO, COSTOS O DESEMBOLSOS EN CUANTIA SUPERIOR A \$100.000.000.00 MONEDA LEGAL; 4) AUTORIZAR LOS CONTRATOS DE MUTUO QUE PUEDAN CELEBRAR LA SOCIEDAD LOS REPRESENTANTES LEGALES CUANDO SU CUANTIA SEA SUPERIOR A \$100.000.000.00 MONEDA LEGAL COLOMBIANA O A US\$300.000.00 L) AUTORIZAR AL REPRESENTANTE LEGAL PARA QUE SOLICITE, LLEGADO EL CASO, QUE SE ADMITA A LA COMPANIA A LA CELEBRACION DE CONCORDATO PREVENTIVO CON SUS ACREEDORES. M) SERVIR DE ORGANO CONSULTIVO Y ASESOR DE LOS REPRESENTANTES DE LA COMPANIA.

35

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

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

COMO REPRESENTANTES LEGALES DE LA COMPANIA EN JUICIO Y FUERA DE JUICIO, LOS REPRESENTANTES TIENEN FACULTADES PARA EJECUTAR O CELEBRAR SIN OTRAS LIMITACIONES QUE LAS ESTABLECIDAS EN LOS ESTATUTOS EN CUANTO SE TRATE DE OPERACIONES QUE DEBAN SER PREVIAMENTE AUTORIZADAS POR LA JUNTA DIRECTIVA O POR LA ASAMBLEA DE ACCIONISTAS, TODOS LOS ACTOS O CONTRATOS COMPRENDIDOS DENTRO DEL OBJETO SOCIAL O QUE TENGAN CARACTER SIMPLEMENTE PREPARATORIO, ACCESORIO O COMPLEMENTARIO PARA LA REALIZACION DE LOS FINES QUE PERSIGUE LA SOCIEDAD Y LOS QUE SE RELACIONAN DIRECTAMENTE CON LA EXISTENCIA Y EL FUNCIONAMIENTO DE LA MISMA. LOS REPRESENTANTES QUEDAN INVESTIDOS DE PODERES ESPECIALES PARA TRANSIGIR, ARBITRAR Y COMPROMETER LOS NEGOCIOS SOCIALES; PROMOVER O COADYUVAR ACCIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O CONTENCIOSAS ADMINISTRATIVAS EN QUE LA COMPANIA 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.

CERTIFICA

DOCUMENTO: ACTA No. 393 DEL 20 DE ENERO DE 1993

ORIGEN: JUNTA DIRECTIVA

INSCRIPCION: 26 DE ENERO DE 1993 No. 62203 DEL LIBRO IX

FUE(ON) NOMBRADO(S):

PRESIDENTE EJECUTIVO
FRANCISCO JOSE BARBERI OSPINA
C.C.14445880

VICEPRESIDENTE EJECUTIVO
JUAN MANUEL BARBERI OSPINA
C.C.14949561

VICEPRESIDENTE EJECUTIVO
JUAN BAUTISTA DE LOS RIOS GUTIERREZ
C.C.17108621

VICEPRESIDENTE EJECUTIVO
EMILIO SARDI APARICIO

ccc11831953

142

C.C.14434582

CERTIFICA

DOCUMENTO: ACTA No. 38 DEL 03 DE FEBRERO DE 1992
ORIGEN: ASAMBLEA DE ACCIONISTAS
INSCRIPCION: 05 DE JUNIO DE 1992 No. 54016 DEL LIBRO IX

DOCUMENTO: ACTA No. 52 DEL 26 DE MARZO DE 1999
ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS
INSCRIPCION: 10 DE MAYO DE 1999 No. 3193 DEL LIBRO IX

DOCUMENTO: ACTA No. 54 DEL 31 DE MARZO DE 2000
ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS
INSCRIPCION: 24 DE MAYO DE 2000 No. 3622 DEL LIBRO IX

FUE(ROX)_NOMBRADO(S)

JUNTA DIRECTIVA

PRINCIPALES

PRIMER RENGLON
FRANCISCO JOSE BARBERI OSPINA
C.C.14445880

SEGUNDO RENGLON
JUAN MANUEL BARBERI OSPINA
C.C.14949561

TERCER RENGLON
JUAN BAUTISTA DE LOS RIOS GUTIERREZ
C.C.17108621

CUARTO RENGLON
EMILIO SARDI APARICIO
C.C.14434582

QUINTO RENGLON
DIEGO HUMBERTO QUIJANO REISSNER
C.C.16615708

SUPLENTE

PRIMER RENGLON
GUSTAVO ADOLFO SANCHEZ LESMES
C.C.16625960

SEGUNDO RENGLON
VICTOR RICARDO POSA GARCIA
C.C.6811102

TERCER RENGLON
CARLOS ALBERTO JIMENEZ COLLAZOS
C.C.16702695

CUARTO RENGLON
ERNESTO TRUJILLO PEREZ
C.C.14984104

QUINTO RENGLON
ANA MARIA ALVAREZ

36

C.C.31170896

CERTIFICA

DOCUMENTO: ACTA No. 59 DEL 31 DE MARZO DE 2003
 ORIGEN: ASAMBLEA DE ACCIONISTAS
 INSCRIPCION: 23 DE ABRIL DE 2003 No. 2845 DEL LIBRO IX

FUE(ON) NOMBRADO(S):

REVISOR FISCAL
 DELOITTE & TOUCHE LTDA D & T LTDA
 NIT.860005813

CERTIFICA

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 26 DE AGOSTO DE 2004
 ORIGEN: DELOITTE & TOUCHE LTDA D & T LTDA
 INSCRIPCION: 30 DE AGOSTO DE 2004 No. 9417 DEL LIBRO IX

FUE(ON) NOMBRADO(S):

REVISOR FISCAL PRINCIPAL
 LUIS FERNANDO QUICENO BENAVIDES
 C.C.6106227

REVISOR FISCAL SUPLENTE
 JESUS DARIO LOPEZ CASELLA
 C.C.16789097

CERTIFICA

QUE POR ESCRITURA NRO. 5235 DEL 19 DE JULIO DE 1996 NOTARIA DECIMA DE CALI, INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 25 DE JULIO DE 1996 BAJO EL NRO. 144 DEL LIBRO V 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

S IME CONVE E E E MANERA QUE EN NI GUN CASO LA SOCIEDAD QUEDE SIN REPRESENTACION
E LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LAS FACULTADES OTORGADAS

CERTIFICA

QUE POR ESCRITURA NRO 2719 DEL 15 DE JULIO 1999 OTORGA ERICERA CALI INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 02 DE AGOSTO DE 1999 BAJO EL RO 323 LIBRO 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 RO 16 633 490 GERENTE DE ISOLAS DE ASOCIACIONES COLOMBIANAS DE LA SOCIEDAD CON SEDE EN CALI UBICADO EN LA CALLE 23 O 466 AREA JURISDICCION DE LAS SIGUIENTES FACULTADES 1) PARA QUE EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A. E ASUNTOS QUE TENGA QUE VER CON EL DISTRITO DE ASOCIACIONES MUNICIPALES Y COMERCIALES EN ESTAS ENTIDADES PUBLICAS FUNCIONARIOS EMPLEADOS NACIONALES Y MUNICIPALES DEL ORDEN JUDICIAL ADMINISTRO O COMANDO YA SEA EN PROCESOS ACTUACIONES SIMPLES ACTOS O DILIGENCIAS Y GESTIONES DE CARACTER LABORAL CIVIL COMERCIAL Y POLICIVO CON FACULTADES DE DESISTIMIENTO O ALLANAMIENTO Y CONCILIACION EN LOS QUE EL ABLICIONADO ES E VINCULADO COMO DEMANDANTE DEMANDADO O TERCERO INTERVINIENTE PARAGRAFO LA FACULTAD CONCILIACION DESISTIMIENTO Y ALLANAMIENTO SE LIMITA HASTA LA SUMA EQUIVALENTE A CUENTA (50) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES 2) PARA QUE OTORQUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES CIVILES COMERCIALES E ALE TENDIENTES A LA CURACION LA CARRA SIN LIMITACION DE CUANTIA CON EXPRESA FACULTAD PARA ASISTIR EN OMISION DE LA SOCIEDAD A LAS ASOCIACIONES CON AUORIZACION PARA REPRESENTAR SIGUIENTES COCILIACION COMOMER A LA SOCIEDAD E ODOS LOS PROCESOS GESTIONES JUDICIALES A MISISTIAS O ECLAMACIONES EXTRAPROCESO EN QUE VEGA E ASUNTOS S ABECIMIENTO CO LAS IMITACIONES PREISTAS E PARAGRAFO EL UMERAL ANTERIOR 3) PARA SCRIBIR LOS CO RABAJOS DARLOS POR TERMINADO DEL PERSONAL VINCULADO O QUE SE VINCULE AL EABLECIMIENTO E COMERCIO 4) PARA COS R APODERADO O APODERADOS EN DESARROLLO DE LA REPRESENTACION LABORAL SI ASI LO CONSIDERA NCESARIO DO SUMA D LIGENCIA ARA QUE CNOQUIMICAS SA ING N CASO QUEDE SIN LA DA REPRESACIO LA AVAGARDIA SUS RECHOS Y OBLIGACIONES LABORALES 5) PARA QU EN DESARROLLO DE LAS ACTIVIDADES D SABL CIONTO DE COMERCIO JERZA LAS SIGUIENTES ACULTADES ESPECIAL S A) COMPRAR Y RMU AR ODA CLASE DE BENS MUEBLES CUYA FINALIA SEA NCESAR A PARA EL MJOR SEM O LAS AC A D S AB C M O HASTA POR LA SUMA QUE NIQUE LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD ARAGRAFO ES E E IDO QUE APODERADO EN SU CONDICION DE GERENTE ESTA FACULTADO PARA REALIZAR LA VENTA SIN LIMITACION DE CUANTIA LOS ARTICULOS PROPIOS E LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO E V AS B) MANEJAR LAS CUENTAS CORRIENTES CO AC L AD S ARA GRAR C Q S HAS A POR LA CUANTIA QUE DETERMI LOS MANUAL S PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD C) OTORGAR CREDITOS N ESARROLLO DE LAS VENTAS D LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL EL SRTO DE E AS AC ERDO CO LO QU DET RMIN N OS MANUALES Y ROCE IMIENTOS INTERNOS E LA SOCIEDAD D) RECIBIR A NOMBRE DE LA SOCIEDAD CUALQUIR SUMA DE DINERO EXPIDIENDO LOS COMPROBANTES E QUE CONSTE EL PAGO

CERTIFICA

QUE POR ESCRITURA RO 3703 DEL 17 S TIEM 999 OTARIA TERCERA DE CALI INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 05 DE OCTUBRE D 1999 BAJO EL RO 356 DEL LIBRO V ME IANTE LA CUAL SE CONCEDE PODER ESPECIAL PE O AMPLIO Y SUFICIENTE AL SENOR APIO CLAUDIO GUTIERREZ BOTERO MAYOR DE EDAD VECINO DE MEDELLIN IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO 8 238 529 DE MEDELLI GERENTE EL DISTRITO DE VENTAS DE LA REGIONAL DE ANTIOQUIA DE LA SOCIEDAD CON SEDE EN MEDELLIN PARA EL EJERCICIO DE LAS SIGUIENTES FACULTADES 1) PARA QUE EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A. Y E ASUNTOS QUE GA 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 ABLICIONADO ES E VINCULADO COMO DEMANDA E DEMANDADO O TERCERO INTERVINIENTE PARAGRAFO LA FACULTAD CONCILIACION DESISTIMIENTO ALLANAMIENTO SE LIMITA HASTA LA SUMA EQUIVALENTE A CUENTA (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 CARRERA N° AC O DE CUANTIA CON
EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS AUDIENCIAS DE
CONCILIACION CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR DESISTIR COCILIAR O COMPROMETER A LA
SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS GTONES JUICIALES ADMINISTRATIVOS O RECLAMACIONES
EXTRAPROCE O QUE INTERVENGA EN ASUNTOS DEL ESTABLECIMIENTO O LAS ACCIONES
PREVISTAS EN EL PARAGRAFO D N UERA ANTOR 3) PARA SUSCRIBIR OS CONTRATOS DE
TRABAJO DA LOS 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 ASI LO CONSIDERA C SARIO ENIENDO SUMA DILIG C A ARA
QUE ECONOMICAS SA EN NINGUN CASO QUEDE SIN LA DE DA RE ESENTACIO E LA
SALVAGUARDIA DE SUS ECHOS Y OB GACIO ES LABORALES 5) PARA QUE EN DESARROLLO D LAS
AC I IDA S L ES ABLECIMIENTO DE COMERCIO EJERZA LAS S G I E T S FACU A S
ESPECIAL S A) COMPRAR Y RUTAR ODA CLAS E B N S UE LES CU A FINALIDAD SEA
NECESARIA ARA E MEJO DES ENO D LAS ACTIVIDAD S EL ES ABLECIM NTO ASTA PO LA
SUMA QU INDIQ E LOS MANUALES Y PROC IE TOS NT RNOS LA SOCIEDAD PARAGRAFO S
E IDO QUE APOD RADO EN SU CON ICION E G REN E ES A ACULTADO PARA REAL ZAR LA
E TA SIN L ITACION E C ANTIA LO ARTICULO PROPIOS LA ACTI IDA COM RCIAL DEL
ISTR D V AS) MAN AR LAS C EN AS CO IENTES CO FACUL ADES PARA GIRAR C EQU S
HAS A PO LA CUANTIA QUE DETERMINEN LOS MANUALES ROCEDI IENTOS INTE OS DE LA
SOCIEDAD C) OTORGAR C ITOS E ESARRO LO DE LAS ENTAS DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE
LA AC I IDAD COM CIAL EL DISTRI O DE VETAS E ACU DO CO LO Q E RMI LOS
MANUALES PROC M E TO I T OS D LA OCIEDA) RE I A OMBRE DE LA SOCIEDAD
CUALQUIE SUMA DE DI RO EXPIDIENDO LOS CO PROBAN S EN QUE CONST PAGO

CERTIFICA

QU POR ESC ITURA RO 2873 DEL 10 D JU O E 2001 OTARIA RCERA CAL I C ITA
EN LA CAMARA DE COMERCIO L-06 SEP EMBRE DE 2001 BAJO EL NRO 213 DEL LIBRO V
MEDIANTE LA C AL SE CONC E PODE S CIAL AMP IO Y SUF CIENT A MAR A TERESA CANO DE
GUZMAN ID NTIFICADA CO LA C ULA D C DADAN A RO 31 238 104 CAL CARLOS AR URO
ENA E O I ICADO CON LA LA I DADANIA O 19 483 439 E BOGOTA Y ANGETA
MARIA CORREA CARDONA ID NTIFICADA CO LA CE LA C UDADAN A N 66 835 555 E CALI LA
SE IMERA COMO INCIPAL Y EL SEGUNDO COMO PRIMER SUPLE Y LA TERCERA COMO SEGUNDA
SUPLENTE PARA QUE REPRESENTEN A LA SOCIEDAD TODOS LO ASU O CAMBIARIOS CON
FACULTAD ARA FIRMAR DECLARAC O ES CAMBIOS SEA PO CRE ITOS N MO EDA EXTRANJERA
POR MOVIMIENTOS DE LAS CUENTAS CORRIENTES E COMPENSACION IMPOR ACIO ES DE BIENES Y
SERVICIOS TRANSFERENCIAS Y OTROS CO CE TOS REG STRO DE PRESTAMO EN MONEDA EXTRANJERA
OTORGADOS A LA EMPRESA EN SU CONDICION DE RESI E TOS Y TODOS AQUELLOS DOCUMENTOS O
DECLARAC O ES QUE DEBAN HAC RSE ANT E BANCO D LA REPU LICA O OTRAS ENT DADES
GUBERNAMENTALES RESPECTO DE OPERACIONES EN EL MERCADO CAMBIARIO LOS APODERADOS
SUSCRIBIRAN TODOS LOS DOCUMENTOS Y REALIZARAN TODOS LOS ACTOS QUE LOBTIGUEN A
TECNOQUIMICAS S A ANTES DE LA AUTORIDAD S CAMB ARIA PUDI NDO IG ALMEN NOT FICARSE DE
TODAS LAS AC UACION S ACTOS ADMINISTRATIVOS D IG NC AS O G STIONES RELACIONADAS O
QUE SE DERIVE DE DICHA ACTIVIDAD Y EN GENERAL PARA QUE ASUMA LA PERSONERIA A NOMBRE DE
TECNOQUIMICAS S A SIEMPRE QUE LO ESTIMEN CONVENI NTE DE MANERA QUE EN NINGUN CASO
QUEDE SIN LA DEBIDA REPRESENTACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y CUMPLIM ENTO DE
O E GACIONES DE CARACTER CAMBIAR O EN LOS ASUNTOS CONC NIEN ES PARA LAS MATERIAS DE
QUE TRATA ESTE POD R LOS APODERADOS SE CENIRAN RIGUROSAMENTE A LOS TERMINOS EXPRESADOS
EN ESTE MANDATO QUE SE OTORGA POR TERMINO INDEFINIDO Y CUALQUIER NOTIFICACION O
REVOCATORIA SE HARA EXPRESAMENTE POR ESCRITURA PUBLICA

CERTIFICA

QUE POR ESCRITURA NRO 307 DEL 3 DE E ERO DE 2002 NOTARIA TERCERA DE CALI Y SCRITA
EN LA CAMARA D COMERCIO EL 13 DE FEBRERO DE 2002 BAJO EL NRO 298 DEL LIBRO V MEDIANTE
LA CUAL SE LE CONCEDE PO R ESPECIAL AMP IO Y SUFICIENTE A JORGE ROBERTO OBANDO
RODRIGUE MAYOR DE EDAD VECINO DE ESTA CIUDAD IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE
CIUDADANIA NRO 14 360 103 DE CALI PARA QUE EN NOMBRE Y REPRESENTACION DE LA SOCIEDAD
GRUPO PERSONERIA COSTENEA LO E PROMUEVA O DESISTA DE ACCIONES SA E CO BORACIONES
ENTIDADES O FUNCIONARIOS DEL ORDEN AUBIGATO O GUBERNATIVO YA SEA EN PROCESOS
ACTUACIONES O ACTOS SIMPLES DILIGENCIAS O GESTIONES EN QUE TECNOQUIMICAS S A TENGA
INTERES COMO ACTOR DEMANDANDO O MERCANO INTERVINIENTE EN RELACION CON LOS ASUNTOS DE
CARACTER LABORAL POLITICO PENAL O DE DISCIPLINA EN QUE LA EMPRESA SEA PARTE ACTIVA O
PASIVA CON CAPACIDAD PARA NOTIFICARSE Y CONTESTAR Y HACERSE PARTE DE SILOS EN NOMBRE

ccc11831955

DE TECNOQUIMICAS S A - 2 -) SUSCRIBA Y DE POR TERMINADO LOS CONTRATOS DE TRABAJO DEL PERSONAL VINCULADO A LA EMPRESA 3) CO S TUYA APO RADOS EN DESARROLLO DE ESTA REPRESENTACION LABORAL REVOQUE Y SUSTITUYA DICHOS PODERES CUANDO LO ESTIME PROCEDENTE 4) TRANSIGA CONCILIE DESISTA Y COMPROMETA A LA EMPRESA EN TODOS LOS TRAMITES ADMINISTRATIVOS Y PROCESOS JUDICIALES DE CARACTER LABORAL POCO PENAL O DE FISCALIA E LOS QUE LA EMPRESA SEA PARTE DEMANDANTE DEMANDADA O TERCERO INTERINIE PARAGRAFO LA FACULTAD PARA TRANSIGIR O CONCILIA SE L I A A LA SUMA DE QUINIENTOS (500) SALARIOS LEGALES MENSUALES 5) OTORQUE PODERES Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES JUDICIALES E CARACTER CIVIL COMERCIAL Y PENAL TENDIENTES A LA RECUPERACION E LOS CREDITOS A FAVOR DE LA SOCIEDAD BIE SEA REPRESENTADOS EN FACTURAS CHEQUES TITULOS VALORES O CUALQUIER OTRO DOCUMENTO REPRESENTATIVO DE CREDITO HAS A POR SUMA EQUIVALE A CINCUENTA (500) SALARIOS MENSUALES LEGALES ME SUALES CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S A A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACION QUE PROGRAMEN LOS JUICIOS CIVILES MUNICIPALES Y DEL CIRCUITO CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR DESISTIR CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD HASTA POR LA CUANTIA INDICADA 6 REPRESENTA A TECNOQUIMICAS S A DENTRO DE LOS TRAMITES DE CONCORDATOS PROCESOS DE RECURSOS ECONOMICA REISTO E LA LEY 550 DE 1999 Y LAS FORMAS QUE LA APLICACION O MODIFIQUEN LIQUIDACIONES OBLIGATORIAS QUE SURTAN EN ANTE LA SUPERINTENDENCIA SOCIEDADES O ANTE LAS ENTIDADES PERTINENTES CUANDO SE TRATE O RA CLASE DE ACCIONES O AN LOS JUICIOS CIVILES COEXSAS FACULTADES PARA TRANSIGIR DESISTIR CONCILIA O COMPROMETER OMBRAR APORADOS PRESENAR LOS CREDITOS APORTAR LAS PRUEBAS QUE ESTIME NECESARIAS ASISTI A LAS AUDIENCIAS REMANES AS ACORDAR FORMAS AGO REBIR Y EN GENERAL PARA JERCE O DAS AQUELLAS GENTES O S CARIAS PARA O ER RECONOC O PAGO DE LOS CREDITOS PRESENTADOS LAS FACULTADES AQUI ESTABLECIDAS ESTAN LIMITADAS PARA LOS CREDITOS HAS A POR CUANTIA Q OS (500) SALARIOS MINIMOS EGALS MENSUALES PARAGRAFO IGUALMENTE QUEDA FACILITADO PARA REPRESENTAR A TECNOQUIMICAS S A DENTRO DE LA EMPRESA SEA NOMBRADA EN JUNTA DE ACREEDORES O ORGANO QUE VALETES O SIMILARES EN LOS PROCESOS QUE TRAMITEN ANTE LA SUPERINTENDENCIA DE SOCIEDADES O ANTE LAS ENTIDADES PERTINENTES CUANDO SE RA OTRA CLASE DE DEUDORES 7) REPRESENTA A TECNOQUIMICAS S A EN LOS PROCEDIMIENTOS COLECTIVOS QUE LOS DEUDORES LA SOCIEDAD CONVOQUEN ANTE LAS ENTIDADES FACILITADAS PARA LO CON EL FIN OBTENER UN ACUERDO EN EL PAGO DE LAS ACRENCIAS CON EXPRESAS FACULTADES PARA TRANSIGIR DESISTIR CONCILIAR O COMPROMETER Y RECONOCER ACILAD QUE SE IMITAN HASTA POR LA SUMA DE CINCUENTA (500) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES 8) REVIS LOS EXEDIENTES LOS PROCESOS JUDICIALES CARACTER EJECUTIVO EN QUE LA SOCIEDAD SEA PARTE DEMANDANTE EN TODO EL TERRITORIO NACIONAL PARA LA RECUPERACION DE LOS CREDITOS 9) APRUEBE Y SUSCRIBA ACUERDOS PAGADOS DE PAGO Y CONCILIA O ES OBLIGACIONES A FAVOR DE TECNOQUIMICAS S A POR LA VENTA DE SUS PROPIEDADES HASTA POR LA SUMA (500) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES

CERTIFICA

QUE POR ESCRITURA NO. 309 DEL 31 DE ENERO DE 2002 OTORGADA A RCERA DE CALI INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 13 DE FEBRERO DE 2002 BAJO EL NO. 300 E LIBRO V MEDIANTE LA CUAL SE LE CONCEDE PODER ESPECIAL PERO AMPLIO Y SUFICIENTE A DANIEL AMEZQUITA MAYOR DE DAD VECINO DE BARRANQUILLA INTERINICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NO. 8 681 962 DE BARRANQUILLA GERENTE DEL DISTRITO DE VECINOS DE LA REGONAL E LA ZONA ATLANTICA DE LA SOCIEDAD CON SEDE EN BARRANQUILLA PARA EL EJERCICIO DE LAS SIGUIENTES FACULTADES 1) PARA QUE EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S A Y EN ASUNTOS QUE TENGA QUE VER CON EL DISTRITO DE VECINOS NOTIFIQUE Y PROMUEVA ACCIONES EN NOMBRE DE ESTA ANTE ENTIDADES PUBLICAS FUNCIONARIOS O EMLEADOS NACIONALES DEPARTAMENTALES MUNICIPALES DE ORDEN JUDICIAL ADMINISTRATIVO POLITICO ENAL O DE FISCALIA YA SEA EN PROCESOS ACTUACIONES SIMPLES ACTOS O DILIGENCIAS Y GESTIONES CON FACULTADES DE DESISTIMIENTO ALLANAMIENTO CONCILIACION EN LOS QUE EL ESTABLECIMIENTO ESTE VINCULADO COMO DEMANDANTE DEMANDADO O TERCERO INTERINIE PARAGRAFO LA FACULTAD DE CONCILIACION DESISTIMIENTO Y ALLANAMIENTO SE LIMITA HAS A LA SUMA EQUIVALE A CINCUENTA (50) SALARIOS MINIMOS EGALS MENSUALES 2) PARA QUE OTORQUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES CIVILES COMERCIALES Y PENALES TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARERAS LIMITACION CUANTIA CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS AUDIENCIAS E CONCILIACION COAUTORIZACION 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 OTORGE PODER Y CONSISTA 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 LAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS AUDIENCIAS CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS GESTIONES JUDICIALES ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRA PROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS DE ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL 4) PARA SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE TRABAJO Y 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 EN CUALQUIER CASO EN NINGUN CASO QUEDA SIN LA DEBERESE TACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS O INTERESES LABORALES 6) PARA QUE EN DESARROLLO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO EJERCER LAS SIGUIENTES FACULTADES ESPECIALES A) COMPRAR Y VENDER TODA CLASE DE BIENES MUEBLES CUYA FINALIDAD SEA EL MEJOR DESEMPEÑO DE LAS ACTIVIDADES ESTABLECIMIENTO HASA POR LA SUMA QUE INDIQUE LOS MANUALES PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD PARAGRAFO SEÑALANDO QUE EL APODERADO EN SU CONDICION DE GERENTE ESTA ACREDITADO PARA REALIZAR LA VENTA SI LIMITACION CUALQUIERA E LOS ARCHIVOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL LÍDITI E VENTAS MANEJAR LAS CUENTAS CORRIENTES COFACUAD PARA GASTAR CHEQUES HASA POR LA CUANTIA QUE DETERMINEN LOS MANUALES PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD C) OTORGAR CREDITOS EN DESARROLLO DE LAS ACTIVIDADES COMERCIALES DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL ESTABLECIMIENTO 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 EXISTENTE EN LOS COMPROBANTES NUNCA COSTE EL PAGO

CERTIFICA

QUE POR SCIRUANO 310 DEL 31 DE ENERO DE 2002 OTORGA ERICER E CAL INCA LA CAMARA COMERCIO EL 13 DE FEBRERO DE 2002 BAJO EL NUMERO 301 DE LIBRO V MEDIANTE LA CUAL SE LE COCEDER PODER ESPECIAL AMPLIO Y SUFICIENTE A CARLOS ORLANDO UTIS MAYOR DE EDAD VECINO DE BUCARAMANGA IDENTIFICADO CON LA Cedula D Ciudadania N 91-200-118 D BUCARAMANGA GERENTE EL DISTRITO DE LA REGIONAL ORIENTE DE LA SOCIEDAD CON SE EN BUCARAMANGA PARA INTERVENIR EN LOS JUICIOS Y ACIONES PARA QUE NOMBRE DE TECNQUIMICAS S.A. Y EN ASUNTOS QUE TENGA QUE VER CON EL DISTRITO DE VENECIA NOTIFIQUE Y PROMUEVA ACCIONES EN NOMBRE DE ESTA ENTIDAD ES PUBLICAS FUNCIONARIOS O EMPLEADOS NACIONALES DE ARAMETALES Y MUNICIPALIDADES DEL ORDEN JUDICIAL ADMINISTRATIVO POLICIVO PENAL O DE FISCALIA YA SEAN PROCESOS ACTUACIONES SIMILES ACTOS O DILIGENCIAS Y GESTIONES COFACUADEN DE ESTABLECIMIENTO ALLANAMIENTO Y CONCILIACION E LOS QUE EL ESTABLECIMIENTO ESTE VINCULADO COMO DEMANDA DE DEMANDADO O TERCERO INTERVENIENTE PARAGRAFO 4) LA ACTIVIDAD DE CONCILIACION DESISTIMIENTO Y ALTERNATIVAS SE LE MANDA HASTA LA SUMA EQUIVALENTE A CINCUENTA (50) SALARIOS MINIMOS DECAES ME SUALES 2) PARA QUE OTORQUE PODER Y CONSISTA 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 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 DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL 4) PARA SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE TRABAJO Y 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 EN CUALQUIER CASO EN NINGUN CASO QUEDA SIN LA DEBERESE TACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS O INTERESES LABORALES 6) PARA QUE EN DESARROLLO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO EJERCER LAS SIGUIENTES FACULTADES ESPECIALES A) COMPRAR Y VENDER TODA CLASE DE BIENES MUEBLES CUYA FINALIDAD SEA EL MEJOR DESEMPEÑO DE LAS ACTIVIDADES ESTABLECIMIENTO HASA POR LA SUMA QUE INDIQUE LOS MANUALES PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD PARAGRAFO SEÑALANDO QUE EL APODERADO EN SU CONDICION DE GERENTE ESTA ACREDITADO PARA REALIZAR LA VENTA SI LIMITACION CUALQUIERA E LOS ARCHIVOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL LÍDITI E VENTAS MANEJAR LAS CUENTAS CORRIENTES COFACUAD PARA GASTAR CHEQUES HASA POR LA CUANTIA QUE DETERMINEN LOS MANUALES PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD C) OTORGAR CREDITOS EN DESARROLLO DE LAS ACTIVIDADES COMERCIALES DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL ESTABLECIMIENTO 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 EXISTENTE EN LOS COMPROBANTES NUNCA COSTE EL PAGO

ccc11831956

145

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.

CERTIFICA

QUE POR ESCRITURA NRO. 308 DEL 31 DE ENERO DE 2002 NOTARIA TERCERA DE CALI, INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 04 DE MARZO DE 2002 BAJO EL NRO. 318 DEL LIBRO V 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 LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL PRIMERO. 4) PARA SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE TRABAJO Y DARLOS POR TERMINADO DEL PERSONAL VINCULADO O QUE SE VINCULE AL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 5) PARA CONSTITUIR APODERADO O APODERADOS EN DESARROLLO DE LA REPRESENTACION LABORAL, SI ASI LO CONSIDERA NECESARIO, TENIENDO SUMA DILIGENCIA PARA QUE TECNOQUIMICAS S.A. EN NINGUN CASO QUEDE SIN LA DEBIDA REPRESENTACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y OBLIGACIONES LABORALES. 6) PARA QUE EN DESARROLLO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO EJERZA LAS SIGUIENTES FACULTADES ESPECIALES: A) COMPRAR Y PERMUTAR TODA CLASE DE BIENES MUEBLES CUYA FINALIDAD SEA NECESARIA PARA EL MEJOR DESEMPEÑO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO, HASTA POR LA SUMA QUE INDIQUE LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. PARAGRAFO: ES ENTENDIDO QUE EL APODERADO, EN SU CONDICION DE GERENTE, ESTA FACULTADO PARA REALIZAR LA VENTA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS. B) MANEJAR LAS CUENTAS CORRIENTES CON FACULTADES PARA GIRAR CHEQUES HASTA POR LA CUANTIA QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. C) OTORGAR CREDITOS EN DESARROLLO DE LAS VENTAS DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS, DE ACUERDO CON LO QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. D) RECIBIR

A NOMBRE DE LA SOCIEDAD CUALQUIER SUMA DE DINERO, EXPIDIENDO LOS COMPROBANTES EN QUE CONSTE EL PAGO.

CERTIFICA

QUE POR ESCRITURA NRO. 4.202 DEL 31 DE MAYO DE 1995 NOTARIA DECIMA DE CALI, INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 24 DE SEPTIEMBRE DE 2003 BAJO EL NRO. 134 DEL LIBRO V SE CONFIERE PODER ESPECIAL A ANTONIO JAIRO RAMIREZ ECHAVE, ABOGADO TITULADO Y EN EJERCICIO, CON TARJETA PROFESIONAL No. 58.401 DEL MINISTERIO DE JUSTICIA, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NUMERO 16.741.040 DE CALI PARA QUE REPRESENTA A TECNOQUIMICAS S.A., EN LOS SIGUIENTES ACTOS: A) SOLICITAR Y ADELANTAR ANTE EL INSTITUTO COLOMBIANO AGROPECUARIO TODOS LOS TRAMITES ATINENTES A LA OBTENCION DE LICENCIAS DE VENTA Y LICENCIAS DE FUNCIONAMIENTO, RENOVACIONES, CERTIFICACIONES, AMPLIACIONES, INSCRIPCIONES Y MODIFICACIONES EN GENERAL; B) TODOS LOS TRAMITES ANTE EL INVIMA ATINENTES A LA OBTENCION DE REGISTRO SANITARIO, RENOVACION DEL MISMO, REFORMULACIONES, ADICIONES DE NUESTRA LINEA DE PRODUCTOS, CAMBIOS DE TITULAR Y DE FABRICANTE, CESIONES, CERTIFICACIONES DE FORMULA Y EXCLUSIVIDAD, MODIFICACIONES DE FABRICAR Y VENDER A IMPORTAR Y VENDER Y VICEVERSA, E IGUALMENTE CERTIFICACIONES SOBRE LA LINEA COMPLETA DE NUESTROS PRODUCTOS, A CUYO OBJETO LO FACULTO PARA DAR ANTE DICHAS AUTORIDADES TODOS LOS PASOS NECESARIOS, PRESENTAR SOLICITUDES, HACER DECLARACIONES, PAGAR DERECHOS, PROBAR EXPLOTACIONES, SOLICITAR TESTIMONIOS, RECIBIR DOCUMENTOS, FORMULAR APELACIONES Y RECLAMOS, DESISTIR Y PERCIBIR. ASI MISMO DICHO APODERADO ESTA AUTORIZADO PARA HACER CUANTO FUERE NECESARIO ANTE LAS AUTORIDADES ADMINISTRATIVAS PARA LOS FINES ARRIBA INDICADOS CON TODAS LAS DEMAS FACULTADES GENERALES Y ESPECIALES QUE FUEREN NECESARIAS ENCLUIDAS LAS DE SUSTITUIR Y DELEGAR EL PRESENTE PODER SI LO ESTIMARE CONVENIENTE Y EN CASO NECESARIO REVOCAR DICHAS SUSTITUCIONES. PUDIENDO ATENDER ASI MISMO LAS NOTIFICACIONES QUE DIRECTA O INDIRECTAMENTE SE GENERE DE LOS ACTOS, ACTUACIONES, DILIGENCIAS O GESTIONES QUE TENGAN RELACION DE CAUSALIDAD POR LOS SUSODICHOS TRAMITES Y 3) EN GENERAL PARA QUE ASUMA LA PERSONERIA EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A., SIEMPRE QUE LO ESTIME CONVENIENTE, DE MANERA QUE EN NINGUN CASO QUEDE SIN LA DEBIDA REPRESENTACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y OBLIGACIONES EN LOS ASUNTOS CONCERNIENTES PARA LAS MATERIAS DE QUE TRATA ESTE PODER. ANTONIO JAIRO RAMIREZ ECHAVE SE CENTRA RIGUROSAMENTE A LOS TERMINOS EXPRESADOS EN ESTE MANDATO QUE SE OTORGA POR TERMINO INDEFINIDO Y CUALQUIER MODIFICACION O REVOCATORIA SE HARA EXPRESAMENTE POR ESCRITURA PUBLICA.

CERTIFICA

QUE POR ESCRITURA NRO. 6224 DEL 15 DE DICIEMBRE DE 2004 NOTARIA TERCERA DE CALI INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 17 DE ENERO DE 2005 BAJO EL NRO. 3 DEL LIBRO V MEDIANTE LA CUAL CONCEDE PODER ESPECIAL PERO AMPLIO Y SUFICIENTE A DIEGO PEREZ MENDOZA MAYOR DE EDAD, VECINO DE BOGOTA, IDENTIFICADO CON CEDULA DE CIUDADANIA NUMERO 16.820.530 DE CALI COMO SU REPRESENTANTE, CON PODER ESPECIAL, AMPLIO Y SUFICIENTE, PARA REALIZAR TODOS LOS TRAMITES RELACIONADOS CON EL PROCEDIMIENTO DE OTORGAMIENTO DE LICENCIA DE VENTA DE LOS PRODUCTOS AGRICOLAS DE LA SOCIEDAD CON FACULTAD PARA FIRMAR TODO TIPO DE DOCUMENTOS, SOLICITUDES, REQUERIMIENTOS, MEMORIALES, RESPUESTAS, Aclaraciones BIEN SEA ANTE EL INSTITUTO COLOMBIANO AGROPECUARIO, ICA, MINISTERIO DEL MEDIO AMBIENTE, MINISTERIO DE PROTECCION SOCIAL O ANTE LAS AUTORIDADES GUBERNAMENTALES COMPETENTES EN LO RELACIONADO CON LOS TRAMITES QUE PERMITAN LA COMERCIALIZACION DE ESTE TIPO DE PRODUCTOS. LA FACULTAD TAMBIEN COMPRENDERA SEA DE NOTIFICARSE, RESPONDER, INTERPONER RECURSOS DE TODO TIPO DE ACTO ADMINISTRATIVO, EL APODERADO SUSCRIBIRA TODOS LOS DOCUMENTOS Y REALIZAR TODOS LOS ACTOS QUE OBTENGAN A LA SOCIEDAD ANTE LAS AUTORIDADES MENCIONADAS, PUDIENDO IGUALMENTE NOTIFICARSE DE TODAS LAS ACTUACIONES, ACTOS ADMINISTRATIVOS, DILIGENCIAS O GESTIONES RELACIONADAS O QUE SE DERIVEN DE DICHA ACTIVIDAD Y EN GENERAL PARA QUE ASUMA LA PERSONERIA A NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A., SIEMPRE QUE LO ESTIME CONVENIENTE, DE MANERA QUE EN NINGUN CASO QUEDE SIN LA DEBIDA REPRESENTACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y CUMPLIMIENTO DE OBLIGACIONES EN LOS ASUNTOS CONCERNIENTES PARA LAS MATERIAS DE QUE TRATA ESTE PODER. EL APODERADO SE CENTRA RIGUROSAMENTE A LOS TERMINOS EXPRESADOS EN ESTE MANDATO QUE SE OTORGA POR TERMINO INDEFINIDO Y CUALQUIER MODIFICACION O REVOCATORIA SE HARA EXPRESAMENTE POR ESCRITURA PUBLICA.

CERTIFICA

ccc11831957

CA ITAL AUTÓ ZADO \$2 200 000 000
 NUMERO DE ACCIONES 54 400 000
 VALOR OMI AL \$500
 CAPITAL SUSC ITO \$27 123 804 000
 NUMERO DE ACCIONES 54 247 608
 ALOR NOMINAL \$500
 CAPITAL PAGADO \$27 123 804 000
 Umero E ACCIONES 54 247 608
 VALOR NOMINAL \$500

CERTIFICA

QUE EL 27 DE MARZO DE 2001 BAJO EL NRO 1979 DEL LIBRO IX S SCR IO EN LA CAMARA DE COMERCIO U DOCUM O PRIVADO DE FECHA MARZO 21 DE 2001 EN LA CUAL CONSTA LA SITUACION DE CONTROL EJERCIDA POR LA SOCIEDAD TECNOQUIMICAS S A

MA RI ECNOQUIMICAS S A
 DOMICI IO SANTIAGO DE CALI
 NACIONALIDAD COLOMBIANA
 ACTIVIDAD LAS ACTIVIDADES TECNOQUIM CAS CORRESPO A LA RODUCCION Y
 COMERCIALIZACIO RO C OS IOLOGICOS QU M COS ME ICAMENTOS Y PRO UC OS
 FARMACEUTICOS PANAL S RODUCTOS VETE I AR O AGR COLAS AL ME OS COSM TICOS Y DE
 TOCADOR Y PRO UCTOS ASEO PARA EL HOGAR

SUBO I ADA ADHESIVOS I T RACIONAL S S A ADHINTER S A DOM C O PALMIRA ALLE DEL CAUCA
 NACIONALIDAD COLOMBIANA
 ACT VIDAD LAS ACTI IDAD S A H R S A SE DESARROLLAN EXCLUSIVAMENTE EN LA ZONA FRANCA DEL PACIFICO CORRESPONDEN A LA PRODUCCION Y COMERCIALIZACION EN E M RCADO
 AC ONAL NT RNAC ONAL AD S VOS MEDICI AL S ALES COMO CURAS VENDITAS
 ESPARADRAPOS PARCHES VENDAS ADHESIVOS PARA USO EN OFICINA ALES COMO CI TAS
 P GANTES PA L S A SIVOS Y CI AS AD ESI AS PARA USO INDUSTRIAL

PRESUPUESTO CO RO ECNOQ IMICAS S A I SUSCRITAS EN LA SOCIEDAD ADHESIVOS
 INTERNACIONALES S A ADHINTER S A LA CANTIDAD DE DOS MILLONES CUATROCIENTOS TREI TA
 MIL (2 430 000) ACCIO ES ORDI ARIAS DE ALOR OMINAL DE CIEN PESOS (\$100 00) SOBRE UN
 TOTAL ESTRES MILLO S (3 000 000) D ACCION O NAR AS S AS QUE REPRESENTA UNA
 PARTICIPACIO IREC A 81% SOBRE EL TOTAL DEL CAPITAL SUSCRI O AGADO E LA
 SOCIEDAD

CERTIFICA

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL
 NRO 7050 2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO TECNOQUIMICAS
 UBICADO EN C 23 7 39 DE CAL
 RENOV POR EL AÑO 2005

CERTIFICA

QUE A NOMBRE DE LA SOC EDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA E COMERCIO BAJO EL
 NRO 311234 2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO TECNOQUIMICAS
 U ICADO EN K 7-22-122 E CALI
 FECHA MATRICULA 22 DE ABRIL DE 1992
 RENOV POR EL AÑO 2005

CERTIFICA

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL
 NRO 311235 2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO TECNOQUIMICAS
 UBICADO EN C 23 4 66 DE CALI

FEC A MA CULA -22 DE ABRIL DE 1992
RENOVO POR EL AÑO 2005

CERTIFICA

QUE A OMBR DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL
NRO 606730 2 ESTABLECIMIENTO COMERCIO C OQU M CAS S A AM NDI
UBICADO N CARR ERA JAMUNDI KM 23 DE JAMU I
FECHA MATRICULA 14 DE ABRIL DE 2003
RE OVO PO L AÑO 2005

CERTIFICA

Q E A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL
NRO 606736 2 ESTABLECIMIENTO COMERCIO EC OQUIM CAS S A UMBO
UBICADO N CL 15 # 30 98 A TO ISTA CALI YUMBO K LOME RO 4 DE YUMBO
FECHA MATRICULA 14 DE ABRIL DE 2003
RENOVO POR EL AÑO 2005

CERTIFICA

QUE LA SOCIEDAD EFECTUO LA REOVACIO E SU MA CULA MRCAN I EL 31 DE MARZO DE 2005

CERTIFICA

Q E NO IGURAN OTRAS INSCRIPCIONES QUE MO QU OTAL O ARC ALME E E PRESE F
CERTIFICADO
LO ACTOS DOCUMENTOS REGISTRADOS Q DAN E RM C CO (5) S HA ES DES S DE LA
FECHA DE SU PUBLICACION EL BOL N OT CAS DE INSCRIPCIONES SIEMPRE Y CUANDO
RO DE DICHO TERMINO NO SEAN OBJE O DE R CURSOS EN LA VIA GU ER A VA
DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 D I 995 LA AUTORIZACION IMPARIDA POR LA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO LA F RMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION
TIENE PLENA VALIDE PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES
DADO EN CALI A LOS 18 DIAS DE MES DE AGOSTO DE EL AÑO 2005 HORA 12:29 57

EL SECRETARIO

[Firma manuscrita]

[Sello circular]

18 DE AGOSTO DE 2005

[Sello rectangular]

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicacion : 04056913 00000004 Folios: 42
 Fecha (MM): 2006-03-28 13:10:13
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 400 OPUSICION
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 24,373
 FECHA : MARZO 28 DE 2006

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
REYES Y REYES ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	50533820	27/03/2006	876,000.00

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

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
50005-01-04	PRESENTACION DE OBSERVACIONES	
	12 MARCAS Y LENAS COMERCIALES	246,000.00
	TOTAL :	\$ 246,000.00

SON: DOSCIENTOS CUARENTA Y SEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04056913 00000004 Folios: 42
Fecha (CND): 2006-03-28 12:10:12
Tramite : 011 PCT-PATENT 279 FASE NACI 400 OPOSICION
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 24,376
FECHA : MARZO 28 DE 2006

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
REYES Y REYES ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	50533820	27/03/2006	876,000.00

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

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
50005-01-08 PRORROGA DE TERMINOS	31 PRORROGA DE TERMINOS	69,000.00
TOTAL :		\$ 69,000.00

SON: SESENTA Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____