



No. 12-011783- -00003-0000

Fecha: 2012-10-24 11:54:03 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 4 48

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
PRESENTACIÓN DE OPOSICIÓN

1. Oposición a solicitud de:

- ☒ Patente de invención
☐ Registro de Diseño Industrial
☐ Patente de Modelo de Utilidad
☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

Número de expediente: 12 011.783

Solicitante: SANOFI AVENTIS DEUSTSCHLAND GMBH

Apoderado: MARGARITA CASTELLANOS

Título de la Nueva Creación: PROFARMACOS QUE COMPRENDEN UN CONJUGADO DE INSULINA-CONECTOR

Gaceta: 649

2. Datos del Opositor

☐ Persona Natural ☒ Persona Jurídica
PROCAPS S.A.

Nombre o denominación /Razón social completa

WALTER TANAKA TATEKAWA

Nombre del representante legal

Documento de identificación: C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☒ Otro ☐ Cuál _____

Número 890106527-5 _____

Dirección. CALLE 80 78B 201 _____ Ciudad BARRANQUILLA
Teléfono 055 3719900 Fax: _____ Correo electrónico _____

☒ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del representante o apoderado:

MORENO BOHORQUEZ ELIANA ISAURA

51.975.664

83823

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

Dirección del representante

CRA 13 119-95 OFICINA 104

Dirección electrónica
negocios@optimum-co.com

No. Fax
(571)6121979

Número telefónico
(571)2131213

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sirvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general:

4. Fundamentos de la oposición

Causal: Art14, 16, 18,20 y 30 de la decisión 486 de la CAN no cumple con los requisitos De patentabilidad.

Justificación: La presente solicitud no cumple con los requisitos de patentabilidad dado que lo revelado, ya se encontraba en el estado de la técnica o es posible derivarlo de la misma tal y como se demostrará en el capítulo "fundamento de hecho".

Prórroga:

SI

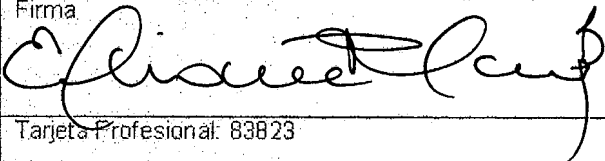
☐

NO

☐**5. Anexos**

- ☒ Comprobante de pago de la tasa.
- ☒ Poder, si fuera el caso.
- ☒ Fundamentos de la oposición. Se anexan 9 folios (obligatorios indicar cuántos).
- ☒ Anexo de fundamentos de la oposición. Se anexan 26 folios (obligatorios indicar cuántos)
- ☒ Copias para traslado.
- ☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

6. Firma

Nombre del Firmante	Firma
ELIANA ISAUARA MORENO ROHORQUEZ	
CC. 51.975.664	Tarjeta Profesional: 83823

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 12 - 106533	
				Bogotá D.C., Octubre 10 de 2012 - 14:40:38	
RECIBIDO DE : PROCAPS S.A.				NI 890.106.527	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	144688316	10/10/2012	5.040.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-04	PRESENTACION DE OBSERVACIONES A SOLICITUDES	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES		315.000.00	315.000.00
					\$315.000.00
=====					
SON: **TRESCIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***					
Responsable: _____					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 12-011783- -00003-0000 Fecha: 2012-10-24 11:54:03 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 4					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia					
Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
, Octubre 10 de 2012 - 14:40:39					

Señor Director,
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Referencia : Expediente N° 12 11783
Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada
"PROFARMACOS QUE COMPRENDEN UN
CONUGADO DE INSULINA-CONECTOR"
Solicitante : SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH.
Opositora : PROCAPS S.A.

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial
N° 649 del 31 de julio de 2012

Yo, **ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del Consejo Superior de la Judicatura, en mi condición de apoderada de la sociedad **PROCAPS S.A.** conformada bajo las leyes de la República de Colombia, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, presento oposición a la concesión del registro de la Patente de Invención titulada "**PROFARMACOS QUE COMPRENDEN UN CONUGADO DE INSULINA-CONECTOR**", cuyo titular es **SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH.**, y pido a Usted declarar fundada esta oposición y en consecuencia negar el registro de la patente solicitada.

1. INTERÉS PARA ACTUAR

Conforme a lo dispuesto en el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000 de la CAN, estando dentro del término estipulado por la ley, manifiesto el legítimo interés de nuestra representada para oponerse al registro de la patente de la referencia, atendiendo a que la solicitud pretendida no cumple con los requisitos dispuestos en la ley como se analizará más adelante y de ser concedida afectaría directamente la comercialización de algunos productos de mi representada, que contienen, en particular **INSULINAS**. Por lo tanto, solicito respetuosamente a ese Despacho se sirva tener en cuenta la presente oposición dentro del trámite administrativo que se surte en esta Superintendencia.

2. FUNDAMENTOS DE HECHOS

2.1. La solicitud objeto de la presente fue presentada el 26 de enero de 2012, reivindicando prioridad bajo la solicitud EP20090167027 del 2009-07-31; y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 649 del 31 de julio de 2012, cuya publicación internacional corresponde a la WO2011012718 del 2011-02-03.

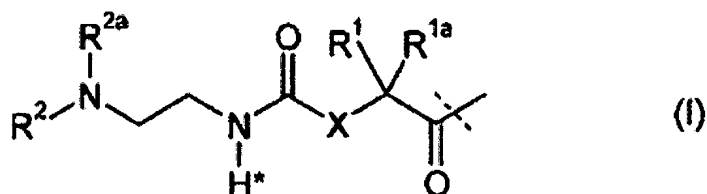
2.2. La solicitud colombiana 12 11783 objeto de la presente oposición, se refiere a un profármaco o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, que comprende un conjugado de insulina-conector D-L, en el que D representa un resto de insulina; y -

Carrera 13 N° 119-95, Of. 104 Tel. (571) 2 13 12 13 - 6 20 50 21 - Fax. (571) 6 12 19 79

E-mail: negocios@optimum-co.com - www.optimum-co.com

Bogotá Colombia

L es un resto conector que no es biológicamente activo -L1 representado por la fórmula (I).



Directamente, el documento se refiere a un profármaco que comprende un conjugado de enlazador de insulina D-L, en el que D es una fracción de la insulina y -L es una fracción de enlace no biológicamente activo L-1 representado por la fórmula (1) para uso como un medicamento, en particular para uso en un método de tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos que pueden ser tratados por la insulina, una composición farmacéutica que comprende dicho profármaco, un contenedor, una suspensión y un kit de partes que comprende la composición farmacéutica, un método de preparación de la suspensión, un proceso para la preparación de dicho profármaco y un procedimiento para preparar un profármaco inyectable.

2.3. Ahora bien, con base en el artículo 14 de la Decisión 486 de la CAN consagra lo siguiente: “Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial”. Así las cosas, las invenciones objeto de patente deben ser nuevas y tener nivel inventivo. Bien, pues antes de la

fecha de prioridad de esta solicitud se encuentran los siguientes documentos que afecta la patentabilidad de la presente solicitud:

- D1: WO 2009/010428 publicada el 22 de enero de 2009.
- D2: WO2008148839 publicada el 11 de diciembre de 2008.

2.4. Ahora bien, el documento D1, revela nuevos análogos de insulina PEGilados que exhiben resistencia a las proteasas y que pueden efectivamente, ser administrados por vía oral o pulmonar. El documento D1 de forma particular en las paginas 32 a 34 revela un análogo de insulina pegilado en el que PEG se conjuga a la insulina a través de un enlazador Q1. En una realización preferida de dicho documento D1, Q1 representa un grupo - CH₂CH₂NH-COCH₂CH₂CO, y como se puede ver en la pagina 34, insulina pegilada es utilizada para el tratamiento de diabetes.

2.5. Por su parte, el documento D2 se refiere a polímeros de exendina-4 de acción prolongada o agonistas derivados de exendina de la fórmula Pol-LE se proporcionan en el que Pol es un polímero, L es un enlazador de liberación lenta experimentando autohidrólisis y E es una exendina o agonista de la exendina. Y menciona que los derivados son, por ejemplo útiles para el tratamiento de la diabetes mellitus. De forma particular en la pagina 25 línea 30 y en la pagina 27 línea 18, el documento D2 revela la estructura general del linker o enlazador de la solicitud objeto de la presente oposición, que comprende el grupo amino adicional, y finalmente en el mismo documento D2, en enlazador se utiliza para preparar conjugados poliméricos transitorios de acción prolongada de exendinas y agonistas

de la exendina. Así las cosas, como lo evidencia dicho documento D1, la presente solicitud no comprende Altura Inventiva pues lo revelado habría sido obvio para un experto en la materia a partir de la combinación de los documentos D1 y D2.

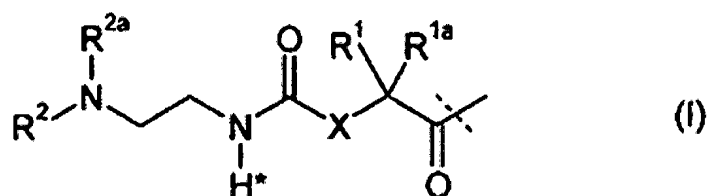
2.6. Por lo tanto, este documento objeto de oposición a la luz del documento D1 en combinación con D2 carece evidentemente de ALTURA INVENTIVA.

2.7. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana 12 11783 no puede pretender un monopolio por patente toda vez que lo que pretende no cumple con uno de los tres requisitos necesarios para su protección.

2.8. Que por consiguiente, respecto a la solicitud pretendida se tiene que:

2.8.1. **CARENCIA DE ALTURA INVENTIVA.** Según la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 18.- *“Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.”*. A la fecha de prioridad, 31 de julio de 2009, a partir del documento D1, en combinación con D2 un experto en la materia puede llegar de manera evidente a un profármaco o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, que comprende un conjugado de insulina-conector D-L, en el que D representa un resto de insulina; y -L es un resto

conector que no es biológicamente activo -L1 representado por la fórmula (I);
sobre lo cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.



2.9. Dado lo anterior, es posible deducir que la solicitud y lo reivindicado no es objeto de patentabilidad pues es contrario a lo que dicta la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- *“Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.”* La solicitud pretendida no cumple con uno de los tres requisitos de patentabilidad.

2.10. Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada ***“PROFARMACOS QUE COMPRENDEN UN CONUGADO DE INSULINA-CONECTOR”***, cuyo titular es SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH., solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 649 del 31 de julio de 2012.

3. PRUEBAS

De conformidad con lo dispuesto por las normas vigentes, solicito a usted tener como prueba en este asunto los siguientes:

- D1: WO 2009/010428 publicada el 22 de enero de 2009.
- D2: WO2008148839 publicada el 11 de diciembre de 2008.

4. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta observación en las normas legales siguientes:

- 4.1. Numeral 1 del artículo 586 del Código de Comercio.
- 4.2. Artículo 42 de la Decisión 486 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena.
- 4.3. En las demás normas concordantes.

5. ANEXOS

Para los efectos correspondientes anexo al presente escrito los siguientes documentos:

1. Poder para actuar en el presente.
2. Documento que acredita al representante legal de **PROCAPS S.A.**
3. Recibo de caja del respectivo pago de tasa.
4. Copias de los documentos:

- D1: WO 2009/010428 publicada el 22 de enero de 2009.
- D2: WO2008148839 publicada el 11 de diciembre de 2008.



Derecho de la Competencia, Propiedad
Industrial y Comercio Exterior

6. NOTIFICACIONES

Para efectos de notificaciones que por disposición del artículo 50 del Decreto 01 de 1984 debe hacer su Despacho, informo que mi representada y la suscrita recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mis oficinas situadas en la Carrera 13 N° 119-95, Of. 104 de esta ciudad de Bogotá.

Señor Superintendente,

ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

C.C. 51'975.664 de Bogotá

T.P.A. 83823 del C.S. de la J.

ANEXO 1

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
22 January 2009 (22.01.2009)

(10) International Publication Number
WO 2009/010428 A1

(51) International Patent Classification:
C07K 14/62 (2006.01) A61K 47/48 (2006.01)
A61K 38/28 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2008/058881

(22) International Filing Date: 9 July 2008 (09.07.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
07112505.8 16 July 2007 (16.07.2007) EP
PCT/EP2007/059990
20 September 2007 (20.09.2007) EP
08100819.5 23 January 2008 (23.01.2008) EP

TAGMOSE, Tina Møller [DK/DK]; Jonstrupvej 191, DK-2750 Ballerup (DK).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

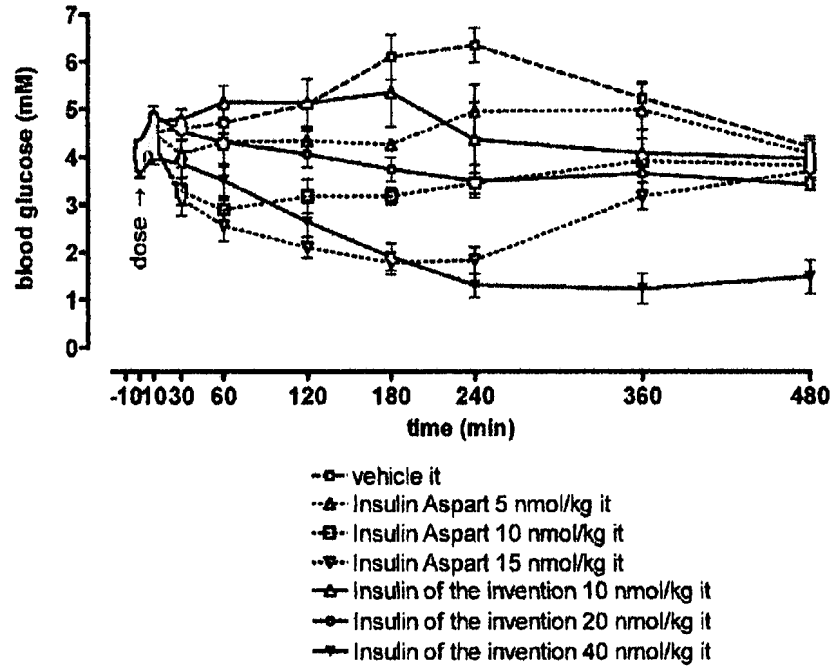
(71) Applicant (for all designated States except US): NOVO NORDISK A/S [DK/DK]; Novo Alle, DK-2880 Bagsværd (DK).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): MADSEN, Peter [DK/DK]; Ulvehjerg 7, DK-2880 Bagsværd (DK). HOEG-JENSEN, Thomas [DK/DK]; Taarbæk Parcelvej 1, DK-2930 Klampenborg (DK). KJELDSEN, Thomas Børghum [DK/DK]; Kvædevej 73, DK-2830 Virum (DK).

Published:
— with international search report
— with sequence listing part of description published separately in electronic form and available upon request from the International Bureau

(54) Title: PROTEASE STABILIZED, PEGYLATED INSULIN ANALOGUES



(57) Abstract: Novel PEGylated insulin analogues exhibiting resistance towards proteases can, effectively, be administered pulmonary or orally. The insulin analogues contain B25H and A14E or A14H. The PEGylation is at B29K.

WO 2009/010428 A1

PROTEASE STABILIZED, PEGYLATED INSULIN ANALOGUES

FIELD OF THIS INVENTION

The present invention relates to novel PEGylated insulin analogues exhibiting resistance towards proteases, a method for the preparation of such insulin analogues, insulin preparations containing the insulin analogues of the invention and a method of treating diabetes mellitus using these insulin analogues.

BACKGROUND OF THIS INVENTION

Diabetes mellitus is a metabolic disorder in which the ability to utilize glucose is partly or completely lost. About 5% of all people suffer from diabetes and the disorder approaches epidemic proportions. Since the introduction of insulin in the 1920's, continuous efforts have been made to improve the treatment of diabetes mellitus. Since people suffering from diabetes are subject to chronic treatment over several decades, there is a major need for safe, convenient and life quality improving insulin formulations.

Human insulin consists of two polypeptide chains, the so-called A and B chains which contain 21 and 30 amino acid residues, respectively, and which are interconnected by two cystine disulphide bridges.

The oral route is by far the most widely used route for drug administration and is in general very well accepted by patients, especially for chronic therapies. Administration of therapeutic peptides or proteins is however often limited to parenteral routes rather than the preferred oral administration due to several barriers such as enzymatic degradation in the gastrointestinal (GI) tract and intestinal mucosa, drug efflux pumps, insufficient and variable absorption from the intestinal mucosa, as well as first pass metabolism in the liver.

Normally, insulin formulations are administered by subcutaneous injection. However, administration by other routes, e.g., orally or pulmonary, would be advantageous due to patient compliance, safety and convenience. Some of the commercial available insulin formulations are characterized by a fast onset of action and other formulations have a relatively slow onset but show a more or less prolonged action.

Recent formulation designs for oral protein/peptide delivery include co-formulations with protease inhibitors, permeation enhancers, polymer-based delivery systems and insulin conjugates. The latter includes hexyl-insulin-monoconjugate-2 (HIM2), a human insulin analogue with a PEG 7-hexyl group attached to B29. In for example US 7,030,082; US 6,867,183 and US 6,770,625, oral HIM2 has been reported to have increased proteolytic stability and bioavailability compared to insulin. For example, WO 02/098446 relates to a substantially monodisperse mixture of conjugates, each conjugate comprising a drug coupled to an oligomer that comprises a polyalkylene glycol moiety wherein said drug is a polypeptide, for example, an insulin peptide. In example 124 of WO 02/098446, some insulin-oligomer conjugates are described wherein the insulin peptide is human insulin; human insulin is not stable against enzymes, i.e., not stable against chymotrypsin. According to claim 1, US 2006/0019874 A1 relates to a complex comprising (a) an insulin compound conjugate comprising an

insulin compound conjugated to a modifying moiety, and (b) a cation, wherein the insulin compound conjugate is complexed with the cation.

ASPECTS OF THIS INVENTION

- 5 An aspect of this invention relates to the furnishing of insulin analogues which, when administered orally, can give a satisfactory control of the blood glucose level.

Another aspect of this invention relates to the furnishing of insulin analogues which, when administered pulmonarily, can give a satisfactory control of the blood glucose level.

- 10 Another aspect of this invention relates to the furnishing of insulin analogues which, when administered pulmonarily, can give a satisfactory control of the blood glucose level with a relatively slow onset and a more or less prolonged action.

The object of this invention is to overcome or ameliorate at least one of the disadvantages of the prior art, or to provide a useful alternative.

15 DEFINITIONS

Herein, the term **insulin** covers natural occurring insulins, e.g., human insulin, as well as insulin analogues thereof.

- 20 Herein the term **amino acid residue** covers an amino acid from which a hydrogen atom has been removed from an amino group and/or a hydroxy group has been removed from a carboxy group and/or a hydrogen atom has been removed from a mercapto group. Imprecise, an amino acid residue may be designated an amino acid.

Herein, hydrophobic amino acids are to be understood as the naturally occurring amino acids tryptophan (Trp, W), phenylalanine (Phe, F), valine (Val, V), isoleucine (Ile, I), leucine (Leu, L) and tyrosine (Tyr, Y) (with the three-letter and the one-letter abbreviation in brackets).

- 25 Herein, hydrophilic amino acids are to be understood as natural amino acids that are not hydrophobic amino acids according to the definition above. In one embodiment hydrophilic acids according to the invention are selected from the group consisting of: Glutamic acid (Glu, E), aspartic acid (Asp, D), histidine (His, H), glutamine (Gln, Q), asparagine (Asn, N), serine (Ser, S), threonine (Thr, T), proline (Pro, P), glycine (Gly, G), lysine (Lys, K) and arginine (Arg, R). In a further
30 embodiment hydrophilic amino acids according to the invention are selected from the group consisting of: Glutamic acid (Glu, E), aspartic acid (Asp, D), histidine (His, H), glutamine (Gln, Q), asparagine (Asn, N), lysine (Lys, K) and arginine (Arg, R).

- 35 Herein, the term **insulin analogue** covers a polypeptide which has a molecular structure which formally can be derived from the structure of a naturally occurring insulin, e.g., human insulin, by deleting and/or substituting (replacing) one or more amino acid residue occurring in the natural insulin and/or by adding one or more amino acid residue. The added and/or substituted amino acid residues can either be codable amino acid residues or other naturally occurring amino acid residues or purely synthetic amino acid residues.

Herein the term **daughter insulin** means the insulin without an appended PEG moiety. Said daughter insulins have an improved stability against degradation from proteases.

Herein the term **parent insulin** means the insulin without an appended PEG moiety and without mutations to improve stability against degradation from proteases. Said parent insulins have optionally mutations relative to human insulin. Parent insulins are thus also insulin analogues as defined above.

Herein, the term **mutation** covers any change in amino acid sequence (substitutions and insertions with codable amino acids as well as deletions).

Herein, the term **analogues of the A chain** and **analogues of the B chains** of human insulin covers A and B chains of human insulin, respectively, having one or more substitutions, deletions and or extensions (additions) of the A and B amino acid chains, respectively, relative to the A and B chains, respectively, of human insulin.

Herein terms like **A1, A2, A3** etc. indicate the position 1, 2 and 3, respectively, in the A chain of insulin (counted from the N-terminal end). Similarly, terms like **B1, B2, B3** etc. indicates the position 1, 2 and 3, respectively, in the B chain of insulin (counted from the N-terminal end). Using the one letter codes for amino acids, terms like A21A, A21G and A21Q designates that the amino acid in the A21 position is A, G and Q, respectively. Using the three letter codes for amino acids, the corresponding expressions are AlaA21, GlyA21 and GlnA21, respectively.

Herein the terms A(0) or B(0) indicate the positions N-terminally neighbouring the A1 or B1 positions, respectively, in the A or B chains, respectively. The terms A(-1) or B(-1) indicate the positions of the first amino acids N-terminally to A(0) or B(0), respectively. Thus A(-2) and B(-2) indicate positions N-terminally to A(-1) and B(-1), respectively, A(-3) and B(-3) indicate positions N-terminally to A(-2) and B(-2), respectively, and so forth.

Herein terms like **desB29** and **desB30** indicate an insulin analogue lacking the B29 or B30 amino acid residue, respectively.

With **fast acting insulin** is meant an insulin having a faster onset of action than normal or regular human insulin.

With **long acting insulin** is meant an insulin having a longer duration of action than normal or regular human insulin.

The numbering of the positions in insulin analogues, insulins and A and B chains is done so that the parent compound is human insulin with the numbering used for it.

The term **basal insulin** as used herein means an insulin peptide which has a time-action of more than 8 hours, in particularly of at least 9 hours. Preferably, the basal insulin has a time-action of at least 10 hours. The basal insulin may thus have a time-action in the range from about 8 to 24 hours, preferably in the range from about 9 to about 15 hours.

Herein the term **linker** covers a chemical moiety which connects an -HN- group of the insulin with the -O- group of the PEG moiety. The linker does not have any influence on the desired action of the final PEGylated insulin, especially it does not have any adverse influence.

With "**PEG**" or polyethylene glycol, as used herein is meant any water soluble poly(ethylene oxide). The expression PEG will comprise the structure $-(CH_2CH_2O)_n-$ where n is an integer from 2 to

selected from Asn, Lys and Gln; Xaa_{A21} is independently selected from Asn and Gln; Xaa_{A22} is
 absent or Lys; Xaa_{B(-2)} is absent or Gly; Xaa_{B(-1)} is absent or Pro; Xaa_{B0} is absent or Pro; Xaa_{B1} is
 absent or independently selected from Phe and Glu; Xaa_{B2} is absent or Val; Xaa_{B3} is absent or
 independently selected from Asn and Gln; Xaa_{B4} is independently selected from Gln and Glu;
 5 Xaa_{B10} is independently selected from His, Asp, Pro and Glu; Xaa_{B16} is independently selected
 from Tyr, Asp, Gln, His, Arg, and Glu; Xaa_{B24} is independently selected from Phe and His; Xaa_{B25}
 is independently selected from Phe and His; Xaa_{B26} is absent or independently selected from Tyr,
 His, Thr, Gly and Asp; Xaa_{B27} is absent or independently selected from Thr, Asn, Asp, Gln, His,
 Lys, Gly, Arg, Pro, Ser and Glu; Xaa_{B28} is absent or independently selected from Pro, His, Gly and
 10 Asp; Xaa_{B29} is absent or independently selected from Lys and Gln; Xaa_{B30} is absent or Thr; Xaa_{B31}
 is absent or Leu; Xaa_{B32} is absent or Glu; the C-terminal may optionally be derivatized as an
 amide; wherein the A-chain amino acid sequence and the B-chain amino acid sequence are
 connected by disulphide bridges between the cysteines in position 7 of the A-chain and the
 cysteine in position 7 of the B-chain, and between the cysteine in position 20 of the A-chain and
 15 the cysteine in position 19 of the B-chain and wherein the cysteines in position 6 and 11 of the A-
 chain are connected by a disulphide bridge; wherein optionally the N-terminal A-chain amino acid
 sequence is connected to the C-terminal B-chain amino acid sequence by an amino acid
 sequence comprising 3-7 amino acids to form a single chain insulin molecule, wherein optionally
 the N-terminal of the B-chain is extended with 1-10 amino acids; wherein if Xaa_{A8} is Thr and
 20 Xaa_{A12} is Ser and Xaa_{A13} is Leu and Xaa_{A14} is Tyr then Xaa_{A15} is Glu or Asp; and wherein if Xaa_{B24}
 is Phe and Xaa_{B25} is Phe and Xaa_{B26} is Tyr and Xaa_{B27} is Thr and Xaa_{B28} is Pro then Xaa_{B29} Gln.

18. A PEGylated insulin analogue according to any of the preceding clauses to the extent possible
 comprising an A-chain amino acid sequence of formula 3 Gly-Ile-Val-Glu-Gln-Cys-Cys-Xaa_{A8}-Ser-
 25 Ile-Cys-Xaa_{A12}-Xaa_{A13}-Xaa_{A14}-Xaa_{A15}-Leu-Glu-Xaa_{A16}-Tyr-Cys-Xaa_{A21} (SEQ ID No:3) and a B-
 chain amino acid sequence of formula 4 Xaa_{B1}-Val-Xaa_{B3}-Xaa_{B4}-His-Leu-Cys-Gly-Ser-Xaa_{B10}-Leu-
 Val-Glu-Ala-Leu-Xaa_{B16}-Leu-Val-Cys-Gly-Glu-Arg-Gly-Xaa_{B24}-His-Xaa_{B26}-Xaa_{B27}-Xaa_{B28}-Xaa_{B29}-
 Xaa_{B30} (SEQ ID No:4) wherein Xaa_{A8} is independently selected from Thr and His; Xaa_{A12} is
 independently selected from Ser, Asp and Glu; Xaa_{A13} is independently selected from Leu, Thr,
 30 Asn, Asp, Gln, His, Lys, Gly, Arg, Pro, Ser and Glu; Xaa_{A14} is independently selected from Thr,
 Asn, Asp, Gln, His, Lys, Gly, Arg, Pro, Ser and Glu; Xaa_{A15} is independently selected from Gln,
 Asp and Glu; Xaa_{A16} is independently selected from Asn, Lys and Gln; Xaa_{A21} is independently
 selected from Asn, and Gln; Xaa_{B1} is independently selected from Phe and Glu; Xaa_{B3} is
 independently selected from Asn and Gln; Xaa_{B4} is independently selected from Gln and Glu;
 35 Xaa_{B10} is independently selected from His, Asp, Pro and Glu; Xaa_{B16} is independently selected
 from Tyr, Asp, Gln, His, Arg, and Glu; Xaa_{B24} is independently selected from Phe and His; Xaa_{B26}
 is absent or independently selected from Tyr, His, Thr, Gly and Asp; Xaa_{B27} is absent or
 independently selected from Thr, Asn, Asp, Gln, His, Lys, Gly, Arg, Pro, Ser and Glu; Xaa_{B28} is
 absent or independently selected from Pro, His, Gly and Asp; Xaa_{B29} is absent or independently

selected from Lys and Gln; Xaa_{B30} is absent or Thr; the C-terminal may optionally be derivatized as an amide; wherein the A-chain amino acid sequence and the B-chain amino acid sequence are connected by disulphide bridges between the cysteines in position 7 of the A-chain and the cysteine in position 7 of the B-chain, and between the cysteine in position 20 of the A-chain and the cysteine in position 19 of the B-chain and wherein the cysteines in position 6 and 11 of the A-chain are connected by a disulphide bridge.

19. A PEGylated insulin analogue according to the preceding clause, wherein Xaa_{A8} is independently selected from Thr and His; Xaa_{A12} is independently selected from Ser and Glu; Xaa_{A13} is independently selected from Leu, Thr, Asn, Asp, Gln, His, Lys, Gly, Arg, Pro, Ser and Glu; Xaa_{A14} is independently selected from Asp, His, and Glu; Xaa_{A15} is independently selected from Gln and Glu; Xaa_{A18} is independently selected from Asn, Lys and Gln; Xaa_{A21} is independently selected from Asn, and Gln; Xaa_{B1} is independently selected from Phe and Glu; Xaa_{B3} is independently selected from Asn and Gln; Xaa_{B4} is independently selected from Gln and Glu; Xaa_{B10} is independently selected from His, Asp, Pro and Glu; Xaa_{B16} is independently selected from Tyr, Asp, Gln, His, Arg, and Glu; Xaa_{B24} is independently selected from Phe and His; Xaa_{B26} is independently selected from Tyr, Thr, Gly and Asp; Xaa_{B27} is independently selected from Thr, Asn, Asp, Gln, His, Lys, Gly, Arg, and Glu; Xaa_{B28} is independently selected from Pro, Gly and Asp; Xaa_{B29} is independently selected from Lys and Gln; Xaa_{B30} is absent or Thr; the C-terminal may optionally be derivatized as an amide; wherein the A-chain amino acid sequence and the B-chain amino acid sequence are connected by disulphide bridges between the cysteines in position 7 of the A-chain and the cysteine in position 7 of the B-chain, and between the cysteine in position 20 of the A-chain and the cysteine in position 19 of the B-chain and wherein the cysteines in position 6 and 11 of the A-chain are connected by a disulphide bridge.
20. A PEGylated insulin analogue wherein, in the daughter insulin, the amino acid in position A14 is Glu or His (i.e., E and H, according to the one letter code), the amino acid in position B25 is His and which optionally further comprises one or more additional mutations, and wherein the PEG moiety, via a linker, is attached to the ϵ amino acid in the lysine residue in position B29.
21. A PEGylated insulin analogue according to the preceding clause wherein the daughter insulin comprises the A14E mutation.
22. A PEGylated insulin analogue according to any one of the preceding clauses to the extent possible wherein, in the daughter insulin, apart from the mutation in position B25, there is only the mutation in position A14 mentioned in the preceding clause.
23. A PEGylated insulin analogue according to clause 21 wherein the daughter insulin comprises the A14H mutation.

24. A PEGylated insulin analogue according to any one of the preceding clauses to the extent possible wherein the daughter insulin analogue comprises the desB30 mutation.
- 5 25. A PEGylated insulin analogue according to any of the preceding clauses to the extent possible wherein the one or more additional mutations within the daughter insulin is selected from a group consisting of: A(-1)P, A(0)P, A8H, A21G, B(-1)P, B(0)P, B1E, B1Q, B16E, B26D, B27E, B28D, desB30, B31L, B32E.
- 10 26. A PEGylated insulin analogue according to the preceding clause, wherein the daughter insulin, apart from the mutations in positions A14 and B25, has only one of the mutations mentioned in the previous clauses.
- 15 27. A PEGylated insulin analogue according to any one of the preceding clauses but the last one (i.e. except clause 27) to the extent possible, wherein the daughter insulin, apart from the mutations in positions A14 and B25, has exactly two of the mutations mentioned in the preceding clause but one (i.e., mentioned in clause 25).
- 20 28. A PEGylated insulin analogue according to any one of the preceding clauses but the last two (i.e. except clauses 26 and 27) to the extent possible, wherein the daughter insulin, apart from the mutations in positions A14 and B25, has exactly three of the mutations mentioned in the preceding clause but two (i.e., mentioned in clause 25).
- 25 29. A PEGylated insulin analogue according to any one of the preceding clauses but the last two (i.e. except clauses 27 and 28) to the extent possible wherein, apart from the mutations in positions A14 and B25, the only additional mutation is desB30.
- 30 30. A PEGylated insulin analogue, according to any one of the preceding clauses, comprising the moiety $-(OCH_2CH_2)_n-$, wherein n is in integer in the range from 2 to about 1000, preferably from 2 to about 500, preferably from 2 to about 250, preferably from 2 to about 125, preferably from 2 to about 50, preferably from 2 to about 25, and preferably from 2 to about 12.
- 35 31. A PEGylated insulin analogue, according to any one of the preceding, possible clauses, wherein the polyethylene glycol moiety has a nominal molecular weight in the range from about 200 to about 40,000, preferably from about 200 to about 30,000, preferably from about 200 to about 20,000, preferably from about 200 to about 10,000, preferably from about 200 to about 5,000, preferably from about 200 to about 2,000, preferably from about 200 to about 1,000, and preferably from about 200 to about 750.

32. A PEGylated insulin analogue, according to any one of the preceding, possible clauses, wherein the polyethylene glycol moiety is monodisperse.
- 5 33. A PEGylated insulin analogue, according to the preceding clause, wherein the polyethylene glycol moiety has the general formula $-(CH_2CH_2O)_n-$, wherein n is an integer which is at least about 6, preferably at least about 10, and not more than about 110, preferably not more than about 75, and even more preferred n is in the range from about 6 to about 30, preferably in the range from about 10 to about 48.
- 10 34. A PEGylated insulin analogue, according to any one of the preceding possible clauses, wherein the polyethylene glycol moiety is polydisperse.
35. A PEGylated insulin analogue, according to any one of the preceding, possible clauses, wherein the polyethylene glycol moiety is linear, branched, forked or dumbbell shaped.
- 15 36. A PEGylated insulin analogue, according to any one of the preceding, possible clauses, comprising a group of the general formula $-Q^1-(OCH_2CH_2)_n-R^1$, wherein Q^1 is a linker connecting the polyethylene glycol moiety to an ϵ -NH-group of an amino acid in the daughter insulin, preferably via an amide or a carbamate bond, n is an integer in the range from 2 to about 1000, and R^1 is alkoxy or hydroxyl,
- 20 preferably methoxy.
37. A PEGylated insulin analogue, according to the preceding clause, wherein n is an integer in the range from 2 to about 500, preferably from 2 to about 500, preferably from 2 to about 250, preferably from 2 to about 125, preferably from 2 to about 50, and preferably from 2 to about 25.
- 25 38. A PEGylated insulin analogue, according to any one of the preceding, possible clauses, wherein Q^1 is -alkylene-CO-, which is connected to the -NH- residue of the insulin via the carbonyl group.
39. A PEGylated insulin analogue, according to the preceding clause, wherein Q^1 is ethylene carbonyl
- 30 $-(CH_2)_2-CO-$, which is connected to the -NH- residue via the carbonyl group.
40. A PEGylated insulin analogue, according to any one of the preceding, possible clauses except the two last, wherein Q^1 is -alkylene-NHCO-alkylene-CO-, which is connected to the -NH- residue of the insulin via the carbonyl group.
- 35 41. A PEGylated insulin analogue, according to any one of the preceding, possible clauses except the three last, wherein Q^1 is -CO-alkylene-CO-.

42. A PEGylated insulin analogue, according to any one of the preceding, possible clauses except the four last, wherein Q¹ is -CO-.
43. A PEGylated insulin analogue, according to any one of the preceding, possible clauses except the five last, wherein Q¹ is (-alkylene-NHCO-alkylene-O-alkylene-)_pCH_q-NHCO-alkylene-(OCH₂CH₂)_r-NHCO-alkylene-CO-, wherein p is 1, 2 or 3, q is 0, 1 or 2, p + q is 3, and r is an integer in the range from 1 to about 12, which is connected to the -NH- residue of the insulin via the carbonyl group.
44. A PEGylated insulin analogue, according to any one of the preceding, possible clauses, wherein Q¹ is -CH₂CO-, -CH₂CH₂CO-, -CH₂CH₂CH₂CO-, -CH₂CH(CH₃)CO-, -CH₂CH₂CH₂CH₂CO-, -CH₂CH₂CH(CH₃)CO-, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CO-, -CH₂CH₂NH-COCH₂CH₂CO-, -CH₂CH₂NH-COCH₂CH₂CH₂CO-, -CH₂CH₂CH₂NH-COCH₂CH₂CO-, -CH₂CH₂CH₂NH-COCH₂CH₂CH₂CO-, -COCH₂CH₂CO-, -COCH₂CH₂CH₂CO-, -CO-, (-CH₂CH₂NHCOCH₂CH₂OCH₂)₃CNH-COCH₂CH₂(OCH₂CH₂)₄NHCOCH₂CH₂CO- or (-CH₂CH₂NHCOCH₂CH₂OCH₂)₃CNH-COCH₂CH₂(OCH₂CH₂)₄NHCOCH₂CH₂CH₂CO-.
45. A PEGylated insulin analogue, according to any one of the preceding, possible clauses, wherein R¹ is alkoxy.
46. A PEGylated insulin analogue, according to the preceding clause, wherein R¹ is methoxy.
47. A compound according to any one of the preceding product clauses, which is any one of the compounds mentioned specifically in the above specification such as in the specific examples, especially any one of the examples 1 *et seq.* below
48. The use of a compound according to any one of the preceding product clauses for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of diabetes.
49. The use of a compound according to any one of the preceding product clauses for the preparation of a pharmaceutical composition which can be administered pulmonary for the treatment of diabetes.
50. The use of a compound according to any one of the preceding product clauses for the preparation of a pharmaceutical composition which can be administered pulmonary for the treatment of diabetes and which gives a long acting effect.
51. The use of a compound according to any one of the preceding product clauses for the preparation of a powder pharmaceutical composition which can be administered pulmonary for the treatment of diabetes.

52. The use of a compound according to any one of the preceding product clauses for the preparation of a liquid pharmaceutical composition which can be administered pulmonary for the treatment of diabetes.
- 5
53. The use of a compound according to any one of the preceding product clauses for the preparation of a pharmaceutical composition which can be administered orally for the treatment of diabetes.
54. A method of treatment of diabetes, the method comprising administering to a subject in need thereof a therapeutically effective amount of a compound according to any one of the preceding product clauses.
- 10
55. A composition containing human insulin as well as a PEGylated insulin analogue according to any one of the preceding clauses.
- 15
56. A composition containing insulin aspart as well as a PEGylated insulin analogue according to any one of the preceding clauses.
57. A composition containing insulin Lispro as well as a PEGylated insulin analogue according to any one of the preceding clauses.
- 20
58. A composition containing insulin Glulisine as well as a PEGylated insulin analogue according to any one of the preceding clauses.
- 25
59. A pharmaceutical composition comprising a biologically active amount of the insulin analogue according to any one of the above clauses relating to insulin analogs and a pharmaceutically acceptable carrier.
- 30
60. A method for the treatment, prevention or alleviation of hyperglycemia, type 2 diabetes, impaired glucose tolerance, type 1 diabetes, obesity, syndrome X or dyslipidemia in a subject comprising administering to a subject an insulin analogue according to any one of the above clauses relating to insulin analogs or a pharmaceutical composition according to any one of the above clauses.
- 35
61. Use of a therapeutically effective amount of an insulin analogue according to any one of the above clauses relating to insulin analogs for the preparation of a pharmaceutical formulation for the treatment or prevention of hyperglycemia, type 2 diabetes, impaired glucose tolerance, type 1 diabetes, obesity, syndrome X or dyslipidemia.

62. A method of treatment of diabetes, the method comprising administering to a subject in need thereof a therapeutically effective amount of a PEGylated insulin according to any one of the preceding product clauses.

5

Combining one or more of the clauses described herein, optionally also with one or more of the claims below, results in further clauses and the present invention relates to all possible combinations of said clauses and claims.

10

All references, including publications, patent applications, and patents, cited herein are hereby incorporated by reference in their entirety and to the same extent as if each reference were individually and specifically indicated to be incorporated by reference and were set forth in its entirety herein (to the maximum extent permitted by law).

15

All headings and sub-headings are used herein for convenience only and should not be construed as limiting the invention in any way.

The use of any and all examples, or exemplary language (e.g., "such as") provided herein, is intended merely to better illuminate the invention and does not pose a limitation on the scope of the invention unless otherwise claimed. No language in the specification should be construed as indicating any non-claimed element as essential to the practice of the invention.

20

The citation and incorporation of patent documents herein is done for convenience only and does not reflect any view of the validity, patentability, and/or enforceability of such patent documents. The mentioning herein of references is no admission that they constitute prior art.

Herein, the word "comprise" is to be interpreted broadly meaning "include", "contain" or "comprehend" (EPO guidelines C 4.13).

25

This invention includes all modifications and equivalents of the subject matter recited in the claims appended hereto as permitted by applicable law.

30

In the following list, selected PEGylation reagents are listed as activated *N*-hydroxysuccinimide esters (OSu). Obviously, other active esters may be employed, such as 4-nitrophenoxy and many other active esters known to those skilled in the art. The PEG (or mPEG) moiety, CH₃O-(CH₂CH₂O)_n-, can be of any size up to Mw 40.000 Da, e.g., 750 Da, 2000 Da, 5000 Da, 20.000 Da and 40.000 Da. The mPEG moiety can be polydisperse but also monodisperse consisting of mPEG's with well defined chain lengths (and, thus, molecular weights) of, e.g., 12 or 24 repeating ethylene glycol units – denoted mdPEG_x for m: methyl/methoxy end-capped, d: discrete and x for the number of repeating ethylene glucol residues, e.g., 12 or 24. The PEG moiety can be either straight chain or branched. The structure/sequence of the PEG-residue on the extended insulin can formally be obtained by replacing the leaving group (e.g., "-OSu") from the various PEGylation reagents with "NH-insulin", where the insulin is PEGylated either in an epsilon position in a lysine residue or in the alpha-amino position in the A- or B-chain (or both), e.g.,:

35

- mPEG-COCH₂CH₂CO-OSu,
 mPEG-COCH₂CH₂CH₂CO-OSu,
 mPEG-CH₂CO-OSu,
 mPEG-CH₂CH₂CO-OSu,
 5 mPEG-CH₂CH₂CH₂CO-OSu,
 mPEG-CH₂CH₂CH₂CH₂CO-OSu,
 mPEG-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CO-OSu,
 mPEG-CH₂CH(CH₃)CO-OSu,
 mPEG-CH₂CH₂CH(CH₃)CO-OSu,
 10 mPEG-CH₂CH₂NH-COCH₂CH₂CO-OSu,
 mPEG-CH₂CH₂CH₂NH-COCH₂CH₂CH₂CO-OSu,
 mPEG-CH₂CH₂CH₂NH-COCH₂CH₂CO-OSu,
 mPEG-CH₂CH₂NH-COCH₂CH₂CH₂CO-OSu,
 mPEG-CO-(4-nitrophenoxy),
 15 (mdPEG₁₂-CH₂CH₂NHCOCH₂CH₂OCH₂)₃CNHCOCH₂CH₂(OCH₂CH₂)₄NHCOCH₂CH₂CO-OSu (or, in
 short: (mdPEG₁₂)₃-dPEG₄-OSu),
 (mdPEG₁₂-CH₂CH₂NHCOCH₂CH₂OCH₂)₃CNHCOCH₂CH₂(OCH₂CH₂)₄NHCOCH₂CH₂CH₂CO-OSu (or,
 in short: (mdPEG₁₂)₃-dPEG₄-OSu),
 20 mdPEG_x-COCH₂CH₂CO-OSu,
 mdPEG_x-COCH₂CH₂CH₂CO-OSu,
 mdPEG_x-CH₂CO-OSu,
 mdPEG_x-CH₂CH₂CO-OSu,
 mdPEG_x-CH₂CH₂CH₂CO-OSu,
 25 mdPEG_x-CH₂CH₂CH₂CH₂CO-OSu,
 mdPEG_x-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CO-OSu,
 mdPEG_x-CH₂CH(CH₃)CO-OSu,
 mdPEG_x-CH₂CH₂CH(CH₃)CO-OSu,
 mdPEG_x-CH₂CH₂NH-COCH₂CH₂CO-OSu,
 30 mdPEG_x-CH₂CH₂CH₂NH-COCH₂CH₂CH₂CO-OSu,
 mdPEG_x-CH₂CH₂CH₂NH-COCH₂CH₂CO-OSu,
 mdPEG_x-CH₂CH₂NH-COCH₂CH₂CH₂CO-OSu or
 mdPEG_x-CO-(4-nitrophenoxy),
 35 wherein x is an integer in the range from about 6 to about 48, e.g., 12 or 24.

In addition, larger PEGylation reagents can be prepared by assembling two or more smaller PEG reagents. For example, end-capped PEG reagents as *N*-hydroxysuccinimide esters like any of the ones above can be coupled to (optionally protected) PEG moieties that are functionalised by amino-

groups in one end and carboxylic acid (esters) in the other end. After deprotection of the carboxylic acid (if necessary), the carboxylic acid is activated eg. as the *N*-hydroxysuccinimide ester to furnish a longer PEGylation reagent. If desired, the obtained PEGylation reagent can be further extended by repeating the cycle one or more times. This principle and methodology is illustrated below.

5

This methodology enables construction of larger monodisperse (and polydisperse) PEGylation reagents of tailored sizes.

Examples of PEG residues of the invention includes:

10

mPEG750 (where "750" indicates the average molecular weight in Da),

mPEG2000,

mPEG5000,

mPEG10000,

15

mPEG20000,

mPEG30000,

mPEG40000,

mdPEG₁₂, (wherein "12" in subscript indicates the number of PEG monomers – as defined herein and e.g. by Quanta BioDesign Ltd.)

20

mdPEG₂₄,

mdPEG_{3x12} (wherein "3x12" in subscript indicates that PEG is branched and composed of 3 arms each composed of 12 PEG monomers – as defined herein (mdPEG₁₂)₃-dPEG₄-OSu), and, e.g., by Quanta BioDesign Ltd.),

mdPEG_{4x4} (wherein "4x4" in subscript indicates that PEG is branched and composed of 4 arms each composed of 4 PEG monomers – as defined herein (below in "preferred

25

insulins") and, e.g., by IRIS Biotech GMBH),

mdPEG₁₂-dPEG₁₂ (wherein mdPEG₁₂-dPEG₁₂ indicates that the PEG residue is assembled from a mdPEG₁₂ residue and a amino-dPEG₁₂-acid residue as indicated above and illustrated below),

30

mdPEG₁₂-dPEG₂₄,

mdPEG₂₄-dPEG₁₂,

mdPEG₂₄-dPEG₂₄,

mdPEG₂₄-dPEG₂₄-dPEG₂₄,

mdPEG_{3x12}-dPEG₁₂,

35

mdPEG_{3x12}-dPEG₂₄-dPEG₂₄,

mdPEG_{4x4}-dPEG₁₂ or

mdPEG_{4x4}-dPEG₂₄.

The PEGylated insulins of this invention have in the following all been named as if the linker connecting the PEG moiety to the insulin in all cases is a (3-)propionyl linker. It is evident from the foregoing that many types of linkers are commercially available and since it is not the exact structure/-composition of the linker that governs the beneficial effects of placing the PEG moiety at residues outside the sequence of regular insulin, it is to be understood that all types of linkers (cf. above) are within the scope of this invention.

Parent protease stabilised insulins of the invention comprise the following A14E, B25H human insulin; A14E, B25H, desB30 human insulin; A14H, B25H, human insulin and A14H, B25H, desB30 human insulin.

EXAMPLES

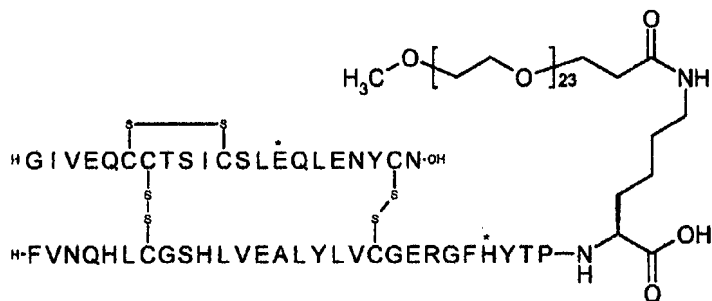
The following examples are offered by way of illustration, not by limitation.

General Procedure (A) for preparation of PEGylated, protease stabilised insulins of this invention

The general procedure (A) is illustrated in the first example.

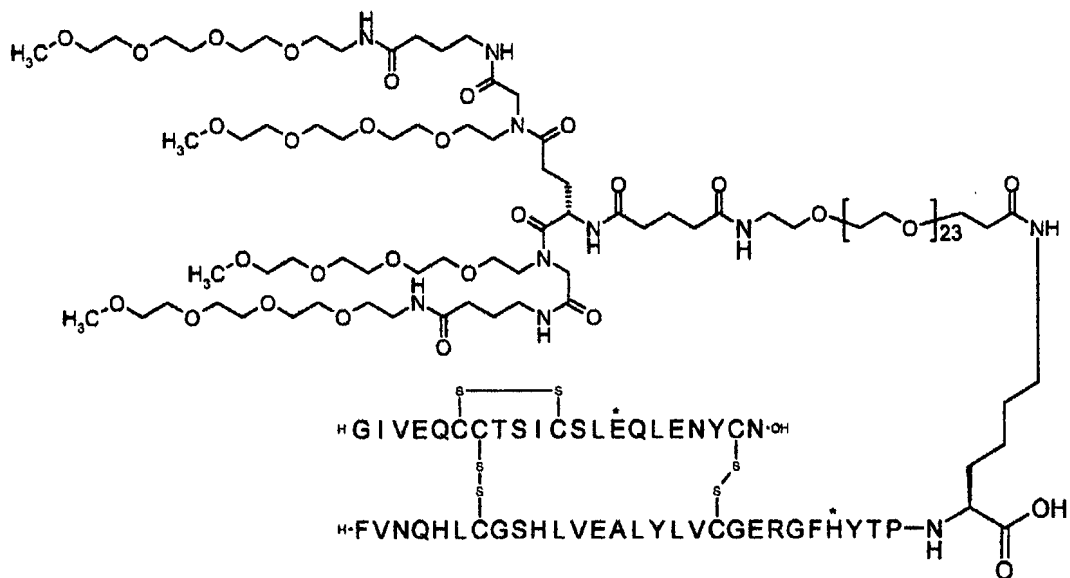
Example 1, General procedure (A):

A14E, B25H, B29K(N⁶-3-mdPEG₂₄-Propionyl), desB30 human Insulin



A14E, B25H desB30 human insulin (1.5 g) was dissolved in 0.1 M Na₂CO₃ (34 ml) and pH was adjusted to 10 with 1N NaOH. mdPEG₂₄-SPA (0.45 g, Quanta BioDesign Ltd.) dissolved in MeCN (16.8 ml) was added and the mixture was slowly stirred for 1 hour. Water (25 ml) was added, pH was adjusted to 5.5 with 1N HCl and the mixture was lyophilised. The title compound was obtained by preparative HPLC purification. Column: C18, 3 cm. A-Buffer: 0.1%TFA in MilliQ Water; B-buffer: 0.1% TFA in acetonitrile. Gradient 10-55% B over 45 min. Yield: 650 mg. MALDI-MS (matrix: HCCA); m/z: 6762, calcd: 6762.

This compound has substantial protracted pulmonary efficacy.



SEQUENCE LISTINGS

SEQ ID NO: 5 is the A chain dealt with in examples 1-4 & 12-19. SEQ ID NO: 6 is the B1-B28 chain dealt with in examples 1-5 & 12-19. SEQ ID NO: 7 is the A chain dealt with in example 5.

What is claimed is:

1. A PEGylated insulin analogue wherein, in the daughter insulin, at least two hydrophobic amino acids have been substituted with hydrophilic amino acids relative to the parent insulin, wherein the substitutions are within or in close proximity to two or more protease cleavage sites of the parent insulin and wherein such daughter insulin optionally further comprises one or more additional mutations, and wherein the PEG moiety, via a linker, is attached to the ϵ amino group of the lysine residue in position B29 in said daughter insulin.
2. A PEGylated insulin analogue wherein, in the daughter insulin, the amino acid in position A14 is Glu or His (i.e., E and H, according to the one letter code), the amino acid in position B25 is His and which optionally further comprises one or more additional mutations, and wherein the PEG moiety, via a linker, is attached to the ϵ amino acid in the lysine residue in position B29.
3. A PEGylated insulin analogue according to claim 1 or 2 wherein the daughter insulin comprises the A14E mutation.
4. A PEGylated insulin analogue according to any of the preceding claims wherein the daughter insulin analogue comprises the desB30 mutation.
5. A PEGylated insulin analogue, according to any one of the preceding claims, comprising the moiety $-(OCH_2CH_2)_n-$, wherein n is in integer in the range from 2 to about 1000, preferably from 2 to about 500, preferably from 2 to about 250, preferably from 2 to about 125, preferably from 2 to about 50, preferably from 2 to about 25, and preferably from 2 to about 12.
6. A PEGylated insulin analogue, according to any one of the preceding, possible claims, wherein the polyethylene glycol moiety has a nominal molecular weight in the range from about 200 to about 40,000, preferably from about 200 to about 30,000, preferably from about 200 to about 20,000, preferably from about 200 to about 10,000, preferably from about 200 to about 5,000, preferably from about 200 to about 2,000, preferably from about 200 to about 1,000, and preferably from about 200 to about 750.
7. A PEGylated insulin analogue, according to any one of the preceding, possible claims, wherein the polyethylene glycol moiety is monodisperse.
8. A PEGylated insulin analogue, according to any one of the preceding, possible claims, which is A14E, B25H, B29K(N ^{ϵ} -3-mdPEG₂₄-propionyl), desB30 human insulin; A14E, B25H, B29K(N ^{ϵ} -3-mPEG2.000-propionyl), desB30 human insulin; A14E, B25H, B29K(N ^{ϵ} -3-{mPEG750}-propionyl-carbamoyl), desB30 human insulin; A14E, B25H, B29K(N ^{ϵ} -3-{2-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]-

ethoxy}propionyl), desB30 human insulin; B25H, B29K(N^ε-3-(mdPEG₁₂)-propionyl) human insulin; A14E, B25H, B29K(N^ε-mdPEG₁₂-dPEG₂₄-propionyl), desB30 human insulin; A14E, B25H, B29K-(N^ε-(mdPEG₂₄-yl-dPEG₂₄-yl), desB30 human insulin; A14E, B25H, B29K(N^ε-(mdPEG₁₂)₃-dPEG₄-yl), desB30 human insulin; A14E, B25H, B29K(N^ε-(mdPEG₁₂)₃-dPEG₄-yl-dPEG₁₂-yl), desB30 human insulin; A14E, B25H, B29K(N^ε-(mdPEG₁₂)₃-dPEG₄-yl-dPEG₂₄-yl), desB30 human insulin; A14E, B25H, B29K(N^ε-3-mdPEG_{4x4}-propionyl), desB30 human insulin; A14E, B25H, B29K(N^ε-3-mdPEG_{4x4}-dPEG₁₂-propionyl), desB30 human insulin or A14E, B25H, B29K(N^ε-3-mdPEG_{4x4}-dPEG₂₄-propionyl), desB30 human insulin.

9. A PEGylated insulin according to any one of the preceding claims for use as a medicament or for use in a pharmaceutical preparation.
10. A PEGylated insulin according to any one of the preceding product claims for treating diabetes or the use of a PEGylated insulin according to any one of the preceding product claims for the preparation of a medicament for the treatment of diabetes.
11. The use of a compound according to any one of the preceding product claims for the preparation of a pharmaceutical composition which can be administered pulmonary for the treatment of diabetes and which gives a long acting effect.
12. The use of a compound according to any one of the preceding product claims for the preparation of a pharmaceutical composition which can be administered orally for the treatment of diabetes.
13. A method for the treatment, prevention or alleviation of hyperglycemia, type 2 diabetes, impaired glucose tolerance, type 1 diabetes, obesity, syndrome X or dyslipidemia in a subject comprising administering to a subject an insulin analogue according to any one of the above claims relating to insulin analogs or a pharmaceutical composition according to any one of the above claims.
14. Use of a therapeutically effective amount of an insulin analogue according to any one of the above claims relating to insulin analogs for the preparation of a pharmaceutical formulation for the treatment or prevention of hyperglycemia, type 2 diabetes, impaired glucose tolerance, type 1 diabetes, obesity, syndrome X or dyslipidemia.

Novo Nordisk A/S

ANEXO 2

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
11 December 2008 (11.12.2008)

(10) International Publication Number
WO 2008/148839 A2

- (51) International Patent Classification:
A61K 47/48 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
C07K 14/605 (2006.01) A61P 5/50 (2006.01)
A61K 38/26 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/EP2008/056981
- (22) International Filing Date: 5 June 2008 (05.06.2008)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
07109895.8 8 June 2007 (08.06.2007) EP
- (71) Applicant (for all designated States except US): AS-
CENDIS PHARMA AS [DK/DK]; Tuborg Boulevard 12,
DK-2900 Hellerup (DK).
- (72) Inventor; and
- (75) Inventor/Applicant (for US only): RAU, Harald
[DK/DK]; Ascendis Pharma AS, Tuborg Boulevard 12,
DK-2900 Hellerup (DK).
- (74) Agent: MARKVARDSEN, Peter; ZBM Patents, S. L., C.
Balmes, 114, 4°, E-08008 Barcelona (ES).

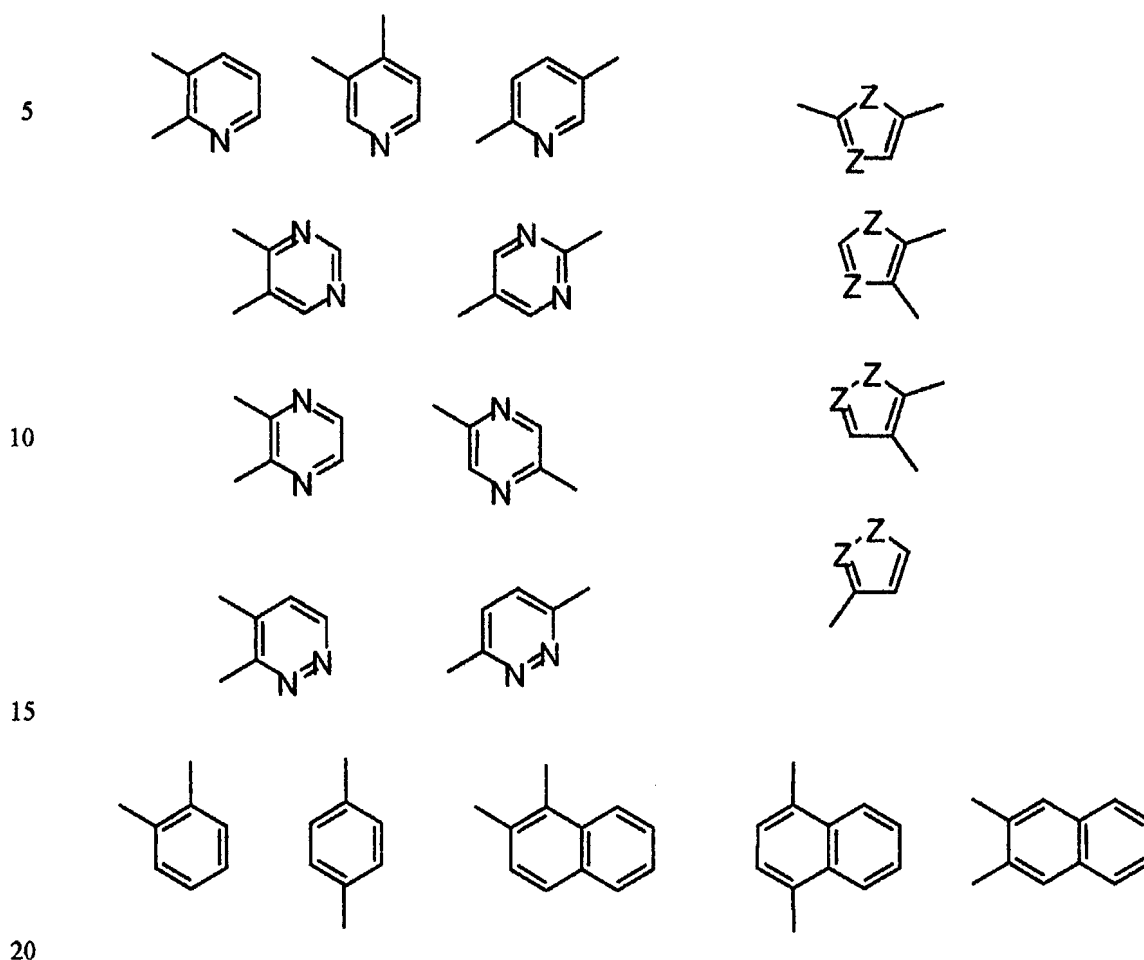
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE,
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN,
MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,
PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV,
SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN,
ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL,
NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

- Declarations under Rule 4.17:
- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a
patent (Rule 4.17(ii))
 - as to the applicant's entitlement to claim the priority of the
earlier application (Rule 4.17(iii))
- Published:
- without international search report and to be republished
upon receipt of that report

(54) Title: LONG-ACTING TRANSIENT POLYMER CONJUGATES OF EXENDIN

(57) Abstract: Long-acting polymer exendin-4 or exendin agonist derivatives of the formula Pol-L-E are provided wherein Pol is a polymer, L is a releasing linker undergoing slow autohydrolysis and E is an exendin or exendin agonist. These exendin or exendin agonists are slowly released from Pol-L upon administration to a living organism. The derivatives are useful e.g. for the treatment of diabetes mellitus.

WO 2008/148839 A2



wherein Z in the structures of Ar is O, N, or S, independent from each other.

Preferred moieties for Ar are mono- and dicyclic aromatic hydrocarbons or aromatic heterocycles. Especially preferred moieties are monocyclic five- or six-membered aromatic hydrocarbons or aromatic heterocycles.

Most preferably Ar is a phenyl group.

E is an exendin or exendin agonist. Examples of exendin agonists as used herein are
30 exendin-3 or exendin-4 agonists including but not limited to:

(i) exendin-4 analogues and amidated exendin-4 analogues, in which sequences one or more amino acid residues have been replaced by different amino acid residues including N-terminal modifications,

5 (ii) truncated exendin-4 and truncated forms that are amidated,

(iii) truncated exendin-4 and truncated forms that are amidated, in which sequences one or more amino acid residues have been replaced by different amino acid residues,

10

(iv) GLP-1 and amidated GLP-1,

(v) GLP-1-analogues and amidated GLP-1 analogues, in which sequences one or more amino acid residues have been replaced by different amino acid residues including N-terminal modifications,

15

(vi) truncated GLP-1 and truncated forms that are amidated,

(vii) truncated GLP-1 and truncated forms that are amidated, in which sequences one or more amino acid residues have been replaced by different amino acid residues,

20

(viii) the already known substances AVE-0010(ZP-10) (Sanofi-Aventis Zealand Pharma), BAY-73-7977 (Bayer), TH-0318, BIM-51077 (Ipsen, Tejin, Roche), NN-2211 (Novo Nordisk), LY315902.

25

Structure imide – A suitable example of imide linker is:

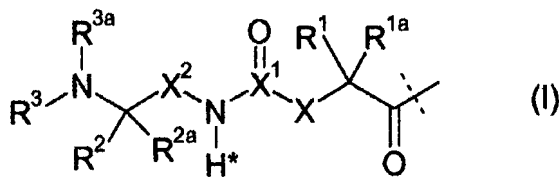
30 A prodrug or a pharmaceutically acceptable salt thereof comprising a drug linker conjugate D-L, wherein

-D is a nitrogen containing biologically active moiety; and

35

-L is a

non-biologically active linker moiety $-L^1$ represented by formula (I),



wherein the dashed line indicates the attachment to the nitrogen of the biologically active moiety by forming an amide bond;

X is $C(R^4R^{4a})$; $N(R^4)$; O; $C(R^4R^{4a})-C(R^5R^{5a})$; $C(R^5R^{5a})-C(R^4R^{4a})$; $C(R^4R^{4a})-N(R^6)$; $N(R^6)-C(R^4R^{4a})$; $C(R^4R^{4a})-O$; or $O-C(R^4R^{4a})$;

X^1 is C; or S(O);

X^2 is $C(R^7, R^{7a})$; or $C(R^7, R^{7a})-C(R^8, R^{8a})$;

$R^1, R^{1a}, R^2, R^{2a}, R^3, R^{3a}, R^4, R^{4a}, R^5, R^{5a}, R^6, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}$ are independently selected from the group consisting of H; and C_{1-4} alkyl; or

Optionally, one or more of the pairs R^{1a}/R^{4a} , R^{1a}/R^{5a} , R^{4a}/R^{5a} , R^{4a}/R^{5a} , R^{7a}/R^{8a} form a chemical bond;

Optionally, one or more of the pairs R^1/R^{1a} , R^2/R^{2a} , R^4/R^{4a} , R^5/R^{5a} , R^7/R^{7a} , R^8/R^{8a} are joined together with the atom to which they are attached to form a C_{3-7} cycloalkyl; or 4 to 7 membered heterocyclyl;

Optionally, one or more of the pairs R^1/R^4 , R^1/R^5 , R^1/R^6 , R^4/R^5 , R^7/R^8 , R^2/R^3 are joined together with the atoms to which they are attached to form a ring A;

5 Optionally, R^3/R^{3a} are joined together with the nitrogen atom to which they are attached to form a 4 to 7 membered heterocycle;

10 A is selected from the group consisting of phenyl; naphthyl; indenyl; indanyl; tetralinyl; C_{3-10} cycloalkyl; 4 to 7 membered heterocyclyl; and 9 to 11 membered heterobicyclyl; and

15 wherein L^1 is substituted with one to four groups L^2-Z and optionally further substituted, provided that the hydrogen marked with the asterisk in formula (I) is not replaced by a substituent; wherein

L^2 is a single chemical bond or a spacer; and

Z is a carrier group.

Hydrogel – A suitable example of hydrogel linker is:

20 A polymeric prodrug comprising a hydrogel, a biologically active moiety and a reversible prodrug linker, wherein

- the prodrug linker covalently links the hydrogel and the biologically active moiety at a position; and
- 25 - the hydrogel has a plurality of pores with openings on the surface of the hydrogel, wherein the diameter of the pores is larger than the biologically active moiety at least at all points of the pore between at least one of the openings and the position of the biologically active moiety.

- 28 -

Exendin agonists mimics the activities of exendin-3 or exendin-4 by binding the receptor(s) at which exendin-3 or exendin-4 exerts its actions which are beneficial as insulinotropic and in the treatment of diabetes mellitus or by mimicking the effects of exendin on urine flow, slowing gastric emptying, inducing satiety, increasing urinary sodium excetion and/or decreasing urinary potassium concentration, by binding to the
5 receptor(s) where exendin cause these effects.

In one embodiment, the exendin or exendin agonists with the Sequence ID NOs: 1-20 can be used to prepare the long acting polymeric conjugates of the invention:

10

[Seq ID No:1] Exendin-4

HGEFTFTSDL SKQMEEEEAVR LFIEWLKNGG PSSGAPPPS-NH₂

[Seq ID No:2] Exendin-3

15

HSDGTFTSDL SKQMEEEEAVR LFIEWLKNGG PSSGAPPPS-NH₂

[Seq ID No:3]

HGEFTFTSDL SKQMEEEEAVR LFIEWLKNGG P

20

[Seq ID No:4]

HGEFTFTSDL SKQMEEEEAVR LFIEWLKNGG Y

[Seq ID No:5]

HGEFTFTSDL SKQMEEEEAVR LFIEWLKNGG

25

[Seq ID No:6]

HGEFTFTSDL SKQMEEEEAVR LFIEWLKNGG-NH₂

[Seq ID No:7]

30

HGEFTFTSDL SKQMEEEEAVR LFIEWLKN-NH₂

[Seq ID No:8]

HGEFTFTSDL SKQLEEEAVR LFIEFLKNGG PSSGAPPPS-NH₂

[Seq ID No:9]

35

HGEFTFTSDL SKQLEEEAVR LFIEFLKN-NH₂



PODER ESPECIAL

Yo, **WALTER TANAKA TATEKAWA**, mayor de edad y vecino de la ciudad de Barranquilla (Colombia), identificado como aparece al pie de mi firma, quien en el presente documento actúa en calidad de Representante Legal de la sociedad **PROCAPS S.A.** sociedad legalmente constituida y domiciliada en la ciudad de Barranquilla (Colombia), por el presente documento otorgo a la doctora **ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del C.S. de la J., poder especial, amplio y suficiente, para formular oposiciones u observaciones a la solicitud de patente No. 12 011.783, titulada "PROFARMACOS QUE COMPRENDEN UN CONJUGADO DE INSULINA-CONECTOR", cuyo titular es **SANOFI AVENTIS DEUSTSCHLAND GMBH.** publicada en la gaceta No. 649 del 31 de julio de 2012.

Nuestro apoderado queda facultado, de manera expresa, para realizar todo tipo de actos necesarios para llevar a cabo el trámite de la oposición, incluyendo, sin limitación, preparar y presentar solicitudes, hacer declaraciones, pagar tasas, contribuciones e impuestos, recabar los títulos o certificados. Asimismo quedan autorizados para impugnar administrativamente todo lo que fuere resuelto en el expediente a que se hace expresa referencia en el presente poder, con todas las facultades generales y específicas que fuera requerido para ella.

De la misma manera, además de las facultades que le confiere la naturaleza del presente mandato, se encuentran facultados para recibir, desistir, transigir, sustituir, y reasumir el presente poder, incoar acciones, interponer recursos y demás facultades conferidas por la ley.

Dado y Firmado en Barranquilla (Colombia) a los tres días del mes de Octubre de 2012.

APROBADO
03 OCT. 2012
PROCAPS S.A.

PROCAPS S.A.

C.C. N° 16'251.923
NIT: 890.106.527-5
Representante Legal

Acepto:

ELIANA ISAURA MORENO BOHÓRQUEZ
C.C. 51.975.664
T.P. 83823 del C.S.J

No. 17978786

03-12027053 024802 PROCAPS S.A.

Barranquilla, 04 de Sep/bre de 2012 Hr:09:27:24



***** Pag. 1
 C A M A R A D E C O M E R C I O
 D E B A R R A N Q U I L L A
 06*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.-----

EL SUSCRITO SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA, CON FUNDAMENTO EN LAS INSCRIPCIONES DEL REGISTRO MERCANTIL:

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 1,190 del 22 de Julio de 1976, otorgada en la Notaria Tercera de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 28 de Julio de 1976 bajo el No. 6,070 del libro respectivo, fue constituida la sociedad----- limitada denominada "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINAS LIMITADA "PROCAPS LIMITADA".-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 1,307 del 28 de Junio de 1979, otorgada en la Notaria Tercera de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 23 de Julio de 1979 bajo el No. 10,039 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada----- se transformo en sociedad anonima bajo la denominacion social de "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA S.A. "PROCAPS S.A.".-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,810 del 31 de Dic/bre de 1980, otorgada en la Notaria Primera de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 30 de Enero de 1981 bajo el No. 12,705 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada----- se transformo en sociedad de responsabilidad limitada bajo al razon social de "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA LIMITADA "PROCAPS LI - MITADA".-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,755 del 10 de Nov/bre de 1983, otorgada en la Notaria Unica de Soledad, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 22 de Nov/bre de 1983 bajo el No. 17,922 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada----- se transformo en sociedad anonima bajo la denominacion social de "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA S.A. "PROCAPS S.A.".-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,615 del 06 de Dic/bre de 1996, otorgada en la Notaria 2a. de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 20 de Dic/bre de 1996 bajo el No. 67,218 del

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

libro respectivo, la sociedad antes mencionada-----
cambio de razon social, por la denominacion LABORATORIOS PROCAPS S.A

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,775 del 18 de Dic/bre de 1996, otorgada en la Notaria 2a. de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 23 de Enero de 1997 bajo el No. 67,704 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada-----
cambio de razon social, por la denominacion PROCAPS S.A. -----

C E R T I F I C A

Que dicha sociedad ha sido reformada por las siguientes escrituras y/o documentos privados:

Numero	aaaa/mm/dd	Notaria	No. Insc o Reg	aaaa/mm/dd
39	1979/01/18	Notaria 3a. de Barranquilla.	9,452	1979/01/24
992	1981/04/30	Notaria 1a. de Barranquilla.	13,112	1981/05/06
1,464	1982/08/27	Notaria Unica de Soledad	15,533	1982/09/08
2,744	1983/08/18	Notaria Unica de Soledad	17,416	1983/08/26
3,826	1984/07/16	Notaria Unica de Soledad	19,554	1984/07/27
3,835	1985/08/26	Notaria Unica de Soledad	22,230	1985/09/04
2,260	1986/09/10	Notaria Unica de Soledad.	24,995	1986/09/15
1,849	1989/07/11	Notaria 2a. de Barranquilla	33,909	1989/07/13
444	1990/02/21	Notaria 2a. de Barranquilla	36,101	1990/03/16
3,090	1991/12/17	Notaria 2a. de Barranquilla	43,993	1992/01/28
269	1993/02/01	Notaria 2a. de Barranquilla	48,428	1993/02/16
2,342	1993/07/28	Notaria 2a. de Barranquilla	50,582	1993/08/10
3,652	1993/11/09	Notaria 2a. de Barranquilla	51,798	1993/11/22
3,615	1996/12/06	Notaria 2a. de Barranquilla	67,218	1996/12/20
89	1997/01/16	Notaria 2a. de Barranquilla	67,704	1997/01/23
2,070	1997/07/17	Notaria 2a. de Barranquilla	70,627	1997/07/31
2,281	1997/08/04	Notaria 2a. de Barranquilla	70,813	1997/08/14
765	1999/04/22	Notaria 3a. de Barranquilla	80,628	1999/04/23
459	2001/02/21	Notaria 2a. de Barranquilla	91,502	2001/02/23
2,608	2001/10/05	Notaria 2a. de Barranquilla	95,771	2001/11/08
1,730	2004/07/29	Notaria 2. de Barranquilla	112,999	2004/08/26
416	2005/03/03	Notaria 2. de Barranquilla	116,364	2005/03/10
1,613	2005/07/28	Notaria 2. de Barranquilla	119,322	2005/08/18
710	2009/05/05	Notaria 3 a. de Barranquilla	150,130	2009/06/30
1,054	2009/06/25	Notaria 3 a. de Barranquilla	150,130	2009/06/30

C E R T I F I C A

Que de acuerdo con la(s) escritura(s) o el(los) documento(s) arriba citado(s), la sociedad se rige por las siguientes disposiciones:

DENOMINACION O RAZON SOCIAL:

PROCAPS S.A.-----

SIGLA: PROCAPS.

DOMICILIO PRINCIPAL: Barranquilla.

NIT No: 890.106.527-5.

MATRICULA MERCANTIL: 24,802.

***** C O N T I N U A *****



***** Pag. 2
C A M A R A D E C O M E R C I O
D E B A R R A N Q U I L L A
06*****

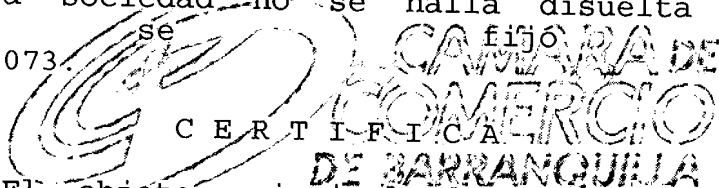
CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.
PROCAPS S.A.-----
NIT: 890.106.527-5.

C E R T I F I C A

Dirección Comercial:
CL 80 No 78 B - 201 en Barranquilla.
Dirección Electrónica: jcelis@procaps.com.co
Telefono: 3719278.
Dirección Judicial:
CL 80 No 78 B - 201 en Barranquilla.
Dirección Electrónica: jcelis@procaps.com.co
Telefono: 3719278.

C E R T I F I C A

DURACION: Que la sociedad no se halla disuelta y su término de duración se fijó hasta el 18 de Agosto de 2073.



OBJETO SOCIAL: El objeto principal de la sociedad sera: a) La fabricacion, importación y comercialización de alimentos procesados y suplementos dietarios. b)La fabricacion de capsulas y otros productos similares a partir de materiales tales como gelatinas u otros de distinta naturaleza, que puedan ser utilizados como envases o recipientes de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas, alimenticias y cosmeticas, para uso y consumo humano y veterinario. c) La investigacion, desarrollo y fabricacion de toda clase de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas, alimenticias y cosmeticas para uso y consumo humano, animal y vegetal. d) La compra y venta de materias primas, insumos y productos intermedios necesarios para los procesos de fabricacion de sustancias quimicas, farmaceuticas, alimenticias y cosmeticas, asi como la comercializacion interna y externa de los productos terminados. e) La compra, venta, importacion, exportacion y distribucion de toda clase de elementos instrumentales y equipos medicos, quirurgicos, odontologicos y hospitalarios para la salud humana y animal. f) La compra, venta, exportacion, fabricacion, importacion, distribucion de dulces, confites, galletas y todo tipo de golosinas o alimentos para el consumo humano. g) Actuar como representante o agente de personas naturales y juridicas, nacionales y extranjeras en la realizacion de operaciones o transacciones relacionadas con la industria farmaceutica y en especial con cualquiera de las actividades descritas en los literales a), b), c), d) y e) antes descritos. h) Prestar los

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.

NIT: 890.106.527-5.

servicios de asesorias y consultoria en las areas administrativas, de mercadeo, analisis clinico, asistencia tecnica, investigacion, costos y produccion, exportaciones, importaciones, ventas, relacionadas con iguales o similares actividades a las que constituyen el objeto de PROCAPS S.A., asi como los de publicidad y promocion de productos quimicos, alimenticios, cosmeticos y farmaceuticos para uso humano, animal o industrial. i) Adquirir, operar, administrar y explotar, a cualquier titulo, empresa o establecimientos dedicados a la investigacion, desarrollo, fabricacion o comercializacion de productos quimicos, farmaceuticos, alimenticios, hospitalarios o cosmeticos. En desarrollo de su objeto principal, la sociedad podra tomar interes social como accionista, socio o fundador de empresas que tengan igual o similar objeto, comprar, vender, importar y exportar maquinarias, insumos y repuestos requeridos para el desarrollo de sus actividades; tomar dinero en prestamo, financiar y garantizar las operaciones comerciales que celebre con terceros relativas a su objeto; celebrar y ejecutar todo tipo de actos y contratos necesarios para desarrollar sus operaciones; girar, aceptar, otorgar y protestar todo tipo de titulos valores e instrumentos negociables, comprar, vender y constituir gravámenes sobre bienes muebles e inmuebles, designar representantes apoderados en el pais y en el exterior y, en general, realizar cualquier acto o negocio que sea necesario o conveniente para el desarrollo de su objeto social y para la mejor proteccion de sus intereses corporativos o la de sus socios. La sociedad podra garantizar el cumplimiento de sus obligaciones adquiridas por terceros o por sus socios, para lo cual podra inclusive constituir gravámenes reales sobre sus bienes de cualquier naturaleza.

C E R T I F I C A

CAPITAL	Nro Acciones	Valor Acción
Autorizado		
\$*****2,000,000,000	*****2,000,000	*****1,000
Suscrito		
\$*****1,298,000,000	*****1,298,000	*****1,000
Pagado		
\$*****1,298,000,000	*****1,298,000	*****1,000

C E R T I F I C A

ADMINISTRACION: La direccion y administracion de la sociedad correspondera a la Asamblea General de Accionistas, a la Junta Directiva, al Presidente, al Vicepresidente y a un Gerente General. Corresponde a la Junta Directiva las siguientes funciones y atribuciones entre otras: Autorizar cualquier acto o contrato cuya cuantia sea superior al equivalente en pesos Colombianos a doscientos cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$250.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la transacion. Cuando se trate de operaciones en virtud de las cuales la sociedad garantice obligaciones de terceros o de los socios, se requerira que la operacion sea aprobada con el voto de

***** C O N T I N U A *****



***** Pag. 3
 CAMARA DE COMERCIO
 DE BARRANQUILLA
 06*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----
 NIT: 890.106.527-5.

por lo menos 2/3 partes de los integrantes de la Junta Directiva. La sociedad tendra un Presidente, quien ejercera la representacion legal de la sociedad y tendra las siguientes atribuciones entre otras: Ejecutar las decisiones de la Asamblea General de Accionistas y de la Junta Directiva. Ejercer la Representacion Legal de la sociedad en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Constituir apoderados judiciales y extrajudiciales, recibir notificaciones, absolver interrogatorios de parte, confesar obligaciones de la sociedad, transigir, disistir y allanar a la sociedad en cualquier asunto judicial. Aprobar y celebrar en nombre de la sociedad todo acto o contrato cuya cuantia sea igual o inferior al equivalente en pesos colombianos a doscientos cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$250.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la transacion o celebracion del acto. Las demas funciones que le correspondan como Representante Legal por disposicion de la ley, de estos estatutos o de la Junta Directiva. El Presidente tendra un suplente, designado por la Junta Directiva, quien reemplazara al Presidente en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, con entidades facultades y sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia del principal. La sociedad tendra un Vicepresidente designado por la Junta Directiva, quien tambien ejercera la representacion legal de la sociedad, pudiendo ejercerla conjunta o separadamente con el Presidente. El vicepresidente tendra las siguientes facultades entre otras: Ejecutar dentro de su competencia las decisiones de la Asamblea General de Accionistas, de la Junta Directiva y del Presidente. Ejercer la representacion legal de la sociedad en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Constituir apoderados judiciales y extrajudiciales, recibir notificaciones, absolver interrogatorios de parte, confesar obligaciones de la sociedad, transigir, desistir y allanar a la sociedad en cualquier asunto judicial. Aprobar y celebrar en nombre de la sociedad todo acto o contrato cuya cuantia sea igual o inferior al equivalente en pesos colombianos a ciento cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$150.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la aprobacion o celebracion del acto, siempre que no se trate de enajenar bienes inmuebles o cualquier otro activo fijo de la sociedad, inclusive de naturaleza muebles, acciones, cuotas o partes de interes inversiones y todo tipo de derechos de la sociedad, o de constituir gravámenes sobre cualquiera de los anteriores, facultades que radican exclusiva y privativamente en

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.

NIT: 890.106.527-5.

cabeza del Presidente. Las demas funciones que le corresponda como Representante legal por disposicion de la ley, de estos estatutos o de la Junta Directiva. El Vicepresidente tendra (1) suplente, designado por la Junta Directiva, quien lo reemplazara conjunta o separadamente en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, con identicas facultades y sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia del principal. La sociedad tendra un (1) Gerente General, con su respectivo Suplente, designados por la Junta Directiva. El Suplente reemplazara al Gerente General, en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, quien junto con el gerente general, llevaran la representacion legal de la sociedad, con identicas facultades, pudiendolas ejercer conjunta o separadamente con el Presidente y Vicepresidente, con identicas facultades que el Gerente General y sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia del titular. El Gerente General tendra las siguientes facultades entre otras: Ejercer la representacion legal de la sociedad, en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Aprobar y celebrar en nombre de la sociedad todo acto o contrato cuya cuantia sea igual o inferior al equivalente en pesos Colombianos a Cincuenta Mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$50.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la aprobacion o celebracion del acto, siempre que no se trate de enajenar a cualquier titulo bienes inmuebles o cualquier otro activo fijo de la sociedad, inclusive de naturaleza mueble, acciones, cuotas o partes de interes, inversiones y todo tipo de derechos de la sociedad o de constituir gravámenes sobre cualquiera de las anteriores facultades que radican exclusiva y privativamente en cabeza del Presidente.

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 116 del 27 de Junio de 1997 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad:

PROCAPS S.A.

cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 15 de Agosto de 1997 bajo el No. 70,838 del libro respectivo, y según Acta No. 127 del 22 de Marzo de 2000 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad:

PROCAPS S.A.

cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 29 de Mayo de 2000 bajo el No. 87,250 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

CLASE:

JUNTA DIRECTIVA

Principales

1. Minski Gontovnik Ruben	CC.*****7,463,982
2. Minski Gontovnik Meyer	CC.*****7,461,324
3. Minski Gontovnik Jose	CC.*****8,671,834

Suplentes

***** C O N T I N U A *****

Barranquilla, 04 de Sep/bre de 2012

Hr:09:27:24

***** Pag. 4
CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA
06*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----
NIT: 890.106.527-5.

1. Minski Zirberblum Elliot
2. Minski Deitel Daniel
3. Minski Sharon

CC.*****72,219,541

PA.*990,212,082,805

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 116 del 27 de Junio de 1997 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 15 de Agosto de 1997 bajo el No. 70,838 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre

Presidente.

Minski Gontovnik Ruben

Identificación

CC.*****7463982

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 406 del 02 de Sep/bre de 2004 correspondiente a la Junta Directiva en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 09 de Sep/bre de 2004 bajo el No. 113,263 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre

Suplente del Gerente.

Tanaka Tatekawa Walter

Identificación

CC.*****16251923

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 658 del 07 de Dic/bre de 2011 correspondiente a la Junta Directiva en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 09 de Dic/bre de 2011 bajo el No. 176,066 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre

Gerente General.

Otero Arteaga Javier Ernesto

Identificación

CC.*****91263993

Vicepresidente

Minski Gontovnik Jose

CC.*****8671834

Suplente del Presidente

Minski Gontovnik Meyer

CC.*****7461324

Suplente del vicepresidente

Carvajalino Pagano Marcela

CC.*****22579748

C E R T I F I C A

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.

NIT: 890.106.527-5.

Que según Acta No. 159 del 16 de Enero de 2012 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 23 de Enero de 2012 bajo el No. 237,199 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Revisor Fiscal Principal	
Rodriguez Rey José Luis	CC.*****72,001,912

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 2,784 del 07 de Dic/bre de 2007, otorgada en la Notaria 2 a. de Barranquilla cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 20 de Dic/bre de 2007 bajo el No. 3,492 del libro respectivo, -----
y las inscripciones 3.492-1, 3.493, 3.494, 3.495, 3.496, 3.497, ----
3.498, 3.499, 3.500, 3.501, 3.502, 3.503, 3.504, 3.505, 3.506, ----
3.507, Consta que RUBEN MINSKI GONTOVNIK, C.C. No. 7.463.982, -----
obrando como Presidente y Representante Legal de la sociedad C.I. NATURMEGA S.A., que obrando en su condicion de Presidente y -----
Representante Legaql de la sociedad PROCAPS S.A., el presidente ----
debidamente facultado por los Estatutos Sociales y por el Maximo Organó Social, otorga los siguientes poderes: Otorgar poder -----
general, amplio y suficiente a los doctores JOSEFINA DEL CARMEN ----
MIELES BUELVAS CC.No.33.138.497; a MARCELA CARVAJALINO PAGANO -----
CC.No.22.579.748; CRISTINA VIOLI FRANCESCHINI CC.No.22.463.716, con
las facultades que se transcriben a continuación: a.- Para que ----
representen a la sociedad PROCAPS S.A. ante todo tipo de -----
autoridades administrativas y jurisdiccionales en asuntos de -----
naturaleza civil, laboral, comercial, penal, aduanera, cambiaria, tributaria, policiva, administrativa y fiscal. b.- Contestar y ----
presentar demandas, requerimientos, recursos, pedir y aportar -----
pruebas, recibir, notificarse, ejercer la accion de tutela, -----
tramitar incidente de desacato, comparecer en los procesos que ----
cursen contra la sociedad, allanarse en nombre de la sociedad en los asuntos que sean necesarios, transigir, desistir, sustituir, renunciar y reasumir el poder. c.- La facultad expresa de -----
conciliar, por tanto pueden llegar a acuerdos conciliatorios, -----
transaccionales, judiciales o extrajudiciales o extrajudiciales, cualquiera que sea su cuantía, para lo cual las apoderadas deben aportar la autorizacion simple y escrita del Representante legal de la sociedad. d.- Podran presentar solicitudes de devolucion y/o compensacion de impuestos, ventas y rentas, recibir los pagos por las devoluciones y adelantar todo tramite o proceso administrativo ante la DIAN, de tal forma que en ningun momento quede sin -----
representacion legal de la sociedad. PODERES ESPECIALES: a.- Se ----
confiere poder especial amplio y suficiente a las personas que se determinan seguidamente, que conforman el grupo A y B, para, para que conjuntamente suscriban contratos de suministros de mercancías y servicios con entidades oficiales, hasta la suma de OCHOCIENTOS MIL DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA (US800.000.00), -----
liquidados a la tasa representativa del mercado vigente en el dia que se realice la respectiva transaccion. Grupo A. WALTER NANAKA

***** C O N T I N U A *****



***** Pag. 5
C A M A R A D E C O M E R C I O
D E B A R R A N Q U I L L A
06*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----
NIT: 890.106.527-5.

TATEKAWA CC.No.16.251.923, CLAUDIA TANGARIFE CASTILLO -----
CC.No.41.660.293, CARMEN ALICIA FLOREZ CC.No.22.434.044, IVAN -----
VILLAREAL CAMACHO CC.No.91.201.749, CARMEN ALICIA HERRERA -----
DIAZGRANADOS CC.No.22.377.540, DAVID ANTONIO CHARRIS GIRALDO -----
CC.No.19.341.274, RICARDO DORADO HURTADO CC.No.79.715.772, JAIME
FORERO LLINAS CC.No.19.300.593. b.- Se confiere poder especial ----
amplio y suficiente al señor WILLIAM ALBERTO BARROS CERRA -----
CC.No.8.715.941, para que en nombre y representacion de PROCAPS ----
S.A., suscriban declaraciones cambiarias, aduaneras y tributarias a
que este obligada la sociedad, en el giro normal de sus negocios y
operaciones sociales, por tanto quedan facultados para firmarlas,
como tambien los demas documentos relacionados con ellas, -----
notificarse, aportar y solicitar las pruebas que sean necesarias.
c.-Otorgar poder especial amplio y suficiente al señor MARLON -----
TATIS PAREDES CC.No.72.176.874 y al señor WILLIAM ALBERTO BARROS
CERRA CC.No.8.715.941, para que en nombre y representacion de -----
PROCANPS S.A., suscriban las declaraciones, reportes y cualquier
documento relacionado con los tramites o registros de Comercio ----
Exterior y o cualquier entidad del Estado que haga sus veces: d)
Otorgar poder especial amplio y suficiente a la doctora CARMEN -----
ALICIA HERRERA DIAZGRANADOS, CC.No.22.377.540 y al doctor WALTER
TANAKA TATEKAWA, CC.No.16.251.923, para que en nombre y -----
representacion de PROCAPS S.A.; endosen los titulos valores de la
sociedad hasta por la suma de UN MIL MILLONES DE PESOS -----
(1.000.000.000.00) M.L. CUARTO: EI representante legal de la -----
sociedad PROCAPS S.A.; doctor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, manifiesta
que la presente reforma fue aprobada por la Asamblea General -----
Extraordinaria de Accionista de PROCAPS S.A., con observancia de
las disposiciones legales y estatutarias.-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 1,933 del 16 de Sep/bre de 2008,
otorgada en la Notaria 2 a. de Barranquilla cuya parte pertinente
se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 06 de Octubre de 2008
bajo el No. 3,748 del libro respectivo,-----
Consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, C.C. No. 7.463.982, que
comparece en su condicion de Presidente y Representante Legal de la
Sociedad PROCAPS S.A., confiere por medio de este instrumento -----
publico Poder especial Amplio y Suficiente a la doctora MILENA -----
ESCAFFI PARDO, C.C. No. 32.758.420, para que en nombre y -----
representacion de PROCAPS S.A., suscriba declaraciones cambiarias,
aduaneras y tributarias a que este obligada la sociedad en el giro
normal de sus negocios y operaciones sociales, por tanto queda ----
facultada para firmar, como tambien los demas documentos -----

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A. -----
NIT: 890.106.527-5. -----

relacionados con ellas, notificarse, aportar y solicitar las -----
pruebas que sean necesarias.-----

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 09 de Abril de 2010, otorgado en Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 20 de Abril de 2010 bajo el Nro 4,201 del libro respectivo,-----
Consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, C.C. No. 7.463.982, ----
quien obra en el caracter de Presidente y/o Representante legal de la sociedad PROCAPS S.A., que por medio de este instrumento -----
publico, otorga Poder Especial Amplio y Suficiente a la Doctora ----
MONICA DE HART DE OCHOA, identificada con C.C. No. 32.676.025, para que en nombre y representacion de la sociedad, Endose las Facturas Nacionales e Internacionales hasta por la suma de UN MIL MILLONES DE PESOS (\$1.000.000.000.00)M.L. La doctora Monica de Hart de Ochoa, queda facultada para realizar todo acto o tramite necesario para el cabal cumplimiento del presente mandato.-----

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 10 de Junio de 2010, otorgado en Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 13 de Julio de 2010 bajo el Nro 4,228 del libro respectivo,-----
consta que el señor RUBEN MISNKI GONTOVNIK, C.C. No. 7.463.982 en su condicion de Presidente y representante legal de PROCAPS S.A., ----
confiere poder especial, amplio y suficiente al señor RICARDO DORADO HURTADO cc. No. 79.715.772 para que represente a la sociedad, ante el INVIMA, Fondo Nnacional de estupefacientes de ICA, con el fin que gestione, tramite o presente las diferentes solicitudes y -----
peticiones de la empresa, segun la competencia de estas entidades.
Por lo anterior, el Señor RICARDO DORADO HURTADO, queda facultado para presentar, gestionar, tramitar y firmar las diferentes -----
solicitudes y peticiones de la empresa, segun la competencia de ----
estas entidades, como tambien presentar y firmar todo los -----
documentos relacionados con estas solicitudes, notificarse de -----
cualquier acto administrativo que expidan, aportar y solicitar las pruebas que sean necesarias, desistir, y en general a realizar todo tramite o acto necesario de tal forma que la sociedad en ningun ----
momento quede sin representacion legal ante estas entidades, en ----
cumplimiento fiel al mandato otorgado.-----

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 03 de Agosto de 2010, otorgado en Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 24 de Agosto de 2010 bajo el Nro 4,258 del libro respectivo,-----
consta que RUBEN MINSKI GONTOVNIK, varón, mayor de edad, de ésta vecindad, identificado con la cédula de ciudadanía No.7.463.982, expedida en Barranquilla, en mi condición de Representante legal y/o Presidente de la sociedad PROCAPS S. A., conforme a las -----
facultades otorgadas por los Estatutos Sociales, todo lo cual -----
demuestro con el certificado de existencia y representación legal

***** C O N T I N U A *****



***** Pag. 6
C A M A R A D E C O M E R C I O
D E B A R R A N Q U I L L A
06*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----
NIT: 890.106.527-5.

expedido por la Cámara de Comercio de Barranquilla, que adjunto a este escrito, me permito manifestarles que confiero poder especial, amplio y suficiente al señor MARIO LÓPEZ LEON, varón, mayor de ---- edad, de esta vecindad, identificado con la cédula de ciudadanía No.72.311.558, expedida en Puerto Colombia (Atlántico), para que en nombre y representación de la sociedad, realice los siguientes ---- actos: 1. Endosar las Facturas Nacionales e Internacionales de esas compañías hasta por la suma de UN MIL MILLONES DE PESOS ---- (\$1.000.000.000.00) Moneda Legal. 2. Suscribir Declaraciones ---- Cambiarias, Aduaneras y Tributarias a las que esta obligada la ---- sociedad en el giro ordinario de sus negocios, quedando facultado para notificarse, aportar y solicitar pruebas relacionados con las declaraciones Cambiarias. El señor MARIO LÓPEZ LEÓN, queda ---- facultado para notificarse, aportar y solicitar pruebas, presentar escritos en caso que resulte necesario en general a realizar todo acto, diligencia o trámite que considere indispensable para el ---- cabal cumplimiento del presente mandato.

C E R T I F I C A
D E B A R R A N Q U I L L A

Que por Documento Privado del 07 de Mayo de 2012, otorgado en Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 01 de Junio de 2012 bajo el Nro 4,813 del libro respectivo,----- consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, identificado con ---- C.C.7.463.982 de Barranquilla, en mi condición de Representante ---- Legal y/o Presidente de la sociedad PROCAPS S.A., conforme a las facultades otorgadas por los Estatutos Sociales, me permito ---- manifestarles que confiero poder especial, amplio y suficiente a MONICA DE HART DE OCHOA, identificada con C.C.32.676.025, para que en nombre y representación de la sociedad, realice operaciones de carácter Financiero con la firma conjunta de un(1)miembro del Grupo A y un(1)miembro del Grupo B o dos(2)miembros del Grupo A, sin ---- perjuicios de las facultades otorgadas anteriormente a algunos de los funcionarios e inscritas en la Cámara de Comercio de esta ---- ciudad, como determino:-----

GRUPO A -----

1. Monica De Hart De Ochoa -----

C.c. No. 32.676.025 -----

2. Javier Otero Arteaga -----

C.C. No. 91.263.993 -----

3. Gethel Moreno Romero -----

C.C. No.32.689.958 -----

GRUPO B -----

Marcela carvajalino Pagano -----

C.C. 22.579.748 -----

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A. -----
NIT: 890.106.527-5. -----

Walter Tanaka Tatekawa -----
C.C. 16.251.923 -----
Alain Cortesi Brunner -----
Cedula Extranjeria 215404 -----
a) Transferencias Bancarias entre cuentas de titularidad de PROCAPS S.A., hasta por la suma de USD 5000.000.00. b) Venta de cartera de PROCAPS S.A., hasta por la suma de USD 500.000.00. c) Suscripción de Contratos de Leasing, hasta por la suma de \$500.000.000.00.m.l.-----

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado, del 07 de Mayo de 2012, otorgado en Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 01 de Junio de 2012 bajo el Nro 4,814 del libro respectivo,-----
consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, identificado con -----
C.C.7.463.982 de Barranquilla, en mi condición de Representante ----
Legal y/o Presidente, de la sociedad PROCAPS S.A., conforme a las
facultades otorgadas por los Estatutos Sociales, me permito -----
manifestarles que confiero poder especial, amplio y suficiente a
JAVIER OTERO ARTEAGA, identificado con C.C.91.263.993, para que ----
en nombre y representación de la sociedad, realice operaciones de
carácter Financiero con la firma conjunta de un(1)miembro del Grupo
A y un(1)miembro del Grupo B o dos(2)miembros del Grupo A, sin ----
perjuicios de las facultades otorgadas anteriormente a algunos de
los funcionarios e inscritas en la Cámara de Comercio de esta ----
ciudad, como determino:-----

GRUPO A -----

1. Monica De Hart De Ochoa -----

C.c. No. 32.676.025 -----

2. Javier Otero Arteaga -----

C.C. No. 91.263.993 -----

3. Gethel Moreno Romero -----

C.C. No.32.689.958 -----

GRUPO B -----

Marcela carvajalino Pagano -----

C.C. 22.579.748 -----

Walter Tanaka Tatekawa -----

C.C. 16.251.923 -----

Alain Cortesi Brunner -----

Cedula Extranjeria 215404 -----

a) Transferencias Bancarias entre cuentas de titularidad de PROCAPS S.A., hasta por la suma de USD 5000.000.00. b) Venta de cartera de PROCAPS S.A., hasta por la suma de USD 500.000.00. c) Suscripción de Contratos de Leasing, hasta por la suma de \$500.000.000.00.m.l.-----

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 07 de Mayo de 2012, otorgado en Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 01 de Junio de 2012 bajo el Nro 4,815 del libro respectivo,-----
consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, identificado con -----
C.C.7.463.982 de Barranquilla, en mi condición de Representante ----
Legal y/o Presidente de la sociedad PROCAPS S.A., conforme a las

***** C O N T I N U A *****

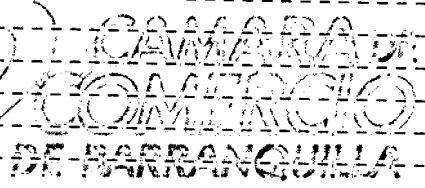


CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.
PROCAPS S.A.-----
NIT: 890.106.527-5.-----

facultades otorgadas por los Estatutos Sociales, me permito -----
manifestarles que confiero poder especial, amplio y suficiente a
GETHEL MORENO ROMERO, identificada con C.C.32.689.958, para que ----
en nombre y representación de la sociedad, realice operaciones de
carácter Financiero con la firma conjunta de un(1)miembro del Grupo
A y un(1)miembro del Grupo B o dos(2)miembros del Grupo A, sin ----
perjuicios de las facultades otorgadas anteriormente a algunos de
los funcionarios e inscritas en la Cámara de Comercio de esta -----
ciudad, como determino:-----

- GRUPO A -----
1. Monica De Hart De Ochoa -----
C.c. No. 32.676.025 -----
2. Javier Otero Arteaga -----
C.C. No. 91.263.993 -----
3. Gethel Moreno Romero -----
C.C. No.32.689.958 -----

- GRUPO B -----
Marcela carvajalino Pagano -----
C.C. 22.579.748 -----
Walter Tanaka Tatekawa -----
C.C. 16.251.923 -----
Alain Cortesi Brünner -----
Cedula Extranjeria 215404 -----



a) Transferencias Bancarias entre cuentas de titularidad de PROCAPS S.A., hasta por la suma de USD 5000.000.00. b) Venta de cartera de PROCAPS S.A. hasta por la suma de USD 500.000.00. c) Suscripción de Contratos de Leasing, hasta por la suma de \$500.000.000.00.m.l.-----

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 07 de Mayo de 2012, otorgado en Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 01 de Junio de 2012 bajo el Nro 4,816 del libro respectivo,-----
consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, identificado con -----
C.C.7.463.982 de Barranquilla, en mi condición de Representante ----
Legal y/o Presidente de la sociedad PROCAPS S.A., conforme a las
facultades otorgadas por los Estatutos Sociales, me permito -----
manifestarles que confiero poder especial, amplio y suficiente a
MARCELA CARVAJALINO PAGANO, identificada con C.C.22.579.748, para
que en nombre y representación de la sociedad, realice operaciones
de carácter Financiero con la firma conjunta de un(1)miembro del
Grupo A y un(1)miembro del Grupo B o dos(2)miembros del Grupo A, sin
perjuicios de las facultades otorgadas anteriormente a algunos de
los funcionarios e inscritas en la Cámara de Comercio de esta -----
ciudad, como determino:-----

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.

NIT: 890.106.527-5.

GRUPO A

1. Monica De Hart De Ochoa

C.c. No. 32.676.025

2. Javier Otero Arteaga

C.C. No. 91.263.993

3. Gethel Moreno Romero

C.C. No.32.689.958

GRUPO B

Marcela carvajalino Pagano

C.C. 22.579.748

Walter Tanaka Tatekawa

C.C. 16.251.923

Alain Cortesi Brunner

Cedula Extranjeria 215404

a) Transferencias Bancarias entre cuentas de titularidad de PROCAPS S.A., hasta por la suma de USD 5000.000.00. b) Venta de cartera de PROCAPS S.A., hasta por la suma de USD 500.000.00. c) Suscripción de Contratos de Leasing, hasta por la suma de \$500.000.000.00.m.l.

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 07 de Mayo de 2012, otorgado en Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 01 de Junio de 2012 bajo el Nro 4,817 del libro respectivo, consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, identificado con C.C.7.463.982 de Barranquilla en mi condición de Representante Legal y/o Presidente de la sociedad PROCAPS S.A., conforme a las facultades otorgadas por los Estatutos Sociales, me permito manifestarles que confiero poder B E S P E C I A L A M P L I O y suficiente a WALTER TANAKA TATEKAWA, identificado con C.C.16.251.923, para que en nombre y representación de la sociedad, realice operaciones de carácter Financiero con la firma conjunta de un(1)miembro del Grupo A y un(1)miembro del Grupo B o dos(2)miembros del Grupo A, sin perjuicios de las facultades otorgadas anteriormente a algunos de los funcionarios e inscritas en la Cámara de Comercio de esta ciudad, como determino:

GRUPO A

1. Monica De Hart De Ochoa

C.c. No. 32.676.025

2. Javier Otero Arteaga

C.C. No. 91.263.993

3. Gethel Moreno Romero

C.C. No.32.689.958

GRUPO B

Marcela carvajalino Pagano

C.C. 22.579.748

Walter Tanaka Tatekawa

C.C. 16.251.923

Alain Cortesi Brunner

Cedula Extranjeria 215404

a) Transferencias Bancarias entre cuentas de titularidad de PROCAPS S.A., hasta por la suma de USD 5000.000.00. b) Venta de cartera de PROCAPS S.A., hasta por la suma de USD 500.000.00. c) Suscripción de

***** C O N T I N U A *****

03-12027053 024802 PROCAPS S.A.

No. 17978793

Barranquilla, 04 de Septiembre de 2012 Hr:09:27:24



***** Pag. 8
 CAMARA DE COMERCIO
 DE BARRANQUILLA
 06*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----
 NIT: 890.106.527-5.

Contratos de Leasing, hasta por la suma de \$500.000.000.00.m.l.-----

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 07 de Mayo de 2012, otorgado en Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 01 de Junio de 2012 bajo el Nro 4,818 del libro respectivo,-----
 consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, identificado con -----
 C.C.7.463.982 de Barranquilla, en mi condición de Representante ----
 Legal y/o Presidente de la sociedad PROCAPS S.A., conforme a las
 facultades otorgadas por los Estatutos Sociales, me permito -----
 manifestarles que confiero poder especial, amplio y suficiente a
 ALAIN CORTESI BRUNNER, identificado con C.C.215404, para que -----
 en nombre y representación de la sociedad, realice operaciones de
 carácter Financiero con la firma conjunta de un(1)miembro del Grupo
 A y un(1)miembro del Grupo B o dos(2)miembros del Grupo A, sin ----
 perjuicio de las facultades otorgadas anteriormente a algunos de
 los funcionarios e inscritas en la Cámara de Comercio de esta -----
 ciudad, como determino: -----

GRUPO A -----

1. Monica De Hart De Ochoa -----

C.c. No. 32.676.025 -----

2. Javier Otero Arteaga -----

C.C. No. 91.263.993 -----

3. Gethel Moreno Romero -----

C.C. No.32.689.958 -----

GRUPO B -----

Marcela carvajalino Pagano -----

C.C. 22.579.748 -----

Walter Tanaka Tatekawa -----

C.C. 16.251.923 -----

Alain Cortesi Brunner -----

Cedula Extranjeria 215404 -----

a) Transferencias Bancarias entre cuentas de titularidad de PROCAPS
 S.A., hasta por la suma de USD 5000.000.00. b) Venta de cartera de
 PROCAPS S.A., hasta por la suma de USD 500.000.00. c) Suscripción de
 Contratos de Leasing, hasta por la suma de \$500.000.000.00.m.l.-----

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 01 de Agosto de 2012, otorgado en
 Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 17 de Agosto
 de 2012 bajo el Nro 4,909 del libro respectivo,-----
 consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, varón, mayor de edad,
 de ésta vecindad, identificado con la cédula de ciudadanía -----

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A. -----
NIT: 890.106.527-5. -----

No.7.463.982, expedida en Barranquilla, en mi condición de -----
Representante Legal y/o Presidente de la sociedad PROCAPS S.A., ----
conforme a las facultades otorgadas por los Estatutos Sociales, ----
todo lo cual consta en el Certificado de Existencia y -----
Representación Legal de la Cámara de Comercio de Barranquilla, que
reposa en sus archivos e inscrito en su debida oportunidad, me ----
permito manifestarles que confiero poder especial, amplio y -----
suficiente a las, personas que se relacionan a continuación -----
funcionarios de la empresa, para que en nombre y representación de
la sociedad, suscriban en forma Conjunta, Contratos de Suministro
de Mercancías y Servicios con Entidades Oficiales; hasta por la ----
suma de OCHOCIENTOS MIL DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE -----
NORTEAMERICA (USD800.000.00). La conformación de estos dos nuevos
Grupos A y B, reemplazarán a los funcionarios integrantes de los ----
Grupos A y B, que actualmente se encuentran inscritos en la Cámara
de Comercio de Barranquilla, con las mismas facultades -----
anteriormente determinada, como relaciono seguidamente: Del grupo
A: 1. RODRIGO PIERNAGORDA SÁENZ C.C. No. 80.268.687, expedida en
Bogotá.-----

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 01 de Agosto de 2012, otorgado en
Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 17 de Agosto
de 2012 bajo el Nro 4.910 del libro respectivo,-----
consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, varón, mayor de edad,
de ésta vecindad, identificado con la cédula de ciudadanía -----
No.7.463.982, expedida en Barranquilla, en mi condición de -----
Representante Legal y/o Presidente de la sociedad PROCAPS S.A., ----
conforme a las facultades otorgadas por los Estatutos Sociales, ----
todo lo cual consta en el Certificado de Existencia y -----
Representación Legal de la Cámara de Comercio de Barranquilla, que
reposa en sus archivos e inscrito en su debida oportunidad, me ----
permito manifestarles que confiero poder especial, amplio y -----
suficiente a las, personas que se relacionan a continuación -----
funcionarios de la empresa, para que en nombre y representación de
la sociedad, suscriban en forma Conjunta, Contratos de Suministro
de Mercancías y Servicios con Entidades Oficiales; hasta por la ----
suma de OCHOCIENTOS MIL DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE -----
NORTEAMERICA (USD800.000.00). La conformación de estos dos nuevos
Grupos A y B, reemplazarán a los funcionarios integrantes de los ----
Grupos A y B, que actualmente se encuentran inscritos en la Cámara
de Comercio de Barranquilla, con las mismas facultades -----
anteriormente determinada, como relaciono seguidamente: Del grupo
A: 2. RICARDO DORADO HURTADO C.C. No.79.715.772, expedida en Bogotá.

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 01 de Agosto de 2012, otorgado en
Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 17 de Agosto
de 2012 bajo el Nro 4,911 del libro respectivo,-----
consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, varón, mayor de edad,
de ésta vecindad, identificado con la cédula de ciudadanía -----

***** C O N T I N U A *****



CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.
PROCAPS S.A.-----
NIT: 890.106.527-5.

No.7.463.982, expedida en Barranquilla, en mi condición de Representante Legal y/o Presidente de la sociedad PROCAPS S.A., conforme a las facultades otorgadas por los Estatutos Sociales, todo lo cual consta en el Certificado de Existencia y Representación Legal de la Cámara de Comercio de Barranquilla, que reposa en sus archivos e inscrito en su debida oportunidad, me permito manifestarles que confiero poder especial, amplio y suficiente a las, personas que se relacionan a continuación funcionarios de la empresa, para que en nombre y representación de la sociedad, suscriban en forma Conjunta, Contratos de Suministro de Mercancías y Servicios con Entidades Oficiales; hasta por la suma de OCHOCIENTOS MIL DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE NORTEAMERICA (USD800.000.00). La conformación de estos dos nuevos Grupos A y B, reemplazarán a los funcionanos integrantes de los Grups A y B, que actualmente ss encuentran inscritos en la Cámara de Comereio de Barranquilla, con las mismas facultades anteriormente determinada, como relaciono, seguidamente: Del grupo A: 3. DAVID LECLERCQ LARRARTE C.C. No. 79.154.988 expedida en Bogotá.-----

DE BARRANQUILLA
C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 01 de Agosto de 2012, otorgado en Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 17 de Agosto de 2012 bajo el Nro 4,912 del libro respectivo, consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, varón, mayor de edad, de ésta vecindad, identificado con la cédula de ciudadanía No.7.463.982, expedida en Barranquilla, en mi condición de Representante Legal y/o Presidente de la sociedad PROCAPS S.A., conforme a las facultades otorgadas por los Estatutos Sociales, todo lo cual consta en el Certificado de Existencia y Representación Legal de la Cámara de Comercio de Barranquilla, que reposa en sus archivos e inscrito en su debida oportunidad, me permito manifestarles que confiero poder especial, amplio y suficiente a las, personas que se relacionan a continuación funcionarios de la empresa, para que en nombre y representación de la sociedad, suscriban en forma Conjunta, Contratos de Suministro de Mercancías y Servicios con Entidades Oficiales; hasta por la suma de OCHOCIENTOS MIL DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE NORTEAMERICA (USD800.000.00). La conformación de estos dos nuevos Grupos A y B, reemplazaran a los funcionanos integrantes de los Grups A y B, que actualmente ss encuentran inscritos en la Cámara de Comereio de Barranquilla, con las mismas facultades anteriormente determinada, como relaciono seguidamente: Del grupo B: 1. SANDRA BIBIANA MALLUNGO BENITEZ C.C. No. 51.853.314, expedida

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A. ---
NIT: 890.106.527-5. ---

en Bogotá. ---

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 01 de Agosto de 2012, otorgado en Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 17 de Agosto de 2012 bajo el Nro 4,913 del libro respectivo, ---
consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, varón, mayor de edad, de ésta vecindad, identificado con la cédula de ciudadanía ---
No.7.463.982, expedida en Barranquilla, en mi condición de ---
Representante Legal y/o Presidente de la sociedad PROCAPS S.A., ---
conforme a las facultades otorgadas por los Estatutos Sociales, ---
todo lo cual consta en el Certificado de Existencia y ---
Representación Legal de la Cámara de Comercio de Barranquilla, que reposa en sus archivos e inscrito en su debida oportunidad, me ---
permito manifestarles que confiero poder especial, amplio y ---
suficiente, a las, personas que se relacionan a continuación ---
funcionarios de la empresa, para que en nombre y representación de la sociedad, suscriban en forma Conjunta, Contratos de Suministro de Mercancías y Servicios con Entidades Oficiales; hasta por la ---
suma de OCHOCIENTOS MIL DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE ---
NORTEAMERICA (USD800.000.00). La conformación de estos dos nuevos Grupos A y B, reemplazarán a los funcionarios integrantes de los ---
Grupos A y B, que actualmente se encuentran inscritos en la Cámara de Comercio de Barranquilla, con las mismas facultades ---
anteriormente determinada, como relaciono seguidamente: Del grupo B: 2. EDGAR BELTRAN ESTUPIÑAN C.C. No. 7.952.145, expedida en ---
Bogotá. ---

DE BARRANQUILLA

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 01 de Agosto de 2012, otorgado en Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 17 de Agosto de 2012 bajo el Nro 4,913 del libro respectivo, ---
consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, varón, mayor de edad, de ésta vecindad, identificado con la cédula de ciudadanía ---
No.7.463.982, expedida en Barranquilla, en mi condición de ---
Representante Legal y/o Presidente de la sociedad PROCAPS S.A., ---
conforme a las facultades otorgadas por los Estatutos Sociales, ---
todo lo cual consta en el Certificado de Existencia y ---
Representación Legal de la Cámara de Comercio de Barranquilla, que reposa en sus archivos e inscrito en su debida oportunidad, me ---
permito manifestarles que confiero poder especial, amplio y ---
suficiente a las, personas que se relacionan a continuación ---
funcionarios de la empresa, para que en nombre y representación de la sociedad, suscriban en forma Conjunta, Contratos de Suministro de Mercancías y Servicios con Entidades Oficiales; hasta por la ---
suma de OCHOCIENTOS MIL DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE ---
NORTEAMERICA (USD800.000.00). La conformación de estos dos nuevos Grupos A y B, reemplazarán a los funcionarios integrantes de los ---
Grupos A y B, que actualmente se encuentran inscritos en la Cámara de Comercio de Barranquilla, con las mismas facultades ---
anteriormente determinada, como relaciono seguidamente: Del grupo

***** C O N T I N U A *****



***** Pag. 10
CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA
06*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.
PROCAPS S.A.-----
NIT: 890.106.527-5.

B: 3. LILIANA BENAVIDES BUITRAGO C.C. No. 52.250.516, expedida en Bogotá.-----

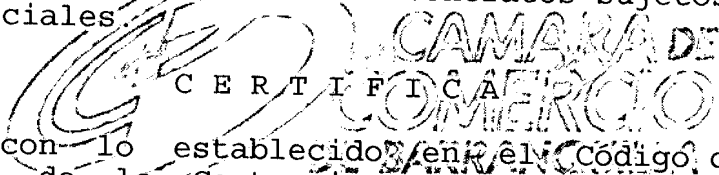
C E R T I F I C A

Que en esta Cámara de Comercio no aparecen inscripciones posteriores de documentos referentes a reforma, disolución, liquidación o nombramientos de representantes legales de la expresada sociedad.

C E R T I F I C A

Que su última Renovación fue el: 22 de Marzo de 2012.

La información sobre embargos de establecimiento se suministra en Certificados de Matrícula, la de contratos sujetos a registro, en Certificados Especiales.



De conformidad con lo establecido en el Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso y de la Ley 962 de 2005, los Actos Administrativos de Registro aquí certificados quedan en firme Diez (10) días hábiles después de la fecha de inscripción, siempre que no sean objeto de recursos.

m. Rojas