



No. 06-051721-00010-0000

Fecha: 2009-11-26 15:19:08 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
1ra. 11 PATENTEIYI Eje 379 FASENACIONALI
Act 400 OPOSIOSSERVTER Folios: 79

FORMULARIO UNICO DE OPOSICION
2000-12

1

OPOSICION A:

- | | |
|---|---|
| ☒ Patente de Invención | ☐ Marca Colectiva |
| ☐ Patente de Modelo de Utilidad | ☐ Marca de Certificación |
| ☐ Diseño Industrial | ☐ Lema Comercial |
| ☐ Esquema de Trazado para Circuitos Integrados | |
| ☐ Marcas de Productos o Servicios | |

2

**SOLICITUD
PUBLICADA**

Número del expediente: 06 051.721.
Solicitante: AVENTIS PHARMA S.A.
Apoderado: EMILIO FERRERO.
Título de la nueva creación o denominación del signo:
"ENOXAPARINA PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER."
Gaceta 607 de 31 de Agosto de 2009, N° de publicación 540.

3

OPOSICION PRESENTADA POR:

OPOSITOR		IDENTIFICACION
Nombre: TECNOQUIMICAS S.A., Sociedad comercial organizada y existente a las leyes Colombianas, con domicilio y sede principal en la Ciudad de Cali Valle. Dirección: Calle 23 # 7-39 Cali - Valle Teléfono: 882 5555 Fax: 883 8859 E-mail: Domicilio: Cali - Valle		C.C. ☐ NIT ☒ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 890.300.466-8
REPRESENTANTE O APODERADO (74)		IDENTIFICACION
Nombre: José Luis Reyes Villamizar Dirección: Cra. 17 No. 88-23, Of. 205 Teléfono: (1) 821.28.31 E-mail: info@reyes-abogados.com Fax: (1) 821.28.42 Domicilio: Bogotá, D.C.		C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 79'182.473 de Usaquén TP 44655

4

FUNDAMENTOS DE LA OPOSICION:

Causa: Incumplimiento de requisitos de patentabilidad (Título II, Capítulo I, Decisión 486 de 2000). Se violan los artículos 14, (las patentes de invención deben ser nuevas, tener nivel inventivo y ser susceptibles de aplicación industrial) 16, 18 y 20 literal d) (una invención tiene nivel inventivo si no es obvia para una persona versada en la materia)). Artículo 30 (Reivindicaciones) y artículo 42 (oposiciones) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Justificación: Ver Anexo



01



8 7 7 4 5 8 9 5 *

25 178

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/24

HORA: 10:41:05

OPERACION: 02NDG1124024

PAGINA: 31

CAPITAL PAGADO: \$21,792,754,000

NUMERO DE ACCIONES: 43,583,508

VALOR NOMINAL: \$500

CERTIFICA:

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 12 DE MARZO DE 2009

INSCRIPCION: 18 DE MARZO DE 2009 BAJO EL NRO. 3193 DEL LIBRO IX

CONSTA LA SITUACION DE CONTROL

SOCIEDAD CONTROLANTE

DENOMINACION: INVERSIONES TQ S.A.

NIT. 900.220.408-1

DOMICILIO: CALI

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

ACTIVIDAD: LAS ACTIVIDADES DE INVERSIONES TQ S.A. CORRESPONDEN A LA INVERSION EN SOCIEDADES MERCANTILES DE CUALQUIER NATURALEZA O ESPECIE, BIEN SEA NACIONALES O EXTRANJERAS QUE TENGAN COMO OBJETO SOCIAL LA FABRICACION, ENVASADO, DISTRIBUCION Y COMERCIALIZACION EN GENERAL DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS Y QUÍMICOS; MEDICAMENTOS O PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, PERFUMERIA O EFECTOS DE TOCADOR; PRODUCTOS VETERINARIOS, AGRÍCOLAS; ALIMENTOS NATURALES O PROCESADOS; PRODUCTOS DE CONSUMO POPULAR Y SERVICIOS EN GENERAL.

SOCIEDAD CONTROLADA

DENOMINACION: TECNOQUÍMICAS S.A.

NIT. 890.300.466-5

DOMICILIO: CALI

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

ACTIVIDAD: LAS ACTIVIDADES DE TECNOQUÍMICAS CORRESPONDEN A LA FABRICACION, EL ENVASADO, LA IMPORTACION, LA EXPORTACION, LA VENTA Y DISTRIBUCION DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS Y QUÍMICOS, MEDICAMENTOS O PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, PERFUMERIA O EFECTOS DE TOCADOR, PRODUCTOS VETERINARIOS Y PRODUCTO DE CONSUMO POPULAR DE CUALQUIER NATURALEZA.

SUBORDINACION. INVERSIONES TQ S.A. TIENE SUSCRITAS Y PAGADAS ACCIONES EN TECNOQUÍMICAS S.A. EN PORCENTAJE EQUIVALENTE AL 94.90% DEL CAPITAL SUSCRITO Y PAGADO DE DICHA SOCIEDAD, LO QUE CONFIGURA SITUACION DE SUBORDINACION EN LA QUE LA PRIMERA ES LA MATRIZ Y LA SEGUNDA LA FILIAL.

CERTIFICA:

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 14 DE SEPTIEMBRE 2009

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/24

HORA: 10:41:05

OPERACION: 02NDG1124024

PAGINA: 32

INSCRIPCIÓN: 18 DE SEPTIEMBRE DE 2009 NRO.10818 DEL LIBRO IX

CONSTA EL GRUPO EMPRESARIAL:

MATRIZ: TECNOQUÍMICAS S.A.

NIT: 890300466-5

DOMICILIO: SANTIAGO DE CALI.

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

ACTIVIDAD: DEDICADA A LAS SIGUIENTES ACTIVIDADES: LA FABRICACIÓN, EL ENVASADO, LA IMPORTACIÓN, LA EXPORTACIÓN, LA VENTA Y DISTRIBUCIÓN DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS Y QUÍMICOS, MEDICAMENTOS O PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, PERFUMERÍA O EFECTOS DE TOCADOR, PRODUCTOS VETERINARIOS Y PRODUCTO DE CONSUMO POPULAR DE CUALQUIER NATURALEZA.

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

NIT: 805003416-4

DOMICILIO: CALI VALLE DEL CAUCA

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

ACTIVIDAD: LA CUAL DESARROLLA LAS SIGUIENTES ACTIVIDADES: PRODUCCIÓN Y COMERCIALIZACIÓN EN EL MERCADO NACIONAL E INTERNACIONAL DE ADHESIVOS MEDICINALES TALES COMO CURAS, VENDITAS, ESPARADRAPOS, PARCHES, VENDAS; ADHESIVOS PARA USO EN OFICINA TALES COMO CINTAS, PEGANTES, PAPELES ADHESIVOS; Y CINTAS ADHESIVAS PARA USO INDUSTRIAL.

PRESUPUESTO DE CONTROL: TECNOQUIMICAS POSEE MAS DEL CINCUENTA POR CIENTO (50%) DEL CAPITAL DE LA SOCIEDAD ADHESIVOS INTERNACIONALES S.A.-ADHINTER S.A. Y EXISTE ENTRE ELLAS UNIDAD DE PROPÓSITO Y DIRECCIÓN, SEGÚN LO PREVISTO EN LOS ARTÍCULOS 26,27, Y 28 DE LA LEY 222 DE 1995

SUBORDINADA: INDUGRAFICAS S A S

NIT: 890304375-1

DOMICILIO: CALI, VALLE DEL CAUCA.

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

ACTIVIDAD: LA CUAL DESARROLLA ACTIVIDADES QUE CORRESPONDEN AL DESARROLLO DE NEGOCIOS RELACIONADOS CON LAS ARTES GRÁFICAS, LA DISTRIBUCIÓN DE LAS MISMAS YA SEA DE SUS PRODUCTOS PROPIOS O POR CONTRATO, TANTO EN EL MERCADO NACIONAL COMO EN EL INTERNACIONAL.

PRESUPUESTO DE CONTROL: TECNOQUÍMICAS POSEE MAS DEL CINCUENTA POR CIENTO (50%) DEL CAPITAL DE LA SOCIEDAD INDUGRAFICAS S A S Y EXISTE ENTRE ELLAS UNIDAD DE PROPÓSITO Y DIRECCIÓN, SEGÚN LO PREVISTO EN LOS ARTÍCULOS 26,27, Y

*** CONTINUA ***



01



* 8 7 7 4 8 3 9 6 *

76
179

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/24

HORA: 10:41:05

OPERACION: 02NDG1124024

PAGINA: 33

28 DE LA LEY 222 DE 1995

SUBORDINADA: TECNOFAR TQ SAS

NIT: 817003055

DOMICILIO: VILLA RICA, CAUCA

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

ACTIVIDAD: LA CUAL DESARROLLA ACTIVIDADES QUE CORRESPONDEN A LA PRODUCCIÓN Y COMERCIALIZACIÓN DE MEDICAMENTOS, FARMACÉUTICOS, BIOLÓGICOS, COSMÉTICOS Y ARTÍCULOS DE TOCADOR, QUÍMICOS, VETERINARIOS, AGRÍCOLAS, PRODUCTOS DE ASEO PARA EL HOGAR Y ENVASES PLÁSTICOS PARA TODO TIPO DE USO.

PRESUPUESTO DE CONTROL: TECNOQUÍMICAS POSEE MAS DEL CINCUENTA POR CIENTO (50%) DEL CAPITAL DE LA SOCIEDAD TECNOFAR TQ S A S Y EXISTE ENTRE ELLAS UNIDAD DE PROPÓSITO Y DIRECCIÓN , SEGÚN LO PREVISTO EN LOS ARTÍCULOS 26,27, Y 28 DE LA LEY 222 DE 1995

SUBORDINADA: COLOMBIANA DE ADHESIVOS COLDESIVOS S.A.S

NIT: 890302608-3

DOMICILIO: CALI, VALLE DEL CAUCA

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

ACTIVIDAD: LA CUAL DESARROLLA ACTIVIDADES CORRESPONDIENTES A LA FABRICACIÓN, IMPORTACIÓN Y EXPORTACIÓN DE PRODUCTOS ADHESIVOS, ABRASIVOS Y AISLANTES Y DE CONSUMO POPULAR.

PRESUPUESTO DE CONTROL: TECNOQUÍMICAS POSEE MAS DEL CINCUENTA POR CIENTO (50%) DEL CAPITAL DE LA SOCIEDAD COLOMBIANA DE ADHESIVOS COLDESIVOS S.A.S. Y EXISTE ENTRE ELLAS UNIDAD DE PROPÓSITO Y DIRECCIÓN , SEGÚN LO PREVISTO EN LOS ARTÍCULOS 26,27, Y 28 DE LA LEY 222 DE 1995

SUBORDINADA: TECNOQUÍMICAS DE ECUADOR S.A

DOMICILIO: DISTRITO METROPOLITANO DE QUITO, REPÚBLICA DE ECUADOR

NACIONALIDAD: ECUATORIANA

ACTIVIDAD: LA CUAL DESARROLLA LAS ACTIVIDADES DE VENTA AL POR MAYOR DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, VETERINARIOS Y AGRÍCOLAS, DE SUSTANCIAS ADHESIVAS, COSMÉTICAS Y DE HIGIENE Y DE PRODUCTOS QUÍMICOS ORGÁNICOS E INORGÁNICOS.

PRESUPUESTO DE CONTROL: TECNOQUÍMICAS POSEE MAS DEL CINCUENTA POR CIENTO (50%) DEL CAPITAL DE LA SOCIEDAD TECNOQUIMICAS DE ECUADOR S.A. Y EXISTE ENTRE ELLAS UNIDAD DE PROPÓSITO Y DIRECCIÓN , SEGÚN LO PREVISTO EN LOS ARTÍCULOS 26,27, Y 28 DE LA LEY 222 DE 1995

SUBORDINADA: LABORATORIOS TERAMED S.A DE C.V.

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/24

HORA: 10:41:05

OPERACION: 02NDG1124024

PAGINA: 34

DOMICILIO: SAN SALVADOR

NACIONALIDAD: SALVADOREÑA

ACTIVIDAD: LA CUAL DESARROLLA ACTIVIDADES QUE CORRESPONDEN A LA PRODUCCIÓN Y COMERCIALIZACIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS PARA CONSUMO HUMANO.

PRESUPUESTO DE CONTROL: TECNOQUÍMICAS POSEE MAS DEL CINCUENTA POR CIENTO (50%) DEL CAPITAL DE LA SOCIEDAD LABORATORIOS TERAMED S.A DE C.V. Y EXISTE ENTRE ELLAS UNIDAD DE PROPÓSITO Y DIRECCIÓN , SEGÚN LO PREVISTO EN LOS ARTÍCULOS 26, 27, Y 28 DE LA LEY 222 DE 1995

SUBORDINADA: DISTRIBUIDORA PRINCIPAL S.A DE C.V.

DOMICILIO: SAN SALVADOR

NACIONALIDAD: SALVADOREÑA

ACTIVIDAD: LA CUAL DESARROLLA ACTIVIDADES QUE CORRESPONDEN A LA COMERCIALIZACIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS PARA CONSUMO HUMANO.

PRESUPUESTO DE CONTROL: TECNOQUÍMICAS POSEE MAS DEL CINCUENTA POR CIENTO (50%) DEL CAPITAL DE LA SOCIEDAD DISTRIBUIDORA PRINCIPAL S.A DE C.V Y EXISTE ENTRE ELLAS UNIDAD DE PROPÓSITO Y DIRECCIÓN , SEGÚN LO PREVISTO EN LOS ARTÍCULOS 26, 27, Y 28 DE LA LEY 222 DE 1995

SUBORDINADA: GALEMI S.A. DE C.V

DOMICILIO: SAN SALVADOR

NACIONALIDAD: SALVADOREÑA

ACTIVIDAD: LA CUAL DESARROLLA ACTIVIDADES QUE CORRESPONDEN A LA COMERCIALIZACIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS PARA CONSUMO HUMANO.

PRESUPUESTO DE CONTROL: TECNOQUÍMICAS POSEE MAS DEL CINCUENTA POR CIENTO (50%) DEL CAPITAL DE LA SOCIEDAD GALEMI S.A DE C.V. Y EXISTE ENTRE ELLAS UNIDAD DE PROPÓSITO Y DIRECCIÓN , SEGÚN LO PREVISTO EN LOS ARTÍCULOS 26, 27, Y 28 DE LA LEY 222 DE 1995

SUBORDINADA: DROGUERÍA FARMACÉUTICA MONTREAL S.A.

DOMICILIO: GUATEMALA

NACIONALIDAD: GUATEMALTECA

ACTIVIDAD: LA CUAL DESARROLLA ACTIVIDADES QUE CORRESPONDEN A LA COMERCIALIZACIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS PARA CONSUMO HUMANO

PRESUPUESTO DE CONTROL: TECNOQUÍMICAS POSEE MAS DEL CINCUENTA POR CIENTO

*** CONTINUA ***



01



* 8 7 7 4 6 8 9 7 *

27/80

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/24

HORA: 10:41:05

OPERACION: 02NDG1124024

PAGINA: 35

(501) DEL CAPITAL DE LA SOCIEDAD DROGUERÍA FARMACÉUTICA MONTREAL S.A Y EXISTE ENTRE ELLAS UNIDAD DE PROPÓSITO Y DIRECCIÓN , SEGÚN LO PREVISTO EN LOS ARTÍCULOS 26, 27, Y 28 DE LA LEY 222 DE 1995

CERTIFICA:

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.7050-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: TECNOQUIMICAS
UBICADO EN: CL. 23 NRO. 7 39 DE CALI
RENOVO : POR EL AÑO 2009

CERTIFICA:

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.311235-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: TECNOQUIMICAS
UBICADO EN: CL. 23 NRO. 4 66 DE CALI
FECHA MATRICULA : 22 DE ABRIL DE 1992
RENOVO : POR EL AÑO 2009

CERTIFICA:

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.606730-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: TECNOQUIMICAS S A JAMUNDI
UBICADO EN: --CARRETERA JAMUNDI KM. 23 DE JAMUNDI
FECHA MATRICULA : 14 DE ABRIL DE 2003
RENOVO : POR EL AÑO 2009

CERTIFICA:

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.606736-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: TECNOQUIMICAS S A YUMBO
UBICADO EN: --CL. 15 NRO. 30 98 AUTOPISTA CALI-YUMBO KILOMETRO 4 DE YUMBO
FECHA MATRICULA : 14 DE ABRIL DE 2003
RENOVO : POR EL AÑO 2009

CERTIFICA:

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.754341-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIOS MK VISION
UBICADO EN: CL. 23 NRO. 7 34 DE CALI
FECHA MATRICULA : 19 DE DECEMBER DE 2008
RENOVO : POR EL AÑO 2009

CERTIFICA:

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.754342-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIOS MK CARDIO

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/24

HORA: 10:41:05

OPERACION: 02NDG1124024

PAGINA: 36

UBICADO EN: CL. 23 NRO. 7 34 DE CALI
FECHA MATRICULA : 19 DE DECEMBER DE 2008
RENOVO : POR EL AÑO 2009

CERTIFICA:

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO
EL NRO.754339-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIOS MK FEMME
UBICADO EN: CL. 23 NRO. 7 34 DE CALI
FECHA MATRICULA : 19 DE DECEMBER DE 2008
RENOVO : POR EL AÑO 2009

CERTIFICA:

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO
EL NRO.754340-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIOS MK
UBICADO EN: CL. 23 NRO. 7 34 DE CALI
FECHA MATRICULA : 19 DE DECEMBER DE 2008
RENOVO : POR EL AÑO 2009

CERTIFICA:

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO
EL NRO.761356-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: ALMACEN VENTA A EMPLEADOS
UBICADO EN: CL. 23 NRO. 6 65 DE CALI
FECHA MATRICULA : 30 DE MARCH DE 2009

CERTIFICA:

QUE LA SOCIEDAD EFECTUO LA RENOVACION DE SU MATRICULA MERCANTIL EL 30 DE
MARCH DE 2009 .

CERTIFICA:

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

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

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

DADO EN CALI A LOS 24 DIAS DEL MES DE NOVEMBER DEL AÑO 2009 HORA: 10:39:36



01



* 8 7 7 4 5 9 9 8 *

28/12/181

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

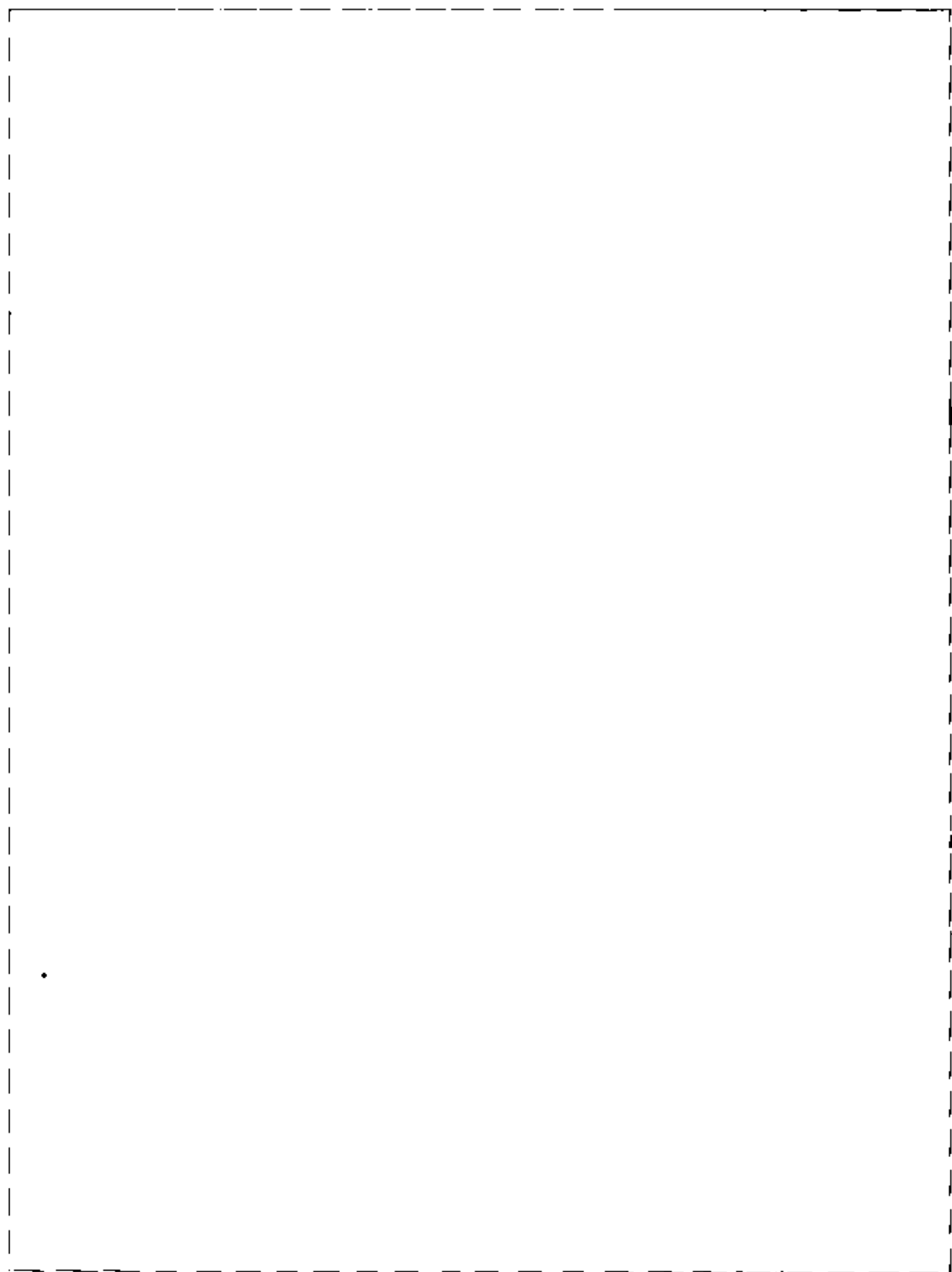
FECHA: 2009/11/24

HORA: 10:41:05

OPERACION: 02NDG1124024

PAGINA: 37

Handwritten signature



79
182

Superintendencia de Industria y Comercio

Acto de Inscripción

RECIBO ORIGINAL DE CHAN : 04 - 84,164
FECHA : Noviembre 26 de 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-051721-00010-0000
Fecha: 2009-11-26 18:19:03 Dep. 2020 DIR. NUEVASCR
Tm 11 PATENTERYH Eje 379 FASE NACIONAL II
Act. 400 OPOS/OBSERVTER FOLIOS 70

***** PRODUCTOS *****

DEPOSITANTE	Tipo FROU	CANAL	USUARIO	NÚM. FROU	TOTAL FROU	VAL. FROU
REYES + REYES HERRERA	CONSTITUCIÓN	USUARIO DE BÚSQUEDA	00277400	10027400	00277400	000,000.00
REYES + REYES HERRERA	CONSTITUCIÓN	USUARIO DE BÚSQUEDA	00277400	10027400	00277400	000,000.00
REYES + REYES HERRERA	CONSTITUCIÓN	USUARIO DE BÚSQUEDA	00277400	10027400	00277400	000,000.00

***** PRODUCTOS *****

USUARIO REGISTRADO	CORRECCIÓN	TOTAL CORRECCIÓN
REYES + REYES HERRERA	USUARIO DE BÚSQUEDA	000,000.00
REYES + REYES HERRERA	USUARIO DE BÚSQUEDA	000,000.00

USUARIO REGISTRADO DE BÚSQUEDA

FECHA DE CHAN

RECIBO DE CHAN

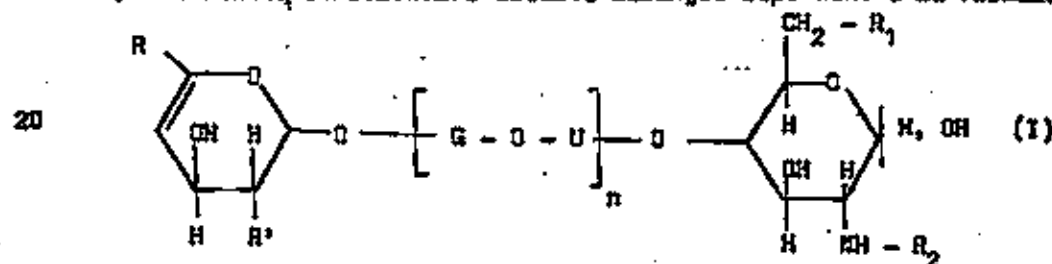
Revendications de brevet

1. Mélanges de polysaccharides sulfatés ayant la structure générale des polysaccharides constitutifs de l'héparine et dont les groupes acides sont sous forme libre ou salifiés, caractérisés en ce que les polysaccharides constitutifs desdits mélanges possèdent une double liaison éthylénique à l'une des extrémités de leur chaîne et en ce que les mélanges présentent, à l'état de sel de sodium, les caractéristiques suivantes :

- pourcentage de soufre : 9 % à 13,8 %
- pourcentage d'azote : 1,8 % à 2,8 %
- pourcentage d'acides uroniques : 20 % à 30 %
- poids moléculaire moyen en poids : 2 000 à 10 000 daltons
- pouvoir rotatoire spécifique en solution aqueuse à 20°C :

$$[\alpha]_D^{20} : +25^{\circ} \text{ à } +35^{\circ}$$

2. Mélanges selon la revendication 1, caractérisés en ce que les polysaccharides constitutifs desdits mélanges répondent à la formule :



- dans laquelle R désigne un atome d'hydrogène ou un groupe carboxylique, sous forme acide ou sous forme salifiée, R' désigne un groupe OH ou un groupe sulfate, sous forme acide ou sous forme salifiée, R₁ désigne un groupe OH ou un groupe sulfate, sous forme acide ou sous forme salifiée, R₂ désigne un groupe sulfonate, sous forme acide ou sous forme salifiée, ou un groupe acétyle, -O- désigne un pont oxygène, les chaînes G désignent les chaînes du type glucosamine figurant dans la structure de l'héparine, les chaînes U désignent les chaînes du type acide uronique (acide D-glucuronique, acide L-iduronique, acide L-iduronique sulfaté) figurant dans la structure de l'héparine, et n est un nombre entier de 3 à 20, les groupes acides des polysaccharides étant sous forme libre ou sous forme salifiée.

3. Mélanges selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisés en ce qu'ils présentent, à l'état de sel de sodium, les caractéristiques suivantes :

- poids moléculaire moyen en poids : 8 000 à 10 000 daltons
- activité anticoagulante in vitro Codex : 130 à 160 u.i./mg
- activité in vitro anti-Xa : 130 à 160 u.i./mg
- activité in vitro A.P.T.T. : 100 à 150 u.i./mg
- rapport $\frac{\text{activité in vitro anti-Xa}}{\text{activité in vitro A.P.T.T.}}$: 1 à 1,5

4. Mélanges selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisés en ce qu'ils présentent, à l'état de sel de sodium, les caractéristiques suivantes :

- poids moléculaire moyen en poids : 3 000 à 8 000 daltons
- activité anticoagulante in vitro Codex : 80 à 140 u.i./mg
- activité in vitro anti-Xa : 120 à 250 u.i./mg
- activité in vitro A.P.T.T. : 80 à 120 u.i./mg
- rapport $\frac{\text{activité in vitro anti-Xa}}{\text{activité in vitro A.P.T.T.}}$: 1,4 à 3

5. Mélanges selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisés en ce qu'ils présentent, à l'état de sel de sodium, les caractéristiques suivantes :

- poids moléculaire moyen en poids : 2 000 à 7 000 daltons
- activité anticoagulante in vitro Codex : 10 à 60 u.i./mg
- activité in vitro anti-Xa : 80 à 250 u.i./mg
- activité in vitro A.P.T.T. : 10 à 80 u.i./mg
- rapport $\frac{\text{activité in vitro anti-Xa}}{\text{activité in vitro A.P.T.T.}}$: 2 à 10

6. Mélange selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'il présente, à l'état de sel de sodium, les caractéristiques suivantes :

- poids moléculaire moyen en poids : 4 200 daltons

- pouvoir rotatoire $\left[\alpha \right]_D^{20} = + 33^\circ$

8

- activité anticoagulante in vitro Codex : 50 u.i./mg

- activité in vitro anti-Xa : 140 u.i./mg

- activité in vitro A.P.T.T. : 33 u.i./mg

7. Mélange selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'il présente, à l'état de sel de sodium, les caractéristiques suivantes :

10

- poids moléculaire moyen en poids : 4 100 daltons

- pouvoir rotatoire $\left[\alpha \right]_D^{20} = + 33^\circ$

- activité anticoagulante in vitro Codex : 50 u.i./mg

15

- activité in vitro anti-Xa : 130 u.i./mg

- activité in vitro A.P.T.T. : 30 u.i./mg

8. Mélange selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'il présente, à l'état de sel de sodium, les caractéristiques suivantes :

20

- poids moléculaire moyen en poids : 4 600 daltons

- pouvoir rotatoire $\left[\alpha \right]_D^{20} = + 35^\circ$

- activité anticoagulante in vitro Codex : 54 u.i./mg

- activité in vitro anti-Xa : 110 u.i./mg

25

- activité in vitro A.P.T.T. : 33 u.i./mg

9. Mélange selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'il présente, à l'état de sel de sodium, les caractéristiques suivantes :

30

- poids moléculaire moyen en poids : 4 000 daltons

- pouvoir rotatoire $\left[\alpha \right]_D^{20} = + 38^\circ$

- activité anticoagulante in vitro Codex : 80 u.i./mg

- activité in vitro anti-Xa : 150 u.i./mg

- activité in vitro A.P.T.T. : 45 u.i./mg

10. Mélange selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'il présente, à l'état de sel de sodium, les caractéristiques suivantes :

- poids moléculaire moyen en poids : 3 800 daltons

5 - pouvoir rotatoire $\left[\alpha \right]_D^{20} = + 41^\circ$

- activité anticoagulante in vitro Codex : 62 u.i./mg

- activité in vitro anti-Xa : 159 u.i./mg

- activité in vitro A.P.T.T. : 40 u.i./mg

10 11. Mélange selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'il présente, à l'état de sel de sodium, les caractéristiques suivantes :

- poids moléculaire moyen en poids : 2 800 daltons

15 - pouvoir rotatoire $\left[\alpha \right]_D^{20} = + 27^\circ$

- activité anticoagulante in vitro Codex : 40 u.i./mg

- activité in vitro anti-Xa : 90 u.i./mg

- activité in vitro A.P.T.T. : 20 u.i./mg

12. Mélange selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'il présente, à l'état de sel de sodium, les caractéristiques suivantes :

20 - poids moléculaire moyen en poids : 4 000 daltons

- pouvoir rotatoire $\left[\alpha \right]_D^{20} = + 40^\circ$

- activité anticoagulante in vitro Codex : 78 u.i./mg

- activité in vitro anti-Xa : 140 u.i./mg

25 - activité in vitro A.P.T.T. : 38 u.i./mg

13. Mélange selon la revendication 4, caractérisé en ce qu'il présente, à l'état de sel de sodium, les caractéristiques suivantes :

- poids moléculaire moyen en poids : 4 000 daltons

30 - pouvoir rotatoire $\left[\alpha \right]_D^{20} = + 45^\circ$

- activité anticoagulante in vitro Codex : 110 u.i./mg

- activité in vitro anti-Xa : 170 u.i./mg

- activité in vitro A.P.T.T. : 86 u.i./mg

14. Procédé de préparation des mélanges selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir, en milieu aqueux et à une température de 20°C à 80°C, un ester d'héparine, soluble dans l'eau, résultant de l'estérification partielle ou totale des groupes acides carboxyliques de l'héparine avec une base minérale ou organique soluble dans l'eau et isole le produit de dépolymérisation ainsi formé.
15. Procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce que la concentration molaire de la base dans le milieu est 0,1 à 0,6.
16. Procédé de préparation des mélanges selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir un ester d'héparine résultant de l'estérification partielle ou totale des groupes acides carboxyliques de l'héparine avec une base, au sein d'un solvant organique inerte du dit ester, isole le produit de dépolymérisation ainsi formé à l'état de sel alcalin et l'hydrolyse par une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium ou moins 1N à basse température.
17. Procédé selon la revendication 16, caractérisé en ce que la réaction de l'ester d'héparine avec la base est effectuée à une température de 20°C à 80°C.
18. Médicament utilisable en particulier pour la prévention et le traitement des thromboses et pour le traitement de l'hyperlipémie, caractérisé en ce qu'il contient comme ingrédient actif un mélange de polysaccharides sulfatés tel que défini dans chacune des revendications 1 à 13, les groupes acides desdits polysaccharides étant sous forme de sels pharmaceutiquement acceptables.
19. Médicament selon la revendication 18, caractérisé en ce que les groupes acides des polysaccharides sulfatés sont sous forme de sel de sodium, de sel de calcium ou de sel de magnésium.

PubMed

U.S. National Library of Medicine
National Institutes of Health

194

Display Settings: Abstract

Semin Thromb Hemost. 2000;26 Suppl 1:69-77.

Low-molecular-weight heparin and cancer.

Zacharski LR, Ornstein DL, Mamourian AG.

VA Medical & Regional Office Center, White River Junction, Vermont 05009, USA. leo.r.zacharski@dartmouth.edu

Heparin is a familiar anticoagulant drug with properties that may impede tumor growth; it modifies properties of cells that contribute to malignant dissemination such as angiogenesis, growth factor and protease activity, immune function, proliferation, and gene expression. Heparin has antitumor effects in animal models of malignancy, and studies in human malignancy show improved cancer outcome with heparin treatment. Meta-analyses comparing unfractionated heparin (UFH) and low-molecular-weight heparin (LMWH) for treatment of deep-vein thrombosis have shown apparent substantial improvement in cancer outcome in the subset of patients with malignancy who were randomly assigned to receive LMWH. This experience, together with the favorable pharmacokinetic properties of LMWH, provides a rationale for prospective clinical trials of LMWH in patients with cancer. Such trials should provide (a) definitive data on possible antitumor effects of this treatment, (b) insight into possible heterogeneous responses to heparin treatment among different histological types and stages of malignancy, and (c) a setting for exploring mechanisms of antineoplastic effect in human malignancy.

PMID: 11011810 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Publication Types, MeSH Terms, Substances

LinkOut - more resources

PubMed

U.S. National Library of Medicine
National Institutes of Health

Display Settings: Abstract

Curr Opin Pulm Med. 2002 Sep;8(5):370-82.

The heparins and cancer.

Zacharski LR, Loyms JT.

The Department of Veterans Affairs Medical Center, White River Jct., Vermont 05009, USA.
leo.r.zacharski@dartmouth.edu

Heparin, and particularly low molecular weight heparin, is widely used for the treatment of patients with deep vein thrombosis (DVT) and the prevention of DVT that commonly accompanies malignancy. Malignant growth has also been linked experimentally to the function of heparin-like glycosaminoglycans (HLAGAs). In addition to the voluminous general literature on this subject, the heparin-cancer link has been the theme of at least three entire journal issues in recent months. These include the June 15, 2001 issue of Thrombosis Research, the November 2001 Supplement to Haemostasis, and the February 2002 issue of Seminars in Thrombosis and Hemostasis. Previous reviews have documented the historical development of this link that includes evidence from basic biochemistry and cell biology, studies in experimental animal model systems, and clinical trials. This concise review updates recent basic and clinical data on the heparin-cancer link that clarify mechanisms by which HLAGAs regulate the malignant behavior of cells. Electronic access to information that is increasing geometrically has become indispensable. Evidence for control of tumor cell growth by heparin-binding growth factors, tumor cell invasion by heparin-inhibitable enzyme systems, tumor cell metastasis by heparin-binding cell surface selectins, tumor angiogenesis, and tumor matrix formation related to deposition of fibrinogen/fibrin provides a secure theoretical foundation for systematic testing of this class of compounds in patients with cancer. HLAGAs may be a fundamental intermediate in the abnormal growth regulation characteristic of neoplasia that is susceptible to targeted intervention.

PMID: 12172439 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Publication Types, MeSH Terms, Substances

LinkOut - more resources



US 20030195461A1

156
53

(19) United States

(12) Patent Application Publication

Demopoulos et al.

(10) Pub. No.: US 2003/0195461 A1

(43) Pub. Date: Oct. 16, 2003

(34) IRRIGATION SOLUTION AND METHODS
FOR INHIBITION OF TUMOR CELL
ADHESION, PAIN AND INFLAMMATION(60) Provisional application No. 60/162,416, filed on Oct.
28, 1999.

Publication Classification

(73) Inventors: Gregory A. Demopoulos, Mercer Island,
WA (US); Pamela Pierce-Palmer, San
Francisco, CA (US); Jeffrey M. Harz,
Mill Creek, WA (US); Darrell L.
Tanelian, Dallas, TX (US)(51) Int. Cl.⁷ A61K 31/00; A61M 31/00
(52) U.S. Cl. 604/59; 514/7Correspondence Address:
OMEROS MEDICAL SYSTEMS, INC.
1420 FIFTH AVENUE
SUITE 2678
SEATTLE, WA 98101 (US)

(57) ABSTRACT

(73) Assignee: Omeros Corporation

(21) Appl. No.: 10/288,997

(22) Filed: Nov. 6, 2002

Related U.S. Application Data

(63) Continuation of application No. 09/658,815, filed on
Sep. 11, 2000, now Pat. No. 6,492,332, which is a
continuation-in-part of application No. 09/072,913,
filed on May 4, 1998, now Pat. No. 6,261,279, which
is a continuation of application No. 08/670,699, filed
on Jan. 26, 1996, now Pat. No. 5,820,533, which is a
continuation-in-part of application No. PCT/US95/
16028, filed on Dec. 12, 1995, which is a contin-
uation-in-part of application No. 08/353,775, filed on
Dec. 12, 1994, now abandoned.

A method and solution for perioperatively inhibiting tumor cell adhesion and a variety of pain and inflammation processes at wounds from general surgical procedures including oral/dental procedures. The solution preferably includes at least one anti-tumor cell adhesion agent and multiple pain and inflammation inhibitory agents at dilute concentration in a physiologic carrier, such as saline or lactated Ringer's solution. The solution is applied by continuous irrigation of a wound during a surgical procedure for preemptive inhibition of pain and while avoiding undesirable side effects associated with oral, intramuscular, subcutaneous or intravenous application of larger doses of the agents. One preferred solution to inhibit tumor cell adhesion, pain and inflammation includes at least one anti-tumor cell adhesion agent, a serotonins antagonist, a serotonin agonist, a histamine antagonist, a serotonin agonist, a cyclooxygenase inhibitor, a neurokinin antagonist, a neurokinin agonist, a purinocceptor antagonist, an ATP-sensitive potassium channel opener, a calcium channel antagonist, a bradykinin antagonist, a bradykinin agonist and a μ -opioid agonist.

lines to selectins using an *in vitro* flow model. Recombinant forms of P-selectin and Chinese hamster ovary cells expressing P-selectin supported attachment and rolling of KM12-L4 colon carcinoma cells and this effect was abolished by pretreatment of the KM12-L4 cells with neuraminidase. KM12-L4 cells interact with P-selectin through a PSGL-1-independent adhesion pathway. An E-selectin-IgG chimera was also found to support sialylated moiety-dependent adhesion of colon carcinoma cells under fluid flow. Thus, sialylated moieties are involved in the selectin mediated adhesion of human cancer cells to IL-1-stimulated endothelium under flow conditions. Furthermore, the efficiency of E-selectin-mediated binding of human colon carcinoma cells to human and mouse EC has been found to be correlated with the metastatic potential of the cancer cells.

[0101] Recent studies evaluated the role of E-selectin-sialyl Lewis x (SLe^x)/sialyl Lewis a (SLe^a) interaction in mediating *in vitro* adhesion of two human colon cancer cell lines, HT-29 and COLO 201, to human umbilical cord endothelial cells (HUVEC). Colon cancer cell lines had a strong expression of carbohydrate epitopes and it was established that adhesion of HT-29 and COLO 201 cells to IL-1-stimulated HUVEC could be inhibited by a monoclonal antibody directed against E-selectin. Prior incubation of cells with two different antibodies directed against SLe^x and antibodies directed against related Lewis epitopes, Le^a and Le^x, had no significant effect on adhesion. Three antibodies directed against SLe^x differed in their capacity to inhibit the adhesion of HT-29 and COLO 201 cells. Thus, the SLe^x epitope is important for adhesion of colon cancer cells mediated predominantly by E-selectin.

[0102] Additional studies have demonstrated that pretreatment of HUVEC with tumor necrosis factor- α (TNF- α) augmented the binding of the COLO 205 carcinoma cell line. The increased adhesion was both concentration- and time-dependent with maximal tumor cell attachment found at 4 hr. This result was consistent with increased expression of the adhesion molecule E-selectin on the endothelium. Incubation of TNF-stimulated HUVECs with BB11, an anti-E-selectin mAb, prior to the addition of COLO 205 resulted in complete inhibition of adherence of the tumor cells. These studies confirm the utility of specific antibodies directed against E-selectins to inhibit tumor cell attachment to endothelial cell targets. Other studies have found that pretreatment with either an anti-P-selectin or an anti-L-selectin monoclonal antibody (i.e., MAb PB 1.3 and MAb DREG-200), or a sialyl Lewis^x-containing oligosaccharide (SLe^x-OS) are effective in inhibiting cell adhesion.

[0103] Similar *in vitro* and *in vivo* studies have established a role for selectins in the process of metastasis using SW1990 cells derived from a human pancreatic malignancy. SW1990 cells also strongly express SLe^x and SLe^a antigens, CD44II, and β 1 integrin. These cells exhibit binding activity to IL-1-activated HUVECs and human peritoneal mesothelial cells. The adhesion leading to implantation of cancer cells to endothelial cells was inhibited by treatment with the antibodies against SLe^x and against β 1 integrin. In animal studies, treatments with the antibodies against SLe^x and β 1 integrin each inhibited the development of liver metastasis in nude mice with SW1990 cells and prolonged their survival.

[0104] Elucidation of the signal transduction properties of the selectins has revealed a common mechanism shared by

other cell adhesion receptors. Studies using HT-29 human colon carcinoma cells, which adhere specifically to an E-selectin-IgG chimera, have shown that, upon adhesion to E-selectin, there is an increase in the amount of tyrosine phosphorylation of several proteins in HT-29 cell lysates. This effect is specific for adhesion to E-selectin, since addition of an E-selectin blocking monoclonal antibody caused a significant decrease in tyrosine phosphorylation relative to E-selectin alone. A kinase assay showed a dose-dependent and significant decrease in *c-src* activity upon adhesion to E-selectin, which correlates with an increase in phosphorylation of Tyr 527, the negative regulatory tyrosine. These studies identify a signaling pathway involving the E-selectin ligand on HT-29 cells and *c-src*.

[0105] Other studies have demonstrated that lymphocyte binding to P-selectin induces tyrosine phosphorylation of distinct proteins. Activation appears to occur at the initial contact with surface adhesion molecules. The P-selectin effect was time dependent, demonstrating an early response after 10 min and a maximum effect at 30 min. Identified proteins included pp125 focal adhesion kinase (FAK) and paxillin. Treatment with a tyrosine kinase inhibitor, genistein, or with the protein kinase C inhibitor, staurosporine, resulted in decreased pp125 FAK phosphorylation. These signaling mechanisms provide a rationale for the therapeutic potential of tyrosine kinase inhibitors as anti-adhesion agents based upon their action as direct inhibitors of selectin receptor-mediated signaling. The rapid signaling properties of the selectin receptors underscore the requirement for delivery of the therapeutic agent at the beginning of the surgical procedure to provide a preemptive inhibitory effect.

[0106] This invention provides a method for inhibiting the spread of metastatic tumor cells by administering to a patient a pharmaceutical composition containing a therapeutically effective amount of an anti-E-selectin specific mAb or antibody fragment, and/or an anti-P-selectin specific mAb or antibody fragment, and/or an anti-L-selectin specific mAb or antibody fragment, and/or an anti-sialyl Lewis^x (SLe^x) mAb in combination with either one or more anti-inflammatory and/or anti-pain and/or anti-spasm and/or anti-constipation agents.

[0107] Studies have also found that heparin inhibited the binding of selectins to their carbohydrate ligands. Heparin (enoxaparin) inhibition of selectin interactions is expected to decrease selectin-related tumor cell adhesion.

[0108] Examples of selectin antagonists suitable for the present invention are listed below. For each of the listed agents, the preferred and most preferred concentrations of an irrigation solution containing the listed agent are provided, such concentrations expected to be therapeutically effective.

TABLE 4

Agent	Therapeutic and Preferred Concentrations of Selectin Receptor Antagonists	
	Therapeutic Preferred Concentrations (μ g/ml)	Most Preferred Concentrations (μ g/ml)
anti-SLe ^x mAb (PB1.3)	0.1-1000	100
anti-SLe ^a mAb	1-1000	100
DREG-200		



US 2003/0109491A1

158
-55-7(19) **United States**(12) **Patent Application Publication**(10) Pub. No.: **US 2003/0109491 A1**

Ulmer et al.

(43) Pub. Date:

Jun. 12, 2003(54) **USE OF HEPARINOID DERIVATIVES FOR THE TREATMENT AND DIAGNOSIS OF DISORDERS WHICH CAN BE TREATED WITH HEPARINOIDS**(30) **Foreign Application Priority Data**

Aug. 22, 2001 (DE)..... 10141106.5

Publication Classification(76) *Inventors:* Wolfgang Ulmer, Eppstein (DE);
Hans-Paul Juretschke, Dreieich (DE);
Christopher Kern, Edenkoben (DE)(51) Int. Cl.⁷ C08B 37/10; A61K 31/727(52) U.S. Cl. 514/56; 534/15; 514/54; 536/21;
536/53**Correspondence Address:**ROSS J. OEHLER
AVENTIS PHARMACEUTICALS INC.
ROUTE 202-206
MAIL CODE: D303A
BRIDGEWATER, NJ 08807 (US)(57) **ABSTRACT**

Heparinoid derivatives comprising a chelating agent which is covalently bonded to the heparinoid, and a paramagnetic metal cation from the series of transition metals Sc, Ti, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Mo, Ru or of the lanthanides, are suitable for producing medicaments both for therapy and for diagnostic purposes, for localizing the dose employed, and for monitoring the result of treatment of disorders such as thrombosis and osteoarthritis.

(21) Appl. No. 10/223,145

(23) Filed: Aug. 19, 2002

[0025] The resulting heparinoid derivative of the invention can be further purified depending on the intended use. For example, the salt can be removed by dialysis or gel filtration. The resulting product can then be freeze-dried.

[0026] Heparin and physiologically tolerated salts of heparin are known and can be prepared as described, for example, in U.S. Pat. No. 5,389,618. They are mixtures of sulfated polysaccharides with the basic structure of the polysaccharides forming heparin, which are characterized by having an average molecular weight of about 4,500 daltons, which is lower than that of heparin, by comprising between 9% and 20% chains with a molecular weight of less than 2,000 daltons and only between 5% and 20% chains with a molecular weight of more than 8,000 daltons, and by the ratio of weight average molecular weight to number average molecular weight in them being between 1.3 and 1.6.

[0027] The invention also relates to medicaments having an effective content of at least one heparinoid derivative and/or a physiologically tolerated salt of the heparinoid derivative together with a pharmaceutically suitable and physiologically tolerated carrier, additive and/or other active ingredients and excipients.

[0028] Physiologically tolerated salts are prepared from heparinoid derivatives capable of salt formation in the manner known per se. The carboxylic acids form stable alkali metal, alkaline earth metal or, where appropriate, substituted ammonium salts with basic reagents such as hydrides, carbonates, bicarbonates, alcoholates, and ammonia or organic bases, for example, trimethylamine or triethylamine, ethanalamine or triethanolamine or else basic amino acids, for example lysine, ornithine or arginine. Where the heparinoid derivatives have basic groups, it is also possible to prepare stable acid addition salts with strong acids. Suitable for this purpose are both inorganic and organic acids, such as, for example, hydrochloric, hydrosulfuric, sulfuric, phosphoric, methanesulfonic, benzenesulfonic, *p*-toluenesulfonic, 4-bromobenzenesulfonic, cyclohexanesulfonic, trifluoromethylsulfonic, acetic, oxalic, tartaric, succinic or trifluoroacetic acid.

[0029] The invention also relates to a process for producing a medicament, which comprises making a suitable dosage form from the heparinoid derivative of the invention with a pharmaceutically suitable and physiologically tolerated carrier and, where appropriate, other suitable active ingredients, additives or excipients.

[0030] Excipients which are frequently used and which may be mentioned are lactose, mannitol and other sugars, magnesium carbonate, lactalbumin, gelatin, starch, cellulose and its derivatives, animal and vegetable oils such as fish liver oil, sunflower, peanut or sesame oil, polyethylene glycol, and solvents such as sterile water, dimethyl sulfoxide (DMSO) and monohydric or polyhydric alcohols such as, for example, glycerol.

[0031] Because of the pharmacological properties, the heparinoid derivatives of the invention are suitable for the prophylaxis and therapy of all disorders in the course of which an increased catabolic activity of proteinases such as metalloproteinases plays a crucial part.

[0032] This is the case, for example, in degenerative joint disorders such as osteoarthritis, spondylosis, chondrolysis

after joint trauma or prolonged immobilization of joints following meniscus or patella injuries or torn ligaments; also in disorders of connective tissue such as collagenoses, periodontal disorders, disturbances of wound healing and chronic disorders of the locomotor system such as inflammatory, immunology- or metabolism-related acute and chronic arthritis, myopathies, myalgias and disturbances of bone metabolism.

[0033] The heparinoid derivatives of the invention can likewise be employed advantageously as antithrombotic agents. They can be used in particular for preventing venous thromboses in risk situations. This also applies to situations where the risk is chronic. The heparinoid derivatives of the invention make it possible in particular to reduce, with fixed doses, the risks of thrombotic events in orthopedic surgery.

[0034] An advantageous therapeutic use of heparinoid derivatives of the invention is based on the prevention of arterial thrombotic events, in particular in the event of a myocardial infarction, associated with unstable angina pectoris or recurrent angina. A further interesting use of the heparinoid derivative of the invention is based on the possibility of using them to prevent venous thromboses in surgical patients postoperatively. This use is exceptionally advantageous because it permits the risks of a hemorrhage to be avoided during the operation. It is equally advantageous to use the heparinoid derivatives of the invention after angiography and in therapy of stenosis and restenosis.

[0035] Further possible applications of the heparinoid derivatives of the invention relate to advantageous effects in tumor and metastasis therapy in oncology (antiproliferative effects), in the therapy of inflammatory disorders (anti-inflammatory effect), for disorders of the central nervous system (CNS), and for transplants. The administration is likewise possible for ischemias associated with myocardial and cerebral infarctions (reduction of infarct size), for asthma (effect on tryptase) or angiogenesis (promoting effect of FGF-mediated cell proliferation).

[0036] The heparinoid derivatives of the invention are generally administered parenterally. It can take place by subcutaneous, intra-articular, intraperitoneal or intravenous injection. Rectal, oral, inhalation or transdermal administration is likewise possible. Intra-articular injection is preferred for osteoarthritis.

[0037] The pharmaceutical products are preferably produced and administered in dosage units, each unit comprising as active ingredient a particular dose of the heparinoid derivative of the invention. This dose can be from about 0.5 μ g to about 200 mg for injection solutions in ampoule form, preferably from about 10 mg to 80 mg for systemic administration, and preferably 1 μ g to 10 mg for local administration.

[0038] The invention also relates to the use of the heparinoid derivatives of the invention for monitoring and diagnosis of the progress of disorders whose course involves an increased activity of metalloproteinases.

[0039] The invention also relates to the use of the heparinoid derivatives of the invention for producing a diagnostic test system. The invention further relates to the use of such a diagnostic test system for monitoring the result of treatment and functional characterization of disorders.

159
266 7

them at a concentration of 10 mM, and with EN-50 and EN-15 there is cross distortion of the image because of the local inhomogeneity of the homogeneity of the magnetic field due to the higher gadolinium concentration per unit of concentration. There is a signal enhancement by a factor of about 10 in relation to the signal of the surrounding distilled water in the tubes with EN-50 and EN-15 at a concentration of 0.1 mM and those with the derivatives EN-8 and EN-3 at a concentration of 1.0 mM. The signal enhancement in the remaining tubes decreases in accordance with the lower concentration of the hepatoid derivatives of the invention and the lower relative gadolinium concentration.

[0088] The T2 relaxation time for the individual substances is determined in a spin-echo experiment with 16 individual echoes (TE: 13 msec, TR=3000 msec, 16 echoes, NA=1, matrix 2562). The results are summarized numerically in table 3. In all 10 mM solutions of the hepatoid derivatives of the invention the T2 time is shortened so much that it can no longer be reliably determined. Based on the T2 time for pure distilled water (307 msec) determined under these measurement conditions, a maximum shortening by a factor of 60 is reached. The shortening of the T2 time is proportional to the concentration of the hepatoid derivatives of the invention and the individual relative gadolinium contribution.

SUMMARY

[0089] The MRI investigation shows that the hepatoid derivatives of the invention shorten, depending on their concentration and depending on the molar ratio of gadolinium to contrastion, the T1, T2 and T2* relaxation times of the water protons of solutions containing the hepatoid derivatives of the invention, so that in the T1-weighted MRI images there is no increase in the signal intensity or even a partial or total signal loss.

TABLE 3

Derivative	(T2, Relaxation time)			
	0.01 mM	0.1 mM	1.0 mM	10 mM
EN-50	221	73	48*	99*
EN-15	347	47	48*	87*
EN-8	648	124	144	843
EN-3	682	124	143	917

*Measured T2 times (a) times of the water protons in solutions of the hepatoid derivatives of the invention in the stated gadolinium concentrations. The T2 times are determined using a spin-echo imaging sequence with T2 individual echoes. The images of the T2 relaxation in the surrounding distilled water is 307 msec (T2 = T2 values for derivation reliably because two shots).

EXAMPLE 9

[0090] Magnetic Resonance Imaging Experiment

[0091] The isolated knee joint of a pig (weight about 40 kg, 4 months old) is exposed. The joint is fixed in a plastic container in such a way that only one condyle is immersed in a solution of EN-15A (0.1 mM) in physiological saline, room temperature). A T1-weighted spin-echo image with high spatial resolution (pixel size about 1.40x1.80 mm, layer thickness 2 mm) is recorded every 30 minutes over a period of 14 hours. The image slice is approximately sagittal through the condyle and knee shaft and shows the region of

the trabecular bone gray to black surrounded by a pale gray layer of cartilage, which reaches a thickness of up to 7 mm. The bone, bone and cartilage-surrounding solution interfaces are clearly evident. Some hours after immersion in the EN-15A solution there is a change to the appearance of the outer layer of cartilage. New lamellar structures form and the approximately parallel to the surface of cartilage: a first thin (about 140 µm deep) hyaline layer near the surface, followed by a broader (about 500 µm deep) hyaline layer. Signal loss takes place increasingly in this second layer and can be explained best by an increased concentration of EN-15A and by a greatly reduced mobility of the EN-15A in this cartilage zone, because both effects are able to induce such a rapid fall in the signal that a signal is no longer measurable. This is followed by a third hyaline layer which has a similar width and brightness to the first. A fourth, highly hyaline layer which is about twice to three times as broad as the second follows. Yet a fifth layer is to be seen subsequently, its signal intensity corresponding approximately to that of the first or third layer, although being somewhat broader than the latter. The distance from the cartilage surface of the deepest form of EN-15A is about 1.6 to 1.7 mm.

SUMMARY

[0092] The MRI investigation shows that the hepatoid derivatives of the invention penetrate into the native tissue cartilages of an isolated femoral condyle of a pig with the hepatoid derivatives of the invention bringing about a change in the MR signal intensity because of the effect on the T1, T2 and T2* relaxation times of the water protons in the cartilage; this change in the T1, T2 and T2* relaxation times of the water protons is enhanced by the reduced mobility of the hepatoid derivatives of the invention inside the cartilage.

1. A hepatoid derivative which comprises a hepatoid, a chelating agent which is covalently bonded to the hepatoid, and a paramagnetic metal cation from the series of transition metals Sc, Ti, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Mo or Ru, or of lanthanides La, Ce, Pr, Nd, Pm, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm or Yb.

2. The hepatoid derivative of claim 1, wherein the hepatoid employed includes at least one hepatoid from the series peroxoan polyoxalate, vinyl sulfates, denton salts or chain sulfates, di-, tri-, or oligomeric and polymers of heterocyclic acids and/or glycerolamine, oligo- or polyesteramides composed of peroxo and/or lactone units and/or mentioned in random or regular arrangement, heptanoic sulfates, lactone sulfates or derivative sulfates, byalkoxy acid, chondrothion sulfates A, B or C, unsaturated heptanoic, functionalized heptanoic, or syndiac polyacrylamide compounds, and the salts thereof, or linked and crosslinked chains of the above-mentioned compounds, and hepatoids with peptides, proteins, lipids or nucleic acids bound thereto.

3. The hepatoid derivative of claim 2, wherein the hepatoid employed includes a functionalized heptanoic selected from cooxypenta, methoxypenta, deltapenta, benzopenta, benzopenta, methopenta, low molecular weight heptanoic or other low molecular weight heptanoic.

4. The hepatoid derivative of claim 1, wherein the hepatoid employed is unsaturated heptanoic or cooxypenta.

5. The hepatoid derivative of claim 1, wherein the chelating agent employed is diethylenetriamine-N,N,N',N',

N^+ -pentasacetic acid dianhydride (DTPA), 1,2-bis(2-aminoethoxyethoxy)- N,N,N',N' -tetraacetic acid, ethylenediamine- N,N,N',N' -tetraacetic acid, 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid, 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7-triacetic acid, trifluoroacetic acid, triethylammoniumacetate, 4-carboxy-5,8,11-tris(carboxymethyl)-1-phenyl-2-cyclo-5,8,11-triazatridecan-13-oid acid or N,N' -bis(pyridonal 5-phosphate) ethylenediamine- N,N' -diacetic acid.

6. The heparinoid derivative of claim 1, wherein the paramagnetic metal cation employed is Gd^{3+} .

7. The heparinoid derivative of claim 1, wherein the content of paramagnetic metal cation is from 1 mol per mol up to the maximum possible derivatization of the heparinoid employed.

8. The heparinoid derivative of claim 1, wherein the heparinoid employed is enoxaparin and the content of paramagnetic metal cation is from 1 mol to 20 mol per mol of enoxaparin.

9. A process for preparing a heparinoid derivative, which process comprises reacting a heparinoid with an activated chelating agent to produce a covalently bonded heparinoid chelate, and subsequently adding a paramagnetic metal cation from the series of transition metals Sc, Ti, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Mo or Ru, or of lanthanides La, Ce, Pr, Nd, Pm, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm or Yb.

10. The process of claim 9, wherein the activated chelating agent is employed in an excess of from 1:1 to 50:1 in relation to the initial heparinoid, based on the molecular weight.

11. The process of claim 10, wherein the activated chelating agent is employed in an excess of from 1.5:1 to 15:1.

12. The process of claim 9, wherein the activated chelating agent is an anhydride.

13. The process of claim 12, wherein the activated chelating agent is diethylenetriamine- N,N,N',N' -pentasacetic acid dianhydride.

14. The process of claim 9, wherein the paramagnetic metal cation employed is Gd^{3+} in a salt form of gadolinium(III) chloride hexahydrate or gadolinium(III) acetate hydrate.

15. The process of claim 9, wherein the ratio of heparinoid chelate to paramagnetic metal cation on addition is from 1:1 to 1:50 based on the molecular weight.

16. The process of claim 15, wherein the ratio of heparinoid chelate to paramagnetic metal cation on addition is from 1:1.5 to 1:15.

17. The process of claim 9, wherein the heparinoid derivative which is obtained is purified and desalted for further use by dialysis and/or gel filtration and optionally is subjected to freeze-drying.

18. A medicament having a therapeutically effective content of at least one heparinoid derivative as claimed in claim 1 together with a pharmaceutically suitable and physiologically tolerated carrier, additive and/or other active ingredients and excipients.

19. A method for the prophylaxis or therapy of disorders which are characterized by an increased catabolic activity of proteinases, the method comprising the administration of a therapeutically effective dosage of a heparinoid derivative as claimed in claim 1.

20. The method of claim 19, wherein the disorders are selected from the group consisting of degenerative joint disorders, osteoarthritis, spondylosis, chondrolysis after joint trauma or prolonged immobilization of joints following meniscus or patellar injuries or torn ligaments, disorders of connective tissue such as collagenoses or periodontal disorders, disturbances of wound healing or chronic disorders of the locomotor system, including inflammatory, immunology- or metabolism-related acute and chronic arthritis, arthropathies, myalgias and disturbances of bone metabolism.

21. A method for the prophylaxis or therapy of thrombotic disorders, the method comprising the administration of a therapeutically effective dosage of a heparinoid derivative as claimed in claim 1.

22. The method of claim 21, wherein said method is for preventing venous thromboses, for preventing arterial thrombotic events, for use after angiography and in stenosis and restenosis therapy, for tumor and metastasis therapy, for the therapy of inflammatory disorders, for the treatment of ischemias associated with myocardial or cerebral infarctions, for the therapy of disorders of the central nervous system, for therapy associated with transplants, for the therapy of asthma or for the therapy of angiogenesis.

23. The method of claim 22 for preventing venous thromboses in surgical patients in the postoperative period.

24. The method of claim 22 for preventing arterial thrombotic events in the case of myocardial infarction associated with unstable angina pectoris or recurrent angina.

25. The method of claim 19, wherein the heparinoid derivative is administered parenterally by subcutaneous, intra-articular, intraperitoneal or intravenous injection.

26. The method of claim 21, wherein the heparinoid derivative is administered parenterally by subcutaneous, intra-articular, intraperitoneal or intravenous injection.

27. The medicament of claim 18, wherein the medicament is in a form suitable for parenteral administration.

28. The medicament of claim 27, wherein the medicament is in a form suitable for systemic administration and is in a dosage of from about 10 mg to 60 mg.

29. The medicament of claim 27, wherein the medicament is in a form suitable for local administration and is in a dosage of from 1 μ g to 10 mg.

30. The method of claim 19, wherein the heparinoid derivative is administered rectally, orally, inhalationally or transdermally.

31. The method of claim 21, wherein the heparinoid derivative is administered rectally, orally, inhalationally or transdermally.

32. A method for the monitoring and diagnosis of the progress of disorders whose course involves an increased activity of metalloproteinases, the method comprising the use of a heparinoid derivative of claim 1.

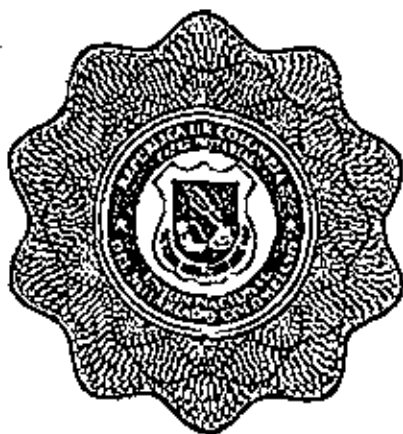
33. A diagnostic test system comprising the use of a heparinoid derivative of claim 1.

34. The diagnostic test system of claim 33 designed for monitoring the result of treatment and functional characterization of disorders.

AA

32865

162
17



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

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

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

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

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

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

Caso Notario Soluciones de caso
hago constar que esta fotocopia es
con la fotocopia autentica que se tiene
a la vista
13 AGO 2007
WILLIAM VILLAMIZAR
NOTARIO PUBLICO
C.C. 14.949.561

4539
0523

LUZ MERY CORREA
ELABORACION DE ESCRITURAS
Notaría 3ª de Cali

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

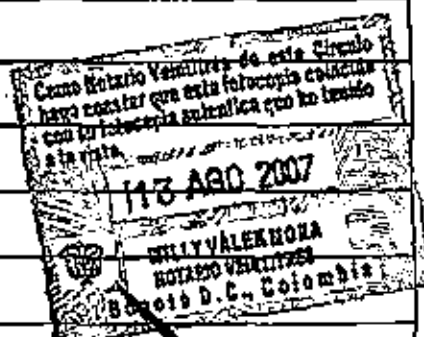
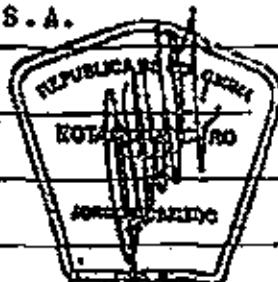
Leído el presente instrumento al otorgante, lo aprueba y en consecuencia firma conmigo el Notario de todo lo cual doy fe.

Se agregan comprobantes. Derechos \$30.000.00 Decreto 1681 de Septiembre 16 de 1996. Reformado mediante Resolución No.3839 de Diciembre 27 del año 2.000 y Decreto 1326 de Julio 06 del año 2.001. Se corrigió en la hoja número AA 3286877. ENMIENDA-DO "OCTUBRE" VALE.

Juan m. Barberi

JUAN MANUEL BARBERI OSPINA

En rep. de TECNOQUIMICAS S.A.



El Notario Tercero de Cali

Dr. JORGE ENRIQUE CAICEDO ZAMORANO



01



* 8 7 7 4 5 3 8 0 *

163
163

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/24

HORA: 10:41:05

OPERACION: 02NDG1124024

PAGINA: 1

CERTIFICA:

NOMBRE: TECNOQUIMICAS S.A.

SIGLA : TQ S.A.

DOMICILIO: CALI VALLE

DIRECCION COMERCIAL : CL. 23 NRO. 7 39

DIRECCION NOTIFICACION JUDICIAL: CL. 23 NRO. 7 39

CIUDAD: CALI

MATRICULA MERCANTIL NRO. 7049-4 FECHA MATRICULA : 01 DE JULY DE 1957
AFILIADO

CERTIFICA:

NIT : 890300466-5

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA NRO. 2139 DEL 21 DE APRIL DE 1972 NOTARIA SEGUNDA DE CALI ,
INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 26 DE APRIL DE 1972 BAJO EL NRO. 794 DEL
LIBRO IX , LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE COMPANIAS TECNOQUIMICAS LIMITADA
COMANDITA POR ACCIONES (SIC) . POR EL DE TECNOQUIMICAS LIMITADA & CIA S.C.
A. .

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA NRO. 3235 DEL 30 DE AUGUST DE 1983 NOTARIA DECIMA DE CALI ,
INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 31 DE AUGUST DE 1983 BAJO EL NRO. 62343
DEL LIBRO IX , LA SOCIEDAD SE TRANSFORMO DE SOCIEDAD EN COMANDITA POR ACCIONES
EN SOCIEDAD ANÓNIMA BAJO EL NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S A .

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA NRO. 5664 DEL 12 DE DECEMBER DE 2005 NOTARIA TERCERA DE

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/24

HORA: 10:41:05

OPERACION: 02NDG1124024

PAGINA: 2

CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 19 DE DECEMBER DE 2005 BAJO EL NRO. 14102 DEL LIBRO IX , SE APROBO LA FUSION POR ABSORCION ENTRE (ABSORBENTE) TECNOQUIMICAS S.A. Y (ABSORBIDA (S)) DISTRIBUIDORA FARMACEUTICA CALOX COLOMBIANA S.A. - EN LIQUIDACION-, ORGANIZACION FARMACEUTICA AMERICANA S.A. OFA - EN LIQUIDACION- .

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA NRO. 1675 DEL 08 DE MAY DE 2008 NOTARIA TERCERA DE CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 16 DE MAY DE 2008 BAJO EL NRO. 5362 DEL LIBRO IX , LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S A . POR EL DE TECNOQUIMICAS S.A. . SIGLA: TQ S.A.

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA NRO. 4551 DEL 23 DE OCTOBER DE 2008 NOTARIA TERCERA DE CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 04 DE NOVEMBER DE 2008 BAJO EL NRO. 12416 DEL LIBRO IX ,SE APROBO LA ESCISION PARCIAL DEL PATRIMONIO SOCIAL ENTRE (ESCIDENTE) TECNOQUIMICAS S.A. Y (BENEFICIARIA(S)) INVERSIONES TQTS S.A. .

CERTIFICA:

REFORMAS

DOCUMENTO	FECHA.DOC	ORIGEN	FECHA.INS	NRO.
INS LIBRO				
E.P. 4075 16922	05/09/1957	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	27/09/1957	
E.P. 5718 17242	28/11/1957	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	30/12/1957	
E.P. 5307 17529	31/12/1957	NOTARIA PRIMERA DE CALI	13/03/1958	
E.P. 3124 18365	16/07/1958	NOTARIA PRIMERA DE CALI	17/10/1958	
E.P. 3325 18366	29/07/1958	NOTARIA PRIMERA DE CALI	17/10/1958	
E.P. 5726 19258	17/12/1958	NOTARIA PRIMERA DE CALI	12/05/1959	
E.P. 2374 19368	12/05/1959	NOTARIA PRIMERA DE CALI	03/06/1959	
E.P. 2793 22616	20/06/1961	NOTARIA PRIMERA DE CALI	07/07/1961	

*** CONTINUA ***



01



* 8 7 7 4 8 3 8 1 *

169

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/24

HORA: 10:41:05

OPERACION: 02NDG1124024

PAGINA: 3

E.P. 2794 22617	20/06/1961	NOTARIA PRIMERA DE CALI	07/07/1961
E.P. 6365 23489	30/12/1961	NOTARIA PRIMERA DE CALI	23/01/1962
E.P. 1383 23850	21/03/1962	NOTARIA PRIMERA DE CALI	28/03/1962
E.P. 3396 26016	28/05/1963	NOTARIA PRIMERA DE CALI	11/06/1963
E.P. 8853 27107	30/12/1963	NOTARIA PRIMERA DE CALI	23/01/1964
E.P. 5718 27181	28/11/1967	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	10/02/1964
E.P. 2743 27681	29/04/1964	NOTARIA PRIMERA DE CALI	06/05/1964
E.P. 2744 27682	29/04/1964	NOTARIA PRIMERA DE CALI	06/05/1964
E.P. 7057 28591	21/10/1964	NOTARIA PRIMERA DE CALI	22/10/1964
E.P. 1693 29569	26/04/1965	NOTARIA PRIMERA DE CALI	28/04/1965
E.P. 1799 31623	10/05/1966	NOTARIA PRIMERA DE CALI	11/05/1966
E.P. 2498 32757	18/11/1966	NOTARIA CUARTA DE CALI	23/11/1966
E.P. 2792 33009	27/12/1966	NOTARIA CUARTA DE CALI	05/01/1967
E.P. 2209 34591	25/09/1967	NOTARIA CUARTA DE CALI	04/10/1967
E.P. 6933 35082	20/12/1967	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	28/12/1967
E.P. 6363 37141	14/11/1968	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	26/11/1968
E.P. 7711 37615	31/12/1968	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	04/02/1969
E.P. 5597	30/09/1969	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	18/10/1969

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/24

HORA: 10:41:05

OPERACION: 02NDG1124024

PAGINA: 4

39341

E.P. 5211 27/08/1970 NOTARIA SEGUNDA DE CALI 04/09/1970

41379

E.P. 6576 07/10/1971 NOTARIA SEGUNDA DE CALI 14/10/1971

44134

E.P. 7286 08/11/1971 NOTARIA SEGUNDA DE CALI 10/11/1971

44367

E.P. 8042 03/12/1971 NOTARIA SEGUNDA DE CALI 21/12/1971

44716

E.P. 6209 05/10/1973 NOTARIA SEGUNDA DE CALI 15/10/1973

5505 IX

E.P. 8741 31/12/1973 NOTARIA SEGUNDA DE CALI 08/03/1974

7636 IX

E.P. 9270 31/12/1974 NOTARIA SEGUNDA DE CALI 31/01/1975

11772 IX

E.P. 9304 31/12/1974 NOTARIA SEGUNDA DE CALI 04/04/1975

12441 IX

E.P. 7566 05/12/1975 NOTARIA SEGUNDA DE CALI 09/01/1976

15581 IX

E.P. 2671 09/05/1980 NOTARIA SEGUNDA DE CALI 22/10/1980

41529 IX

E.P. 779 10/03/1982 NOTARIA DECIMA DE CALI 03/08/1982

54655 IX

E.P. 4324 10/11/1982 NOTARIA DECIMA DE CALI 30/06/1983

61172 IX

E.P. 1269 18/03/1986 NOTARIA DECIMA DE CALI 01/04/1986

83730 IX

E.P. 5089 24/09/1986 NOTARIA DECIMA DE CALI 29/09/1986

87933 IX

E.P. 7064 04/11/1987 NOTARIA DECIMA DE CALI 19/11/1987

2552 IX

E.P. 7065 04/11/1987 NOTARIA DECIMA DE CALI 19/11/1987

2553 IX

E.P. 5929 14/07/1989 NOTARIA DECIMA DE CALI 26/07/1989

20225 IX

*** CONTINUA ***



01



* 8 7 7 4 5 3 8 8 *

165
62

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/24

HORA: 10:41:05

OPERACION: 02NDG1124024

PAGINA: 5

E.P. 8569 22250 IX	29/09/1989	NOTARIA DECIMA DE CALI	02/10/1989
E.P. 10571 60929 IX	04/12/1992	NOTARIA DECIMA DE CALI	15/12/1992
E.P. 10249 10214 IX	18/12/1995	NOTARIA DECIMA DE CALI	20/12/1995
E.P. 2359 3813 IX	22/05/1997	NOTARIA TERCERA DE CALI	27/05/1997
E.P. 2624 4740 IX	30/06/2000	NOTARIA TERCERA DE CALI	07/07/2000
E.P. 3814 6381 IX	15/09/2000	NOTARIA TERCERA DE CALI	18/09/2000
E.P. 3588 6542 IX	30/07/2004	NOTARIA TERCERA DE CALI	04/08/2004
E.P. 2224 6565 IX	24/05/2006	NOTARIA TERCERA DE CALI	30/05/2006
E.P. 1678 5362 IX	08/05/2008	NOTARIA TERCERA DE CALI	16/05/2008
E.P. 4551 12416 IX	23/10/2008	NOTARIA TERCERA DE CALI	04/11/2008
E.P. 917 2978 IX	05/03/2009	NOTARIA TERCERA DE CALI	13/03/2009
E.P. 1809 5625 IX	05/05/2009	NOTARIA TERCERA DE CALI	15/05/2009

CERTIFICA:

VIGENCIA: 01 DE JANUARY DEL AÑO 2057

CERTIFICA:

OBJETO SOCIAL. LA SOCIEDAD TIENE POR OBJETO: A) LA FABRICACION, EL ENVASADO, LA IMPORTACION, LA EXPORTACION, LA VENTA Y DISTRIBUCION DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS Y QUÍMICOS, MEDICAMENTOS O PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, PERFUMERIA O EFECTOS DE TOCADOR, PRODUCTOS VETERINARIOS, AGRÍCOLAS Y ALIMENTOS NATURALES Y/O PRODUCTOS DE CONSUMO POPULAR DE CUALQUIER NATURALEZA Y SERVICIOS EN GENERAL. B) INVERTIR EN SOCIEDADES O EMPRESAS DE CUALQUIER NATURALEZA O ESPECIE DE LA SOCIEDAD MERCANTIL, NACIONAL O EXTRANJERA, QUE TENGAN COMO ACTIVIDAD O NEGOCIO PROPIO DE SU OBJETO LA FABRICACION, DISTRIBUCION Y

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/24

HORA: 10:41:05

OPERACION: 02NDG1124024

PAGINA: 6

COMERCIO EN GENERAL DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS Y QUÍMICOS, MEDICAMENTOS O PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, PERFUMERÍA O EFECTOS DE TOCADOR, PRODUCTOS VETERINARIOS, AGRÍCOLAS, ALIMENTOS NATURALES Y/O PROCESADOS, PRODUCTOS DE CONSUMO POPULAR, SERVICIOS EN GENERAL O LA EXPLOTACIÓN DE ESTABLECIMIENTOS DE COMERCIO DEDICADOS A DICHO GIRO. C) ADQUIRIR ACCIONES, CUOTAS SOCIALES, BONOS CEDULAS, TÍTULOS U OTROS VALORES EN COMPANÍAS DE CUALQUIER NATURALEZA O TIPO LEGAL, DEDICADAS A LA EXPLOTACIÓN DE CUALQUIER ACTIVIDAD ECONÓMICA LÍCITA Y ENAJENARLAS. D) LA EXPLOTACIÓN DEL NEGOCIO DE LA PUBLICIDAD Y EL ESTABLECIMIENTO DE OFICINAS DEDICADAS A ESTE NEGOCIO O A LA CREACIÓN DE ÓRGANOS DE PUBLICIDAD HABLADOS O ESCRITOS. E) GARANTIZAR LAS OBLIGACIONES PROPIAS DE LOS ACCIONISTAS O DE TERCEROS. F) LA ADQUISICIÓN DE BIENES MUEBLES, INMUEBLES Y DE TODA CLASE DE EQUIPO Y MAQUINARIA PARA SU ARRENDAMIENTO O PARA LA COMERCIALIZACIÓN DE ELLOS. EN DESARROLLO DEL OBJETO SOCIAL PODRÁ OBTENER PRIVILEGIOS INDUSTRIALES, CONCESIONES, PATENTES DE INVENCION, DE MEJORAS O PROCEDIMIENTOS, MARCAS DE FÁBRICA O DE COMERCIO, YA SEA EN NOMBRE PROPIO O DE TERCEROS, OTORGAR A TERCEROS, DENTRO O FUERA DEL PAÍS CONCESIONES O USOS DE EXPLOTACIÓN SOBRE ESTOS DERECHOS, EJECUTAR TODA CLASE DE CONTRATOS DE COMPRAVENTA, DISTRIBUCIÓN DE MATERIAS PRIMAS, DE PRODUCTOS SEMIELABORADOS O ELABORADOS EN EL MERCADO INTERNO O EN EL EXTERIOR Y EN GENERAL, LA CELEBRACIÓN DE TODO ACTO O CONTRATO SOBRE BIENES MUEBLES O INMUEBLES DE COMERCIO, INDUSTRIALES O DE OTRA INDOLE QUE SE REFIERAN DIRECTAMENTE A LAS ACTIVIDADES QUE PERSIGUE LA SOCIEDAD.

CERTIFICA:

ÓRGANOS DE DIRECCIÓN Y ADMINISTRACIÓN. PARA LOS FINES DE SU DIRECCIÓN, ADMINISTRACIÓN Y REPRESENTACIÓN, LA SOCIEDAD TIENE LOS SIGUIENTES ÓRGANOS: A) ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS. B) JUNTA DIRECTIVA. C) PRESIDENTE EJECUTIVO. D) DOS VICEPRESIDENTES EJECUTIVOS. E) VICEPRESIDENCIAS ADMINISTRATIVAS. LA DIRECCIÓN DE LA SOCIEDAD CORRESPONDE, EN PRIMER TÉRMINO A LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS Y EN SEGUNDO LUGAR, A LA JUNTA DIRECTIVA COMO DELEGADA DE AQUELLA.

LA REPRESENTACIÓN LEGAL DE LA SOCIEDAD Y LA GESTIÓN DE LOS NEGOCIOS SOCIALES, ESTARÁN A CARGO DEL PRESIDENTE EJECUTIVO Y DE LOS DOS VICEPRESIDENTES EJECUTIVOS. LAS VICEPRESIDENCIAS ADMINISTRATIVAS SON ÓRGANOS ESPECIALES CREADOS POR LA ASAMBLEA EN BENEFICIO DE LA COMPAÑÍA Y EL NOMBRAMIENTO DE QUIENES SEAN DESIGNADOS, SU NÚMERO, FACULTADES Y ATRIBUCIONES QUE EJERCERAN SE

*** CONTINUA ***



01



* 8 7 7 4 5 3 8 2 *

13/166

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/24

HORA: 10:41:05

OPERACION: 02NDGI124024

PAGINA: 7

CONFIEREN EN SU REGLAMENTACION Y EJECUCION, COMO NORMA ESPECIAL, A LA JUNTA DIRECTIVA QUE LAS DETERMINARÁ DE CONFORMIDAD ESTOS ESTATUTOS, A LA ORGANIZACIÓN ADMINISTRATIVA QUE POR ORIENTACIÓN SE LE QUIERE DAR A LA SOCIEDAD Y POR LA LEY.

FUNCIONES DE LA ASAMBLEA DE ACCIONISTAS. ENTRE OTRAS LAS SIGUIENTES: 1) ACORDAR LA FUSIÓN DE LA SOCIEDAD, SU TRANSFORMACIÓN, LA ENAJENACIÓN O EL ARRENDAMIENTO DE LA EMPRESA SOCIAL, LA DISOLUCIÓN O LA PRORROGA Y CUALQUIER REFORMA, AMPLIACIÓN MODIFICACIÓN DEL CONTRATO SOCIAL. 9) AUTORIZAR LA ADQUISICIÓN DE ACCIONES PROPIAS, CON SUJECCIÓN A LOS REQUISITOS ESTABLECIDOS POR LA LEY. 10) ADOPTAR EN GENERAL, TODAS LAS MEDIDAS QUE RECLAMEN EL CUMPLIMIENTO DE LOS ESTATUTOS O EL INTERÉS DE LA SOCIEDAD.

LA JUNTA DIRECTIVA SE COMPONE DE SIETE (7) MIEMBROS PRINCIPALES O DIRECTORES, ELEGIDOS POR LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS PARA PERÍODOS DE DOS AÑOS, SIN PERJUICIO DE QUE PUEDAN SER REMOVIDOS LIBREMENTE POR LA ASAMBLEA O REELEGIDOS INDEFINIDAMENTE.

SIMULTÁNEAMENTE CON LA ELECCIÓN DE LOS PRINCIPALES LA ASAMBLEA ELEGIRÁ SIETE (7) SUPLENTE PERSONALES LOS CUALES REEMPLAZARÁN A LOS RESPECTIVOS PRINCIPALES EN SUS FALTAS ABSOLUTAS, ACCIDENTALES O TEMPORALES.

EN LA JUNTA DIRECTIVA SE ENTIENDE DELEGADO EL MAS AMPLIO MANDATO PARA ADMINISTRAR LA SOCIEDAD Y POR CONSIGUIENTE, TENDRÁ ATRIBUCIONES SUFICIENTES PARA ORDENAR QUE SE EJECUTE O CELEBRE CUALQUIER ACTO O CONTRATO COMPRENDIDO DENTRO DEL OBJETO SOCIAL Y PARA ADOPTAR LAS DETERMINACIONES NECESARIAS EN ORDEN A QUE LA SOCIEDAD CUMPLA SUS FINES Y DE MANERA ESPECIAL, TENDRÁ LAS SIGUIENTES FUNCIONES ENTRE OTRAS:

C) NOMBRAR Y REMOVER LIBREMENTE AL PRESIDENTE EJECUTIVO, A LOS VICEPRESIDENTES EJECUTIVOS Y A LOS VICEPRESIDENTES ADMINISTRATIVOS.

R) DISPONER EL ESTABLECIMIENTO O LA CLAUSURA DE SUCURSALES O AGENCIAS, DENTRO O FUERA DEL DOMICILIO SOCIAL.

F) FIJAR LAS POLÍTICAS DE LA SOCIEDAD EN LOS DIFERENTES ORDENES DE SU ACTIVIDAD, ESPECIALMENTE EN MATERIA FINANCIERA, ECONÓMICA Y LABORAL; APROBAR PLANES DE INVERSIÓN Y DE PRODUCCIÓN; DECIDIR SOBRE NUEVAS LÍNEAS DE PRODUCCIÓN Y VENTA, ESTABLECER NORMAS GENERALES EN MATERIA DE PRECIOS Y DE VENTAS DE LOS PRODUCTOS ELABORADOS POR LA SOCIEDAD O DE LOS MATERIALES Y DEMÁS ELEMENTOS EN QUE ELLA NEGOCIE Y DICTAR NORMAS Y REGLAMENTOS PARA LA ORGANIZACIÓN Y EL FUNCIONAMIENTO DE TODAS LAS DEPENDENCIAS DE LA SOCIEDAD.

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/24

HORA: 10:41:05

OPERACION: 02NDG1124024

PAGINA: 8

G) DETERMINAR LA APLICACIÓN QUE DEBA DARSE A LAS UTILIDADES QUE, CON EL CARÁCTER DE RESERVAS DE INVERSIÓN, HAYAN SIDO APROPIADAS POR LA ASAMBLEA DE ACCIONISTAS.

H) AUTORIZAR PREVIAMENTE LAS OPERACIONES QUE TENGAN POR OBJETO:

1) ADQUIRIR, HIPOTECAR Y EN CUALQUIER OTRA FORMA GRAVAR O LIMITAR EL DOMINIO DE BIENES RAÍCES, CUALQUIERA QUE SEA SU CUANTÍA.

2) CONSTITUIR PRENDA SOBRE BIENES SOCIALES O DARLOS EN ANTICRESIS PARA ACTOS O CONTRATOS CUYA CUANTÍA SEA SUPERIOR A \$100.000.000.00 MONEDA CORRIENTE.

3) AUTORIZAR INVERSIONES EN BIENES DE CAPITAL O EFECTUAR REPARACIONES O MEJORAS DE LOS MISMOS, CUANDO UNAS U OTRAS IMPLIQUEN, EN CADA CASO, COSTOS O DESEMBOLSOS EN CUANTÍA IGUAL O SUPERIOR A CIENTO MIL DÓLARES DE USA (\$US100.000.00).

4) AUTORIZAR LOS CONTRATOS DE MUTUO QUE PUEDAN CELEBRAR LA SOCIEDAD, LOS REPRESENTANTES LEGALES CUANDO SU CUANTÍA SEA SUPERIOR A \$100.000.000.00 MONEDA LEGAL COLOMBIANA O A TRESCIENTOS MIL DÓLARES DE USA (\$US300.000.00).

PARÁGRAFO: NO OBSTANTE LO ANTERIOR, LOS REPRESENTANTES LEGALES PODRÁN CELEBRAR ILIMITADAMENTE, SIN NECESIDAD DE APROBACIÓN PREVIA DE LA JUNTA DIRECTIVA, CONTRATOS RELACIONADOS CON LICENCIAS, AGENCIA COMERCIAL, SUMINISTRO, ADQUISICIÓN, VENTA O DISTRIBUCIÓN DE PRODUCTOS FABRICADOS O DISTRIBUIDOS POR LA COMPAÑÍA; LA ADQUISICIÓN DE MATERIAS PRIMAS O MATERIALES Y EL DESCUENTO DE TÍTULOS- VALORES O DE CRÉDITOS ORIGINADOS DE LAS OPERACIONES SOCIALES; CREAR LOS EMPLEOS, FIJAR SUS ASIGNACIONES O LA FORMA DE RETRIBUCIÓN, NOMBRAR Y REMOVER LIBREMENTE A LOS EMPLEADOS.

(5) CELEBRAR CUALQUIER ACUERDO, ARREGLO O TRANSACCIÓN CON CUALQUIER PERSONA NATURAL O JURÍDICA RELACIONADA CON LA COMPAÑÍA, INCLUYENDO A CUALQUIER ACCIONISTA, MIEMBRO DE JUNTA DIRECTIVA, ADMINISTRADOR, EMPLEADO, FUNCIONARIO, AFILIADO, O A CUALQUIER COMPAÑÍA CONTROLADA POR CUALQUIERA DE LOS ACCIONISTAS MAYORITARIOS DE LA COMPAÑÍA; SIEMPRE Y CUANDO TALES CONTRATOS O ACUERDOS:

(i) INVOLUCREN PAGOS DE LA COMPAÑÍA SUPERIORES A UN MONTO EQUIVALENTE A SETENTA Y CINCO MIL DÓLARES DE USA (US\$75.000.00).

(ii) TENGAN UN PLAZO SUPERIOR A UN AÑO.

(iii) NO HAYAN SIDO NEGOCIADOS EN IGUALDAD DE CONDICIONES QUE TRANSACCIONES CON PERSONAS NO RELACIONADAS, O NO SE CONSIDEREN DENTRO DEL GIRO ORDINARIO DE LOS NEGOCIOS.

PARÁGRAFO 1.- PARA EFECTOS DEL NUMERAL (5) SE CONSIDERA "PERSONA RELACIONADA"

*** CONTINUA ***



01



* 8 7 7 4 8 2 8 4 *

167
64

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/24

HORA: 10:41:05

OPERACION: 02NDG1124024

PAGINA: 9

A CUALQUIER PERSONA: (i) QUE ES AFILIADA DE LA OTRA PERSONA ESPECIFICADA.

(ii) QUE ACTÚA COMO MIEMBRO DE JUNTA DIRECTIVA, ADMINISTRADOR, SOCIO, ALBACEA, O FIDUCIARIO DE LA OTRA PERSONA ESPECIFICADA.

(iii) EN LA CUAL LA OTRA PERSONA ESPECIFICADA POSEE UN INTERÉS MATERIAL.

(iv) QUE TIENE UN INTERÉS MATERIAL EN LA OTRA PERSONA ESPECIFICADA. EN RELACIÓN CON UN INDIVIDUO, EL TÉRMINO "PARTE RELACIONADA" INCLUYE A UN INDIVIDUO QUE SEA MIEMBRO DE LA FAMILIA DEL INDIVIDUO EN CUESTIÓN HASTA EL CUARTO GRADO DE CONSANGUINIDAD, Y CUALQUIER PERSONA QUE ES UNA PARTE RELACIONADA DE DICHO MIEMBRO DE FAMILIA.

PARA ESTOS EFECTOS, "INTERÉS MATERIAL" SIGNIFICA PROPIEDAD, DIRECTA O INDIRECTA, DE ACCIONES CON DERECHO A VOTO QUE REPRESENTEN POR LOS MENOS EL 10% DEL CAPITAL O DE LOS DERECHOS DE VOTO DE LA PERSONA EN CUESTIÓN.

PARÁGRAFO II. IGUALMENTE, PARA EFECTOS DEL NUMERAL (5), EN RELACIÓN CON CUALQUIER PERSONA SE CONSIDERA "AFILIADA" A CUALQUIERA OTRA PERSONA QUE:

(i) DIRECTA O INDIRECTAMENTE LA CONTROLE.

(ii) QUE SEA CONTROLADA POR DICHA PERSONA O QUE SE ENCUENTRAN COMÚNMENTE CONTROLADAS POR OTRA PERSONA. PARA ESTOS EFECTOS, "CONTROL" CONSISTE EN LA FACULTAD DE DIRIGIR O DE HACER DIRIGIR, DIRECTA O INDIRECTAMENTE, LA ADMINISTRACIÓN Y LAS POLÍTICAS DE ESA PERSONA, BIEN SEA A TRAVÉS DE LA PROPIEDAD DE LAS ACCIONES CON DERECHO A VOTO, O A TRAVÉS DE UN CONTRATO U OTRA FORMA, EN EL ENTENDIDO QUE LA PROPIEDAD DIRECTA O INDIRECTA DEL 25% O MÁS DEL LAS ACCIONES CON DERECHO A VOTO DE LA PERSONA EN CUESTIÓN SE CONSIDERA COMO EVENTO CONSTITUTIVO DE CONTROL SOBRE DICHA PERSONA.

(6) APROBAR O MODIFICAR O MODIFICAR EL PLAN ANUAL DE NEGOCIOS O EL PRESUPUESTO ANUAL DE LA COMPAÑÍA.

(7) REALIZAR ADQUISICIONES O INVERSIONES EN UNA O MAS CORPORACIONES, SOCIEDADES, ASOCIACIONES O CUALQUIER OTRA ORGANIZACIÓN O PERSONA JURÍDICA SIMILAR, POR UNA SUMA O SUMAS QUE, CONJUNTAMENTE, SUPEREN UN MONTO EQUIVALENTE A DOS MILLONES QUINIENTOS MIL DÓLARES (US\$2.500.000.00) DURANTE UN AÑO FISCAL.

L) AUTORIZAR AL REPRESENTANTE LEGAL PARA QUE SOLICITE, LLEGADO EL CASO, QUE SE ADMITA A LA COMPAÑÍA A LA CELEBRACIÓN DE CONCORDATO PREVENTIVO CON SUS ACREEDORES.

M) SERVIR DE ÓRGANO CONSULTIVO Y ASESOR DE LOS REPRESENTANTES DE LA COMPAÑÍA.

LA ADMINISTRACIÓN INMEDIATA DE LA COMPAÑÍA, SU REPRESENTACIÓN LEGAL Y LA GESTIÓN DE LOS NEGOCIOS SOCIALES ESTARÁN A CARGO DEL PRESIDENTE EJECUTIVO Y DE

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/24

HORA: 10:41:05

OPERACION: 02NDG1124024

PAGINA: 10

DOS (2) VICEPRESIDENTES EJECUTIVOS, DESIGNADOS POR LA JUNTA DIRECTIVA PARA PERIODOS DE UN AÑO, REELEGIBLES INDEFINIDAMENTE Y REMOVIBLES LIBREMENTE POR ELLA EN CUALQUIER TIEMPO, QUIENES COMO REPRESENTANTES LEGALES PODRÁN ACTUAR CONJUNTA O SEPARADAMENTE. TODOS LOS EMPLEADOS DE LA COMPAÑÍA CON EXCEPCIÓN DE LOS DESIGNADOS POR LA ASAMBLEA DE ACCIONISTAS Y LOS DEPENDIENTES DEL REVISOR FISCAL, SI LOS HUBIERE, ESTARÁN SOMETIDOS EN EL DESEMPEÑO DE SUS CARGOS A LOS REPRESENTANTES LEGALES.

LOS REPRESENTANTES LEGALES SON MANDATARIOS CON REPRESENTACIÓN INVESTIDOS DE FUNCIONES EJECUTIVAS Y ADMINISTRATIVAS Y COMO TALES TIENEN A SU CARGO LA REPRESENTACIÓN LEGAL DE LA COMPAÑÍA, LA GESTIÓN COMERCIAL Y FINANCIERA, LA RESPONSABILIDAD DE LA ACCIÓN ADMINISTRATIVA, LA COORDINACIÓN Y LA SUPERVISIÓN GENERAL DE LA EMPRESA, LAS CUALES CUMPLIRÁN CON ARREGLO A LAS NORMAS DE LOS ESTATUTOS Y A LAS DISPOSICIONES LEGALES Y CON SUJECCIÓN A LAS ORDENES E INSTRUCCIONES DE LA JUNTA DIRECTIVA.

COMO REPRESENTANTES LEGALES DE LA COMPAÑÍA EN JUICIO Y FUERA DE JUICIO, LOS REPRESENTANTES TIENEN FACULTADES PARA EJECUTAR O CELEBRAR SIN OTRAS LIMITACIONES QUE LAS ESTABLECIDAS EN LOS ESTATUTOS EN CUANTO SE TRATE DE OPERACIONES QUE DEBAN SER PREVIAMENTE AUTORIZADAS POR LA JUNTA DIRECTIVA O POR LA ASAMBLEA DE ACCIONISTAS, TODOS LOS ACTOS O CONTRATOS COMPRENDIDOS DENTRO DEL OBJETO SOCIAL O QUE TENGAN CARÁCTER SIMPLEMENTE PREPARATORIO, ACCESORIO O COMPLEMENTARIO PARA LA REALIZACIÓN DE LOS FINES QUE PERSIGUE LA SOCIEDAD Y LOS QUE SE RELACIONAN DIRECTAMENTE CON LA EXISTENCIA Y EL FUNCIONAMIENTO DE LA MISMA. LOS REPRESENTANTES QUEDAN INVESTIDOS DE PODERES ESPECIALES PARA TRANSIGIR, ARBITRAR Y COMPROMETER LOS NEGOCIOS SOCIALES; PROMOVER O COADYUVAR ACCIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O CONTENCIOSAS ADMINISTRATIVAS EN QUE LA COMPAÑÍA TENGA INTERÉS E INTERPONER TODOS LOS RECURSOS QUE SEAN PROCEDENTES CONFORME A LA LEY; DESISTIR DE LAS ACCIONES O RECURSOS QUE INTERPOSGAN; NOVAR OBLIGACIONES O CRÉDITOS; DAR O RECIBIR BIENES EN PAGO; CONSTITUIR APODERADOS JUDICIALES O EXTRAJUDICIALES, DELEGARLES FACULTADES REVOCAR MANDATOS Y SUSTITUCIONES.

PARÁGRAFO: LOS REPRESENTANTES LEGALES DE LA SOCIEDAD TIENEN AMPLIAS FACULTADES, SIN NINGUNA LIMITACIÓN Y SIN REQUERIR AUTORIZACIÓN PREVIA DE LA JUNTA DIRECTIVA, PARA ACTUAR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD EN LICITACIONES PÚBLICAS, PRIVADAS O CUALQUIER OTRA MODALIDAD DE CONTRATACIÓN, PRESENTAR PROPUESTAS, ACEPTAR ADJUDICACIONES Y CONTRATAR SIN LIMITACIÓN DE CUANTÍA

*** CONTINUA ***



01



* 8 7 7 4 5 2 8 5 *

168
65
168

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/24

HORA: 10:41:05

OPERACION: 02NDG1124024

PAGINA: 11

ALGUNA ANTE LAS ENTIDADES PUBLICAS, EMPRESAS INDUSTRIALES Y COMERCIALES DEL
ESTADO, SOCIEDADES DE ECONOMIA MIXTA, BIEN SEAN ELLAS DEL ORDEN NACIONAL,
DISTRITAL, DEPARTAMENTAL O MUNICIPAL.

CERTIFICA:

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

ORIGEN: JUNTA DIRECTIVA

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

FUE(ROK) NOMBRADO(S):

PRESIDENTE EJECUTIVO

FRANCISCO JOSE BARBERI OSPINA

C.C.14445880

VICEPRESIDENTE EJECUTIVO

JUAN MANUEL BARBERI OSPINA

C.C.14949561

VICEPRESIDENTE EJECUTIVO

EMILIO SARDI APARICIO

C.C.14434582

CERTIFICA:

DOCUMENTO: ACTA No. 70 DEL 22 DE JANUARY DE 2009

ORIGEN: ASAMBLEA DE ACCIONISTAS

INSCRIPCION: 13 DE MARCH DE 2009 No. 2979 DEL LIBRO IX

FUE(ROK) NOMBRADO(S)

JUNTA DIRECTIVA

PRINCIPALES

PRIMER RENGLON

FRANCISCO JOSE BARBERI OSPINA

C.C.14445880

SEGUNDO RENGLON

JUAN MANUEL BARBERI OSPINA

C.C.14949561

TERCER RENGLON

MAURICIO BARBERI BLUM

C.C.16749545

CUARTO RENGLON

SANTIAGO BARBERI GONZALEZ

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/24

HORA: 10:41:05

OPERACION: 02NDG1124024

PAGINA: 12

C.C.94384742

QUINTO RENGLON

FRANCISCO PIEDRAHITA PLATA

C.C.14934246

SEXTO RENGLON

ISAAC YANOVICH FARBAIARZ

C.C.8243353

SEPTIMO RENGLON

DIEGO HUMBERTO QUIJANO REISSNER

C.C.16615708

SUPLENTE

PRIMER RENGLON

EMILIO SARDI APARICIO

C.C.14434582

SEGUNDO RENGLON

JORGE ENRIQUE ARIZA BERNAL

C.C.19494493

TERCER RENGLON

ANA MARIA ALVAREZ ROBLEDO

C.C.31170896

CUARTO RENGLON

MARIA TERESA CAÑON DE GUZMAN

C.C.31238104

QUINTO RENGLON

ANTONIO JAIRO RAMIREZ ECHAVE

C.C.16741040

SEXTO RENGLON

ALONSO BOTERO PARDO

C.C.16830282

SEPTIMO RENGLON

MARTHA LUZ GONZALEZ TORRES

C.C.31854671

CERTIFICA:

DOCUMENTO: ACTA No. 59 DEL 31 DE MARCH DE 2003

ORIGEN: ASAMBLEA DE ACCIONISTAS

*** CONTINUA ***



01



* 5 7 7 4 5 3 8 6 *

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/24

HORA: 10:41:05

OPERACION: 02NDG1124024

PAGINA: 13

INSCRIPCION: 23 DE ABRIL DE 2003 No. 2845 DEL LIBRO IX
FUE (RON) NOMBRADO(S):
REVISOR FISCAL
DELOITTE & TOUCHE LTDA D & T LTDA
NIT.860005813-4

CERTIFICA:

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 26 DE AUGUST DE 2004
ORIGEN: DELOITTE & TOUCHE LTDA D & T LTDA
INSCRIPCION: 30 DE AUGUST DE 2004 No. 9417 DEL LIBRO IX
FUE (RON) NOMBRADO(S):
REVISOR FISCAL PRINCIPAL
LUIS FERNANDO QUICENO BENAVIDES
C.C.6106227

CERTIFICA:

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 08 DE JUNE DE 2009
ORIGEN: DELOITTE & TOUCHE LTDA D & T LTDA
INSCRIPCION: 11 DE JUNE DE 2009 No. 6757 DEL LIBRO IX
FUE (RON) NOMBRADO(S):
REVISOR FISCAL SUPLENTE
KENELMA JUDITH PALENCIA CABANA
C.C.29181230

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA NRO. 9235 DEL 19 DE JULY DE 1996 NOTARIA DECIMA DE CALI ,
INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 25 DE JULY DE 1996 BAJO EL NRO. 144 DEL
LIBRO V MEDIANTE LA CUAL SE LE CONCEDE PODER ESPECIAL, AMPLIO Y SUFICIENTE A
CARLOS ALBERTO QUINTERO, MAYOR DE EDADE, VECINO DE ESTA CIUDAD, IDENTIFICADO
CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO.

14.440.778 DE CALI, PARA QUE EN NOMBRE Y REPRESENTACION DE LA SOCIEDAD, CUYA
PERSONERIA OSTENTA, EL REPRESENTANTE EN LOS SIGUIENTES ACTOS: A) PRESENTAR EN
LA ADMINISTRACION DE IMPUESTOS Y ADUANAS NACIONALES O DEL ORGANISMO QUE HAGA
SUS VECES Y FIRMAR EN REPRESENTACION DE LA SOCIEDAD, LAS DECLARACIONES DEL
IMPUESTO SOBRE LA RENTA Y COMPLEMENTARIOS QUE CORRESPONDA A LA SOCIEDAD, Y
TODAS LAS DEMAS DECLARACIONES QUE LA SOCIEDAD DEBA PRESENTAR ANTE DICHA
ENTIDAD, TALES COMO LA DE VENTAS, RETENCION EN LA FUENTE, TIMBRE Y CUALESQUIER
OTRA DECLARACION QUE POR LEY LA SOCIEDAD ESTE OBLIGADA A PRESENTAR.

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/24

HORA: 10:41:05

OPERACION: 02NDG1124024

PAGINA: 14

B) PARA PRESENTAR Y SUSCRIBIR TODOS LOS DOCUMENTOS QUE OBLIGUEN A TECNOQUIMICAS S.A., COMO DECLARANTE DEL IMPUESTO DE INDUSTRIA Y COMERCIO Y EL COMPLEMENTARIO DE AVISOS Y TABLEROS EN LOS MUNICIPIOS EN QUE LA SOCIEDAD ESTE OBLIGADA AL PAGO DE LOS CITADOS IMPUESTOS, PUDIENDO IGUALMENTE NOTIFICARSE DE TODAS LAS ACTUACIONES, ACTOS, DILIGENCIAS O GESTIONES RELACIONADAS O QUE SE DERIVEN DE LOS MENCIONADOS TRIBUTOS. C) PARA PRESENTAR Y SUSCRIBIR TODOS LOS DOCUMENTOS QUE OBLIGUEN A TECNOQUIMICAS S.A. COMO DECLARANTE DEL IMPUESTO PREDIAL Y COMPLEMENTARIOS EN LOS MUNICIPIOS DONDE TENGA BIENES INMUEBLES, PUDIENDO IGUALMENTE NOTIFICARSE DE TODAS LAS ACTUACIONES, ACTOS, DILIGENCIAS O GESTIONES RELACIONADAS O QUE SE DERIVEN DEL CITADO IMPUESTO. D) PARA DAR RESPUESTA A LOS REQUERIMIENTOS ORDINARIOS Y A LAS SOLICITUDES DE INFORMACION EN RELACION CON LOS IMPUESTOS ADMINISTRADOS POR LA DIRECCION DE IMPUESTOS Y ADUANAS NACIONALES Y POR LAS DEPENDENCIAS MUNICIPALES QUE ADMINISTREN LOS IMPUESTOS DE CARACTER TERRITORIAL. E) Y EN GENERAL, PARA QUE ASUMA LA PERSONERIA EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A., SIEMPRE QUE LO ESTIME CONVENIENTE, DE MANERA QUE EN NINGUN CASO LA SOCIEDAD QUEDE SIN REPRESENTACION EN LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LAS FACULTADES OTORGADAS.

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA NRO. 307 DEL 31 DE JANUARY DE 2002 NOTARIA TERCERA DE CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 13 DE FEBRUARY DE 2002 BAJO EL NRO. 298 DEL LIBRO V MEDIANTE LA CUAL SE LE CONCEDE PODER ESPECIAL, AMPLIO Y SUFICIENTE A JORGE ROBERTO ORANDO RODRIGUEZ, MAYOR DE EDAD, VECINO DE ESTA CIUDAD, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 14.960.183 DE CALI, PARA QUE EN NOMBRE Y REPRESENTACION DE LA SOCIEDAD, CUYA PERSONERIA OSTENTA: 1o.) PROMUEVA O DESISTA DE ACCIONES ANTE CORPORACIONES, ENTIDADES O FUNCIONARIOS DEL ORDEN JUDICIAL O GUBERNATIVO, YA SEA EN PROCESOS, ACTUACIONES O ACTOS SIMPLES, DILIGENCIAS O GESTIONES EN QUE TECNOQUIMICAS S.A. TENGA INTERES COMO ACTOR, DEMANDANDO O TERCERO INTERVINIENTE EN RELACION CON LOS ASUNTOS DE CARACTER LABORAL, POLICIVO, PENAL O DE FISCALIA, EN QUE LA EMPRESA SEA PARTE ACTIVA O PASIVA, CON CAPACIDAD PARA NOTIFICARSE Y CONTESTAR Y HACERSE PARTE DE ELLOS EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A. 2o.) SUSCRIBA Y DE POR TERMINADO LOS CONTRATOS DE TRABAJO DEL PERSONAL VINCULADO A LA EMPRESA. 3o.) CONSTITUYA APODERADOS EN DESARROLLO DE ESTA REPRESENTACION LABORAL, REVOQUE Y SUSTITUYA DICHOS PODERES CUANDO LO ESTIME PROCEDENTE. 4o.) TRANSIGA, CONCILIE, DESISTA Y COMPROMETA A LA EMPRESA EN TODOS LOS TRAMITES ADMINISTRATIVOS Y PROCESOS JUDICIALES, DE

*** CONTINUA ***



01



* 8 7 7 4 8 3 8 7 *

72
67
170

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/24

HORA: 10:41:05

OPERACION: 02NDG1124024

PAGINA: 15

CARACTER LABORAL, POLICTIVO, PENAL O DE FISCALIA EN LOS QUE LA EMPRESA SEA PARTE DEMANDANTE, DEMANDADA O TERCERO INTERVINIENTE. PARAGRAFO. LA FACULTAD PARA TRANSIGIR O CONCILIAR SE LIMITA A LA SUMA DE QUINIENTOS (500) SALARIOS LEGALES MENSUALES. 5o.) OTORQUE PODERES Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES JUDICIALES DE CARACTER CIVIL, COMERCIAL Y PENAL TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LOS CREDITOS A FAVOR DE LA SOCIEDAD, BIEN SEA REPRESENTADOS EN FACTURAS, CHEQUES, TITULOS VALORES O CUALQUIER OTRO DOCUMENTO REPRESENTATIVO DE CREDITO, HASTA POR SUMA EQUIVALENTE A QUINIENTOS (500) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A. A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACION QUE PROGRAMEN LOS JUZGADOS CIVILES MUNICIPALES Y DEL CIRCUITO, CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD HASTA POR LA CUANTIA INDICADA. 6o. REPRESENTA A TECNOQUIMICAS S.A. DENTRO DE LOS TRAMITES DE CONCORDATOS, PROCESOS DE REESTRUCTURACION ECONOMICA PREVISTO EN LA LEY 550 DE 1999 Y LAS NORMAS QUE LA ADICIONEN O MODIFIQUEN Y LIQUIDACIONES OBLIGATORIAS QUE SE TRAMITEN ANTE LA SUPERINTENDENCIA DE SOCIEDADES O ANTE LAS ENTIDADES PERTINENTES CUANDO SE TRATE DE OTRA CLASE DE ACREEDORES O ANTE LOS JUZGADOS CIVILES, CON EXPRESAS FACULTADES PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER, NOMBRAR APODERADOS, PRESENTAR LOS CREDITOS, APORTAR LAS PRUEBAS QUE ESTIME NECESARIAS, ASISTIR A LAS AUDIENCIAS PRELIMINARES Y DEFINITIVAS, ACORDAR FORMULAS DE PAGO, RECIBIR Y EN GENERAL PARA EJERCER TODAS AQUELLAS GESTIONES NECESARIAS PARA OBTENER EL RECONOCIMIENTO Y PAGO DE LOS CREDITOS PRESENTADOS. LAS FACULTADES AQUI ESTABLECIDAS ESTAN LIMITADAS PARA LOS CREDITOS HASTA POR CUANTIA DE QUINIENTOS (500) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. PARAGRAFO. IGUALMENTE QUEDA FACULTADO PARA ACEPTAR Y REPRESENTAR A TECNOQUIMICAS CUANDO LA EMPRESA SEA NOMBRADA EN JUNTA DE ACREEDORES O EN ORGANOS EQUIVALENTES O SIMILARES, EN LOS PROCESOS QUE TRAMITEN ANTE LA SUPERINTENDENCIA DE SOCIEDADES O ANTE LAS ENTIDADES PERTINENTES CUANDO SE TRATE DE OTRA CLASE DE DEUDORES. 7o.) REPRESENTA A TECNOQUIMICAS S.A. EN LOS PROCEDIMIENTOS DE CONCILIACION QUE LOS DEUDORES DE LA SOCIEDAD CONVOQUEN ANTE LAS ENTIDADES FACULTADAS PARA ELLO CON EL FIN OBTENER UN ACUERDO EN EL PAGO DE LAS ACREENCIAS, CON EXPRESAS FACULTADES PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER Y RECIBIR, FACULTADES QUE SE LIMITAN HASTA POR LA SUMA DE QUINIENTOS (500) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. 8o.) REVISE LOS EXPEDIENTES DE LOS PROCESOS JUDICIALES DE CARACTER EJECUTIVO EN QUE LA

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/24

HORA: 10:41:05

OPERACION: 02NDG1124024

PAGINA: 16

SOCIEDAD SEA PARTE DEMANDANTE, EN TODO EL TERRITORIO NACIONAL, PARA LA RECUPERACION DE SUS ACREECIAS. 9o.) APRUEBE Y SUSCRIBA ACUERDOS PRIVADOS DE PAGO Y CONCILIACIONES DE OBLIGACIONES A FAVOR DE TECNOQUIMICAS POR LA VENTA DE SUS PRODUCTOS HASTA POR LA SUMA DE (500) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES.

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA NRO. 4265 DEL 16 DE SEPTEMBER DE 2005 NOTARIA TERCERA DE CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 04 DE OCTOBER DE 2005 BAJO EL NRO. 168 DEL LIBRO V EL SEÑOR JUAN BAUTISTA DE LOS RIOS GUTIERREZ MAYOR DE EDAD, DOMICILIADO EN CALI, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NUMERO 17108621

*** CONTINUA ***



01



* 8 7 7 4 5 8 8 8 *

48
171

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/24

HORA: 10:41:05

OPERACION: 02NDG1124024

PAGINA: 17

DE BOGOTA, QUIEN ACTUA EN SU CALIDAD DE REPRESENTANTE LEGAL DE TECNOQUIMICAS S. A. SOCIEDAD COMERCIAL ORGANIZADA Y EXISTENTE CONFORME A LAS LEYES COLOMBIANAS, CON DOMICILIO Y SEDE PRINCIPAL EN CALI. EN DICHA CONDICION CONFIERE PODER AMPLIO Y SUFICIENTE A LAS SIGUIENTES PERSONAS: CLAUDETTE VERNOT HERNANDEZ ABOGADA TITULADA Y EN EJERCICIO, IDENTIFICADA CON LA CEDULA DE CIUDADANIA No. 31722517 DE BOGOTA, PORTADORA DE LA TARJETA PROFESIONAL DE ABOGADO No. 57111 DEL C.S. DE LA J., ANDRES FELIPE ZAPATA OCAMPO, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA No. 79598546 DE BOGOTA, PORTADOR DE LA TARJETA PROFESIONAL DE ABOGADO No. 107240 DEL C.S. DE LA J. Y JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA No. 79875670 DE BOGOTA, PORTADOR DE LA TARJETA PROFESIONAL DE ABOGADO No. 124953 DE C.S. DE LA J., TODOS CON DOMICILIO EN LA CIUDAD DE BOGOTA, D.C., PARA QUE EN NOMBRE DE MI REPRESENTADA ACTUEN EN TODOS LOS ASUNTOS DE PROPIEDAD INTELECTUAL Y LOS DERIVADOS DE ELLA, CON FACULTAD PARA RECIBIR NOTIFICACIONES, NOMBRAR APODERADOS JUDICIALES O EXTRAJUDICIALES EN ESTOS ASUNTOS.

EL PRESENTE PODER SE CONFIERE PARA QUE LOS APODERADOS ACTUEN ANTE CUALQUIER PERSONA O AUTORIDAD ADMINISTRATIVA DEL ORDEN NACIONAL, DEPARTAMENTAL, DISTRITAL Y LOCAL; ANTE LAS AUTORIDADES CONTENCIOSO ADMINISTRATIVAS Y JUDICIALES, PARA OBTENER LA PROTECCION DE NUESTRA PROPIEDAD INTELECTUAL Y CONTRA LAS PRACTICAS RESTRICTIVAS DE LA COMPETENCIA Y LOS ASUNTOS DE COMPETENCIA DESLEAL. A CUYO EFECTO LA AUTORIZO, EN TODO LO CONCERNIENTE A LOS SIGUIENTES ASUNTOS: A) OBTENCION DE PATENTES DE INVENCION, DE MODELO DE UTILIDAD, ESQUEMAS DE TRAZADOS DE CIRCUITOS INTEGRADOS, DISEÑOS INDUSTRIALES, EL REGISTRO DE MARCAS DE PRODUCTOS O SERVICIOS; LEMAS COMERCIALES; DEPOSITO DE NOMBRES Y ENSEÑAS COMERCIALES, INDICACIONES GEOGRAFICAS; RENOVACION DE SIGNOS DISTINTIVOS, REMOVACIONES, AFECTACIONES AL REGISTRO, INSCRIPCION DE CONTRATOS, SOLICITUD Y RENOVACION DE NOMBRES DE DOMINIO; B) PRESENTACION DE OPOSICIONES AL REGISTRO DE MARCAS DE TERCERO, PRESENTACION DE ALEGATOS EN DEFENSA DE OPOSICIONES AL REGISTRO, ACCION DE CANCELACION, ACCION POR INFRACCION DE DERECHOS, REVOCATORIA DIRECTA, ACCION DE NULIDAD, ACCION DE NULIDAD Y RESTABLECIMIENTO DEL DERECHO, ACCION REIVINDICATORIA, ACCIONES DE TUTELA, POPULARES, DE GRUPO, DE CLASE; ACCIONES Y PROCESOS QUE PROMOVAMOS O SE NOS PROMUEVAN; C) AGOTAMIENTO DE LA VIA GUBERNATIVA, EJERCICIO DEL DERECHO DE PETICION ALTE CUALQUIER PERSONA O AUTORIDAD; D) SOLICITUD DE MEDIDAS CAUTELARES, PRESENTACION DE ACCIONES MEDIANTE PROCESOS CIVILES, PENALES,

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/24

HORA: 10:41:05

OPERACION: 02NDG1124024

PAGINA: 18

ADMINISTRATIVOS O CONTENCIOSO ADMINISTRATIVOS RELACIONADOS CON ESTOS DERECHOS U OTROS DE DIFERENTE NATURALEZA, MEDIDAS EN FRONTERA, ACCIONES Y PROCESOS QUE PROMOVAMOS O SE NOS PROMUEVAN; E) OBTENER Y TRAMITAR TODO LO RELACIONADO CON EL RECONOCIMIENTO DE DERECHOS DE AUTOR, DERECHOS CONEXOS Y NUEVAS TECNOLOGIAS Y SU PROTECCION LEGAL; F) SOLICITUD DE REGISTRO Y RENOVACION DE CONTRATOS DE TRANSFERENCIA DE TECNOLOGIA; G) OBTENER Y TRAMITAR TODO LO RELACIONADO CON LICENCIAS DE FUNCIONAMIENTO, REGISTROS SANITARIOS, AUTORIZACION DE CERTIFICADOS DE LIBRE VENTA, AUTORIZACION DE PUBLICIDAD ANTE EL MINISTERIO DE PROTECCION SOCIAL O EL INVIMA O ANTE CUALQUIER AUTORIDAD SANITARIA; H) OBTENCION DE CERTIFICADOS DE CARENCIA DE INFORMES POR TRAFICO DE ESTUPEFACIENTES.RENOVACIONES, AUTORIZACIONES EXTRAORDINARIAS ANTE LA DIRECCION NACIONAL DE ESTUPEFACIENTES O EL CONSEJO NACIONAL DE ESTUPEFACIENTES; I) SOLICITUD DE AUTORIZACIONES PARA PROMOCIONES, RIFAS Y JUEGOS ANTE ETESA O ANTE LAS AUTORIDADES COMPETENTES DEL ORDEN LOCAL, DISTRITAL O DEPARTAMENTAL; Y EN GENERAL CUALQUIERA OTRA PETICION ANTE LAS AUTORIDADES ADMINISTRATIVA, ASI COMO PARA NOTIFICARSE DE CUALQUIER PROVIDENCIA Y RENUNCIAR A TERMINOS. EN TODOS LOS ASUNTOS ARRIBA DETERMINADOS LA APODERADA QUEDA FACULTADA PARA SUSTITUIR TOTAL O PARCIALMENTE ESTE MANDATO, TRANSIGIR, CONCILIAR EXTRAJUDICIAL O JUDICIALMENTE, ADMITIR LOS HECHOS DEL PROCESO PERO NO PARA CONFESAR, DESISTIR, CANCELAR, RECIBIR, RENUNCIAR Y RATIFICAR LOS ACTOS DE AGENTES OFICIOSOS.

CERTIFICA:

QUE POR DOCUMENTO PRIVADO DEL 22 DE MAY DE 2008 DE CALI ,INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 04 DE JUNE DE 2008 BAJO EL NRO. 90 DEL LIBRO V Y MODIFICADO POR DOCUMENTO PRIVADO DE FECHA 18 DE JULIO DE 2008, INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 08 DE AGOSTO DE 2008 BAJO EL NRO. 151 DEL LIBRO V, SE CONCEDE PODER ESPECIAL, AMPLIO Y SUFICIENTE A LOS SIGUIENTES FUNCIONARIOS DE LA EMPRESA:

1. ANA MARIA ALVAREZ R., CON C.C. 31.170.896 DE CALI Y JORGE ENRIQUE GIRALDO, CON C.C. 16.784.794 DE CALI, OBRARAN COMO APODERADOS ESPECIALES PARA EL DESARROLLO DE LAS SIGUIENTES FACULTADES:

- A. SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE TRABAJO, SUS MODIFICACIONES Y DARLOS POR TERMINADO DEL PERSONAL VINCULADO O QUE SE VINCULE A TECNOQUIMICAS S.A.
- B. SUSCRIBIR CONTRATOS DE APRENDIZAJE Y PASANTIAS ASI COMO SUS MODIFICACIONES Y ADICIONES.
- C. SUSCRIBIR ACUERDOS CON LOS EMPLEADOS DE LA SOCIEDAD.

*** CONTINUA ***



01



* 8 7 7 4 5 3 8 9 *

192 192
69

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/24

HORA: 10:41:05

OPERACION: 02NDGI124024

PAGINA: 19

D. COMPARECER DIRECTAMENTE U OTORGAR PODER PARA ATENDER RECLAMACIONES Y PROCESOS DE ORDEN LABORAL BIEN SEA DE CARÁCTER ADMINISTRATIVO O JUDICIAL ANTE LAS OFICINAS REGIONALES DE TRABAJO, MINISTERIO DE LA PROTECCIÓN SOCIAL Y ANTE CUALQUIER OTRA AUTORIDAD O ENTIDAD ANTE LA QUE SE INICIE Y TRAMITE PROCEDIMIENTOS DE CARÁCTER LABORAL O RELACIONADOS CON TEMAS DE LA SEGURIDAD SOCIAL.

E. FIRMAR TODOS LOS DOCUMENTOS Y ATENDER TODOS LOS TRÁMITES ANTE LAS CAJAS DE COMPENSACIÓN FAMILIAR, EMPRESAS PRESTADORAS DE SERVICIOS DE SALUD (EPS), FONDOS DE PENSIONES Y CESANTÍAS, ADMINISTRADORA DE RIESGOS PROFESIONALES (ARP), INSTITUTO DE LOS SEGUROS SOCIALES (ISS). ESTA FACULTAD TAMBIÉN COMPRENDE LA DESIGNACIÓN DE APODERADOS.

F. ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACIÓN, DECLARACIONES DE PARTE Y RENDICIÓN DE TESTIMONIOS DENTRO DE LOS PROCESOS DE LA JURISDICCIÓN LABORAL Y TRÁMITES ADMINISTRATIVOS, CUANDO ELLO SEA REQUERIDO.

G. RESPONDER LAS DEMANDAS DE TUTELA DIRECTAMENTE O A TRAVÉS DE APODERADO ESPECIAL.

H. SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE TODO TIPO CON ENTIDADES EDUCATIVAS DE TODO ORDEN, SIN LIMITACIÓN DE CUANTÍA.

I. SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS Y ESCRITURAS DE DONACIÓN QUE SEAN AUTORIZADAS POR LA JUNTA DIRECTIVA, SIN LIMITACIÓN ALGUNA.

J. SUSCRIBIR TODOS LOS CONTRATOS DE CONSTRUCCIÓN, INSTALACIÓN, SERVICIOS, REPARACIONES Y ADECUACIONES QUE SE REALICEN Y PRESTEN EN LA PLANTA Y SEDE ADMINISTRATIVA DE TECNOQUÍMICAS S.A. LOCALIZADAS EN CALI, HASTA POR LA SUMA EQUIVALENTE A TRESCIENTOS (300) SALARIOS MÍNIMOS LEGALES MENSUALES, DARLOS POR TERMINADO POR CUALQUIER CAUSA, PRESENTAR RECLAMOS ANTE LAS COMPAÑÍAS ASEGURADORAS, EXIGIR EL PAGO DE MULTAS E INDEMNIZACIONES DE CUALQUIER TIPO QUE ESTÉN PACTADAS EN LOS RESPECTIVOS CONTRATOS Y EL CUMPLIMIENTO DE ELLOS.

K. ANTE EL MINISTERIO DEL MEDIO AMBIENTE Y ORGANISMOS DE CONTROL AMBIENTAL DEL ORDEN NACIONAL, DEPARTAMENTAL Y MUNICIPAL O DISTRITAL; FORMULAR SOLICITUDES, SUSCRIBIR TODOS LOS DOCUMENTOS QUE SE REQUIERAN PRESENTAR, RENDIR DECLARACIONES, NOTIFICARSE DIRECTAMENTE O POR MEDIO DE APODERADO, EN TODOS LOS TRÁMITES QUE LA SOCIEDAD TECNOQUÍMICAS S.A. REQUIERA ADELANSTAR ANTE LA ENTIDAD, ASÍ COMO DESIGNAR APODERADOS PARA INICIAR O RESPONDER PROCESOS DE CARÁCTER JUDICIAL O GUBERNATIVO.

L. SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE PRENDA SOBRE VEHICULOS DE PROPIEDAD DE TERCEROS

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/24

HORA: 10:41:05

OPERACION: 02NDG1124024

PAGINA: 20

PARA RESPALDAR LOS PRESTAMOS QUE LA EMPRESA OTORQUE Y TODO LOS DOCUMENTOS QUE SEAN REQUERIDOS PARA SU FORMALIZACIÓN ANTE LAS SECRETARIAS DE TRANSITO Y/O MOVILIDAD DE LOS RESPECTIVOS MUNICIPIOS. ESTE PODER TAMBIEN COMPRENDE LA CARCELACION DE LAS PRENDAS Y LA FIRMA DE TODOS LOS DOCUMENTOS QUE SEAN REQUERIDOS PARA TAL FIN.

M. FORMULAR PETICIONES RELACIONADAS CON LAS FACULTADES OTORGADAS ANTE CUALQUIER AUTORIDAD.

PARÁGRAFO I. EN LA ATENCIÓN DE TODOS LOS ASUNTOS MENCIONADOS TENDRÁ LA FACULTAD DE DESIGNAR APODERADOS PARA INICIAR, RESPONDER REQUERIMIENTOS O DEMANDAS, O HACERSE PARTE EN PROCESOS DE CARÁCTER JUDICIAL, GUBERNATIVO, TRIBUNALES DE ARBITRAMIENTO Y RECLAMOS ANTE LAS COMPAÑÍAS ASEGURADORAS. PARÁGRAFO II. LOS APODERADOS EJERCERÁN SUS FUNCIONES DE MANERA INDIVIDUAL Y SIN ORDEN DE PRELACIÓN.

2. JORGE ENRIQUE ARIZA BERNAL, IDENTIFICADO CON LA CÉDULA DE CIUDADANÍA NO. 19.494.493 DE BOGOTÁ, PARA EL EJERCICIO DE LAS SIGUIENTES FACULTADES:

A. ANTE EL MINISTERIO DEL MEDIO AMBIENTE: FORMULAR SOLICITUDES, SUSCRIBIR TODOS LOS DOCUMENTOS QUE SE REQUIERAN PRESENTAR, RENDIR DECLARACIONES, NOTIFICARSE DIRECTAMENTE O POR MEDIO DE APODERADO, EN TODOS LOS TRÁMITES QUE LA SOCIEDAD TECNOQUÍMICAS S.A. REQUIERA ADELANTAR ANTE LA ENTIDAD, ASÍ COMO DESIGNAR APODERADOS PARA INICIAR O RESPONDER PROCESOS DE CARÁCTER JUDICIAL O GUBERNATIVO.

B. ANTE LA SUPERINTENDENCIA DE VIGILANCIA: FORMULAR SOLICITUDES, SUSCRIBIR TODOS LOS DOCUMENTOS QUE SE REQUIERAN PRESENTAR, OTORGAR PODERES, RENDIR DECLARACIONES, ATENDER VISITAS, FIRMAR LAS ACTAS CORRESPONDIENTES Y NOTIFICARSE DIRECTAMENTE O POR MEDIO DE APODERADO, EN TODOS LOS TRÁMITES QUE LA SOCIEDAD TECNOQUÍMICAS S.A. REQUIERA

ADELANTAR ANTE LA ENTIDAD, ASÍ COMO DESIGNAR APODERADOS PARA INICIAR O RESPONDER PROCESOS DE CARÁCTER JUDICIAL O GUBERNATIVO.

C. ANTE EL FONDO NACIONAL DE ESTUPEFACIENTES Y DIRECCIÓN NACIONAL DE ESTUPEFACIENTES FORMULAR SOLICITUDES, SUSCRIBIR TODOS LOS DOCUMENTOS QUE SE REQUIERAN PRESENTAR, RENDIR DECLARACIONES, NOTIFICARSE DIRECTAMENTE O POR MEDIO DE APODERADO, EN TODOS LOS TRÁMITES QUE LA SOCIEDAD TECNOQUÍMICAS S.A. REQUIERA ADELANTAR ANTE LAS CITADAS ENTIDADES, SUSCRIBIR LAS ACTAS DE VISITA, Y DESIGNAR APODERADOS PARA NOTIFICARSE DE ACTOS ADMINISTRATIVOS, INICIAR O RESPONDER PROCESOS DE CARÁCTER JUDICIAL O ADMINISTRATIVO DE CUALQUIER ORDEN.

*** CONTINUA ***



01



* 8 7 7 4 6 2 9 0 *

70
173

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/24

HORA: 10:41:05

OPERACION: 02NDG1124024

PAGINA: 21

D. EN TODO LO RELACIONADO CON LOS TRÁMITES DE IMPORTACIONES Y EXPORTACIONES, SEGÚN SE INDICA:

I. OTORGAR PODERES Y SUSCRIBIR TODOS LOS DOCUMENTOS QUE SE PRESENTEN Y TRAMITEN ANTE LAS ADMINISTRACIONES DE ADUANAS DE LA DIRECCIÓN DE IMPUESTOS Y ADUANAS - DIAN - ASÍ COMO RENDIR DECLARACIONES, ATENDER VISITAS E INSPECCIONES Y FIRMAS LAS CORRESPONDIENTES ACTAS ATENDER DIRECTAMENTE, CUANDO ELLO SEA REQUERIDO Y EN GENERAL OBRAR COMO APODERADO ESPECIAL ANTE LAS AUTORIDADES ADUANERAS EN TODAS LAS OPERACIONES RELACIONADAS CON EL COMERCIO EXTERIOR.

II. OTORGAR PODERES Y SUSCRIBIR TODOS LOS DOCUMENTOS QUE SE PRESENTEN Y TRAMITEN ANTE LAS SOCIEDADES PORTUARIAS DE BUENAVENTURA, CARTAGENA Y BARRANQUILLA, ASÍ COMO RESPONDER Y ATENDER LOS TRÁMITES DIRECTAMENTE O A TRAVÉS DE APODERADOS.

III- OTORGAR PODERES ESPECIALES Y GENERALES, OTORGAR GARANTÍAS Y SUSCRIBIR TODOS LOS DOCUMENTOS QUE SE PRESENTEN Y TRAMITEN ANTE LAS NAVIERAS Y EMPRESAS ADMINISTRADORAS DE CONTENEDORES PARA EL MANEJO Y RETIRO DE ELLOS.

IV. OTORGAR PODERES ESPECIALES Y GENERALES A LAS SOCIEDADES DE INTERMEDIACIÓN ADUANERA - SIA- Y SUSCRIBIR TODOS LOS DOCUMENTOS QUE SE PRESENTEN Y TRAMITEN DE ACUERDA CON LA NORMATIVIDAD LEGAL SOBRE LA MATERIA.

V. SUSCRIBIR LAS CARTAS DE ANTINARCÓTICOS QUE SE PRESENTAN ANTE LA POLICÍA AEROPORTUARIA BIEN DIRECTAMENTE O AUTORIZANDO A LOS JEFEs DE BODEGA DE YUMBO Y JAMUNDÍ PARA ESE TRÁMITE DOCUMENTOS DENTRO DE LOS TRÁMITES DE EXPORTACIONES O REEMBARQUES DE MERCANCÍAS, Y EN GENERAL ATENDER TODAS LAS DILIGENCIAS DIRECTAMENTE U OTORGAR PODER AUN TERCERO.

D. SUSCRIBIR CONTRATOS DE CONSTRUCCIÓN Y DE OBRA QUE SE REALICEN Y PRESTEN EN LAS PLANTAS DE TECNOQUÍMICAS S.A. LOCALIZADAS EN JAMUNDÍ, YUMBO Y VILLA RICA (DEPARTAMENTO DEL CAUCA EN EL CONJUNTO INDUSTRIAL PARQUESUR) HASTA POR LA SUMA EQUIVALENTE A TRESCIENTOS (300) SALARIOS MÍNIMOS LEGALES MENSUALES.

E. SUSCRIBIR CONTRATOS, SIN LIMITACIÓN DE CUANTÍA QUE TENGA QUE VER CON LA ADQUISICIÓN DE EQUIPO Y MAQUINARIA, REPARACIÓN, ADECUACIÓN, INSTALACIÓN, SERVICIOS TÉCNICOS Y DE ASESORÍA.

E. SUSCRIBIR CONTRATOS DE FABRICACIÓN CON TERCEROS BIEN SEA QUE TECNOQUÍMICAS OBRE COMO FABRICANTE O COMO PROPIETARIO.

PARAGRAFO. EN LA ATENCIÓN DE TODOS LOS ASUNTOS MENCIONADOS TENDRÁ LA FACULTAD DE DESIGNAR APODERADOS PARA INICIAR, RESPONDER REQUERIMIENTOS O DEMANDAS, O HACERSE PARTE EN PROCESOS DE CARÁCTER JUDICIAL O ADMINISTRATIVO DE CUALQUIER

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/24

HORA: 10:41:05

OPERACION: 02NDG1124024

PAGINA: 22

ORDEN.

3. MARÍA TERESA CARÓN DE GUZMAN, IDENTIFICADA CON LA CÉDULA DE CIUDADANÍA NO. 31.238.104 DE CALI, CARLOS ARTURO PEÑA NIETO IDENTIFICADO CON LA CÉDULA DE CIUDADANÍA NO. 19.483.439 DE BOGOTÁ Y ÁNGELA MARÍA CORREA CARDONA IDENTIFICADA CON LA CÉDULA DE CIUDADANÍA NO. 66.835.555 DE CALI, LA PRIMERA COMO PRINCIPAL, EL SEGUNDO COMO PRIMER SUPLENTE Y LA TERCERA COMO SEGUNDA SUPLENTE, PARA QUE REPRESENTEN A TECNOQUÍMICAS S.A. EN:

A. EN TODOS LOS ASUNTOS CAMBIARIOS, CON FACULTAD PARA FIRMAR DECLARACIONES DE CAMBIOS SEA POR CRÉDITOS EN MONEDA EXTRANJERA, POR MOVIMIENTOS DE LAS CUENTAS CORRIENTES DE COMPENSACIÓN, IMPORTACIONES DE BIENES Y SERVICIOS, TRANSFERENCIAS Y OTROS CONCEPTOS, REGISTRO DE PRÉSTAMOS EN MONEDA EXTRANJERA OTORGADOS A LA EMPRESA EN SU CONDICIÓN DE RESIDENTE Y TODOS AQUELLOS DOCUMENTOS, DECLARACIONES O RESPUESTAS A REQUERIMIENTOS QUE DEBAN HACERSE ANTE EL BANCO DE LA REPÚBLICA U OTRAS ENTIDADES GUBERNAMENTALES RESPECTO DE OPERACIONES EN EL MERCADO CAMBIARIO.

LOS APODERADOS SUSCRIBIRÁN TODOS LOS DOCUMENTOS Y REALIZAR TODOS LOS ACTOS QUE OBLIGUEN A LA SOCIEDAD ANTE LAS AUTORIDADES CAMBIARIAS, PUDIENDO IGUALMENTE NOTIFICARSE DE TODAS LAS ACTUACIONES, ACTOS ADMINISTRATIVOS, DILIGENCIAS O GESTIONES RELACIONADAS O QUE SE DERIVEN DE DICHA ACTIVIDAD Y EN GENERAL, PARA QUE ASUMAN LA PERSONERÍA A NOMBRE DE TECNOQUÍMICAS S.A., BIEN SEA DIRECTAMENTE O A TRAVÉS DE APODERADO, SIEMPRE QUE LO ESTIMEN CONVENIENTE, DE MANERA QUE EN NINGÚN CASO QUEDE SIN LA DEBIDA REPRESENTACIÓN EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y CUMPLIMIENTO DE OBLIGACIONES DE CARÁCTER CAMBIARIO Y EN LOS ASUNTOS CONCERNIENTES PARA LAS MATERIAS DE QUE TRATA ESTE PODER.

B. EN RELACIÓN CON SECTOR FINANCIERO:

I. SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE CRÉDITO Y LEASING CON LOS BANCOS, ENTIDADES FINANCIERAS, COMPAÑÍAS DE FINANCIAMIENTO COMERCIAL, DE ACUERDO CON LOS CUPOS FIJADOS POR LA JUNTA DIRECTIVA, ASÍ COMO LOS PAGARÉS, LOS CONTRATOS DE GARANTÍA PRENDARIA E HIPOTECARIA, LA CONFIRMACIÓN DE FORWARDS Y TODOS LOS DEMÁS DOCUMENTOS QUE SEAN REQUERIDOS PARA LA CULMINACIÓN Y FORMALIZACIÓN DE ESTOS TRÁMITES.

ESTAS FACULTADES IGUALMENTE APLICAN PARA TODOS LOS CRÉDITOS QUE OTORQUE EL BANCO DE COMERCIO EXTERIOR DE COLOMBIA - BANCOLDEX.

II. SUSCRIBIR LOS FORMATOS Y CONTRATOS DE APERTURAS DE CUENTAS CORRIENTES, AHORROS, SERVICIOS DE BANCA VIRTUAL, LOS FORMATOS DE PROVEEDORES PARA PAGOS

*** CONTINUA ***



01



* 8 7 7 4 8 3 9 1 *

137
21
174

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/24

HORA: 10:41:09

OPERACION: 02NDG1124024

PAGINA: 23

POR TRANSFERENCIA ELECTRÓNICA Y LOS FORMULADOS ÚNICOS DE CONOCIMIENTO DE PERSONA JURÍDICA QUE EXIGE EL SECTOR FINANCIERO.

III. SUSCRIBIR LAS LETRAS DE COBRANZA Y LAS CARTAS DE CRÉDITO.

C. SOLICITAR TIDIS Y FIRMAR TODOS LOS DOCUMENTOS RELACIONADOS CON ESTE TRÁMITE.

D. EN RELACIÓN CON LA COMPAÑÍAS ASEGURADORAS:

I. SUSCRIBIR DOCUMENTOS DE RECLAMACIÓN Y OTORGAR PODERES PARA QUE COMPAREZCAN A LAS AUDIENCIAS DE RECLAMACIONES, ASÍ COMO LOS DOCUMENTOS DE TRANSACCIÓN. ESTAS FACULTADES SE OTORGAN SIN LIMITACIÓN DE CUANTÍA.

II. SUSCRIBIR LAS CARTAS DE NO RECLAMACIÓN A LAS COMPAÑÍAS ASEGURADORAS POR OCURRENCIA DE SINIESTROS Y LAS RESPECTIVAS CONSTANCIAS.

III. SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS REQUERIDOS POR EL SISTEMA DE INFORMACIÓN PARA LA PREVENCIÓN DE LAVADO DE ACTIVOS (SIPLA).

E. FORMULAR PETICIONES RELACIONADAS CON LAS FACULTADES OTORGADAS.

PARÁGRAFO 1. EN LA ATENCIÓN DE TODOS LOS ASUNTOS MENCIONADOS TENDRÁ LA FACULTAD DE DESIGNAR APODERADOS PARA INICIAR, RESPONDER REQUERIMIENTOS O DEMANDAS, O HACERSE PARTE EN PROCESOS DE CARÁCTER JUDICIAL O GUBERNATIVO.

PARÁGRAFO II. LOS APODERADOS EJERCERÁN SUS FUNCIONES DE MANERA INDIVIDUAL Y SIN ORDEN DE PRELACIÓN.

4. ADRIANA JIMÉNEZ MERA, IDENTIFICADA CON LA C.C. 31.174.077 DE PALMIRA, PARA EL DESARROLLO DE LAS SIGUIENTES FUNCIONES:

A. OTORGAR PODER Y CONSTITUIR MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES CIVILES, COMERCIALES Y PENALES TENDIENTES A LA RECUPERACIÓN DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTÍA, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACIÓN, CON AUTORIZACIÓN PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRA PROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS RELACIONADOS CON LAS DEUDAS A FAVOR DE TECNOQUÍMICAS S. A.

B. SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE ARRENDAMIENTO DE INMUEBLES, SU MODIFICACIÓN Y O TERMINACIÓN, INVENTARIOS Y ANEXOS PERTINENTES, BIEN SEA QUE LA SOCIEDAD OBRE COMO ARRENDADOR O ARRENDATARIO, SIN LIMITACIÓN DE CUANTÍA. ESTA FUNCIÓN LA PODRÁ EJERCER DIRECTAMENTE O MEDIANTE LA DESIGNACIÓN DE APODERADOS.

C. SUSCRIBIR LOS FORMATOS DE AUTORIZACIÓN DE CREACIÓN DE CLIENTES Y PROVEEDORES DE LA EMPRESA.

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/24

HORA: 10:41:05

OPERACION: 02NDG1124024

PAGINA: 24

D. EN RELACIÓN CON LOS VEHÍCULOS DE TODO TIPO QUE FIGUREN A NOMBRE DE TECNOQUÍMICAS, TIENE LA FACULTAD DE SUSCRIBIR LOS FORMULARIOS OFICIALES PARA TODO TIPO DE TRAMITE, ENTRE ELLOS EL TRASPASO, QUE SE REQUIERA REALIZAR, ANTE LAS SECRETARIAS DE TRANSITO Y ANTE LAS AUTORIDADES DE TRANSITO Y TRANSPORTE DE CUALQUIER ORDEN, ASÍ COMO FIRMAR TODO TIPO DE CONTRATOS RELACIONADOS CON LOS VEHÍCULOS.

PARÁGRAFO. EN LA ATENCIÓN DE TODOS LOS ASUNTOS MENCIONADOS TENDRÁ LA FACULTAD DE DESIGNAR APODERADOS PARA INICIAR, RESPONDER REQUERIMIENTOS O DEMANDAS, O HACERSE PARTE EN PROCESOS DE CARÁCTER JUDICIAL O ADMINISTRATIVO DE CUALQUIER ORDEN.

ESTOS PODERES ESTARÁN VIGENTES HASTA TANTO SEAN REVOCADOS O MODIFICADOS EXPRESAMENTE POR DOCUMENTO PRIVADO.

CERTIFICA:

QUE POR DOCUMENTO PRIVADO DEL 10 DE JULY DE 2008 DE CALI, INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 29 DE JULY DE 2008 BAJO EL NRO. 141 DEL LIBRO V, SE CONCEDE PODER ESPECIAL, AMPLIO Y SUFICIENTE A LOS SIGUIENTES FUNCIONARIOS DE LA EMPRESA:

- GERMAN ALBERTO SUAREZ HINCAPIE, C.C. 16.722.521 DE CALI, SUBGERENTE FINANCIERO Y ADMINISTRATIVO DE LA REGIONAL CENTRO PACIFICO DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN CALI.
- MARIA VICTORIA VARGAS PORRAS, C.C. 39.638.185 DE BOGOTA, SUBGERENTE FINANCIERO Y ADMINISTRATIVO DE LA REGIONAL CUNDINAMARCA DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN BOGOTA D.C.
- ESPERANZA GRANADOS JAIMES, C.C. 63.392.189 DE MALAGA (SANTANDER), SUBGERENTE ADMINISTRATIVO DE LA REGIONAL CUNDINAMARCA DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN BOGOTA D.C.
- DIEGO FERNANDO MUÑOZ QUINTERO, C.C. 94.282.452 DE CALI, SUBGERENTE FINANCIERO Y ADMINISTRATIVO DE LA REGIONAL ANTIOQUIA DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN MEDELLIN.
- CARLOS ORLANDO MUTIS PICON, C.C. 91.200.418 DE BUCARAMANGA, SUBGERENTE FINANCIERO Y ADMINISTRATIVO DE LA REGIONAL ORIENTE DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN BUCARAMANGA.
- DANIEL AMEZQUITA LIZARAZO, C.C. 8.681.962 DE BARRANQUILLA, SUBGERENTE FINANCIERO Y ADMINISTRATIVO DE LA REGIONAL ATLANTICO DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN BARRANQUILLA.

*** CONTINUA ***



01



* 8 7 7 4 5 3 4 2 *

175
22

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/24

HORA: 10:41:05

OPERACION: 02NDG1124024

PAGINA: 25

LOS MENCIONADOS FUNCIONARIOS EJERCERAN, EN SUS RESPECTIVAS REGIONALES, LAS SIGUIENTES FACULTADES:

1. PARA QUE EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A., Y EN ASUNTOS QUE TENGA QUE VER CON SUS RESPECTIVOS DISTRITOS DE VENTAS SE NOTIFIQUEN Y PROMUEVAN ACCIONES EN NOMBRE DE ESTA ANTE ENTIDADES PUBLICAS, FUNCIONARIOS O EMPLEADOS NACIONALES, DEPARTAMENTALES, DISTRITALES Y MUNICIPALES DEL ORDEN JUDICIAL, ADMINISTRATIVO POLICIVO, PENAL O DE FISCALIA, YA SEA EN PROCESOS, ACTUACIONES, SIMPLES ACTOS O DILIGENCIAS Y GESTIONES, CON FACULTADES DE DESISTIMIENTO, ALLANAMIENTO Y CONCILIACION, EN LOS QUE EL ESTABLECIMIENTO ESTE VINCULADO COMO DEMANDANTE, DEMANDADO O TERCERO INTERVINIENTE.

PARAGRAFO: LA FACULTAD DE CONCILIACION, DESISTIMIENTO Y ALLANAMIENTO SE LIMITA HASTA LA SUMA EQUIVALENTE A CINCUENTA (50) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES.

2. PARA QUE OTORGUEN PODERES Y CONSTITUYAN MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES CIVILES, COMERCIALES Y PENALES TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACION E INTERROGATORIOS DE PARTE, CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVOS O RECLAMACIONES EXTRA PROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS RELACIONADOS CON EL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO, CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL ANTERIOR.

3. PARA QUE OTORQUE PODERES Y CONSTITUYAN MANDATARIOS PARA HACERSE PARTE EN LOS PROCESOS CONCORDATARIOS, DE LIQUIDACION OBLIGATORIA, O REESTRUCTURACION ECONOMICA QUE SE TRAMITEN ANTE LA SUPERINTENDENCIA DE SOCIEDADES O ANTE OTRAS SUPERINTENDENCIAS O ENTIDADES CUANDO SE TRATE DE OTRA CLASE DE DEUDORES, TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LOS INTERROGATORIOS DE PARTE, A LAS DIVERSAS AUDIENCIAS, ENTRE ELLAS LAS DE CONCILIACION, CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES, JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRA PROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS DEL ESTABLECIMIENTO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL PRIMERO.

4. PARA SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE TRABAJO Y DARLOS POR TERMINADO DEL PERSONAL.

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/24

HORA: 10:41:05

OPERACION: 02NDG1124024

PAGINA: 26

VINCULADO O QUE SE VINCULE AL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO Y EXPEDIR CERTIFICACIONES LABORALES.

5. PARA CONSTITUIR APODERADO O APODERADOS EN DESARROLLO DE LA REPRESENTACION LABORAL, SI ASI LO CONSIDERA NECESARIO, TENIENDO SUMA DILIGENCIA PARA QUE TECNOQUIMICAS S.A., EN NINGUN CASO, QUEDE SIN LA DEBIDA REPRESENTACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y OBLIGACIONES LABORALES Y A ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS DILIGENCIAS DE INTERROGATORIOS DE PARTE.

6. SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE PRENDA SOBRE VEHICULOS DE PROPIEDAD DE TERCEROS PARA RESPALDAR LOS PRESTAMOS QUE LA EMPRESA OTORQUE Y TODO LOS DOCUMENTOS QUE SEAN REQUERIDOS PARA SU FORMALIZACION ANTE LAS SECRETARIAS DE TRANSITO Y/O MOVILIDAD DE LOS RESPECTIVOS MUNICIPIOS. ESTE PODER TAMBIEN COMPRENDE LA CANCELACION DE LAS PRENDAS Y LA FIRMA DE TODOS LOS DOCUMENTOS QUE SEAN REQUERIDOS PARA TAL FIN.

7. PARA QUE EN DESARROLLO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO ADQUIERA Y ENAJENE TODA CLASE DE BIENES MUEBLES CUYA FINALIDAD SEA NECESARIA PARA EL MEJOR DESEMPEÑO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO HASTA POR LA SUMA QUE INDIQUE LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. ESTOS PODERES ESTARAN VIGENTES HASTA TANTO SEAN REVOCADOS O MODIFICADOS EXPRESAMENTE POR DOCUMENTO PRIVADO.

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA NRO. 1893 DEL 07 DE MAY DE 2009 NOTARIA TERCERA DE CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 15 DE MAY DE 2009 BAJO EL NRO. 64 DEL LIBRO V SE CONCEDIO PODER ESPECIAL AMPLIO Y SUFICIENTE A ANTONIO JAIRO RAMIREZ ECHAVE, IDENTIFICADO CON LA CÉDULA DE CIUDADANÍA NO.16 741 040 DE CALI Y PORTADOR DE LA TARJETA PROFESIONAL DE ABOGADO No.58 401 DEL C.S DE LA J. , Y/O A BEATRIZ EUGENIA TORRES MURTADO, IDENTIFICADA. CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NO 1.130.672.089 DE CALI Y PORTADORA DE LA TARJETA PROFESIONAL DE ABOGADA No. 168 064 DEL C. S. DE LA J. PARA QUE, CONJUNTAMENTE O POR SEPARADO, REPRESENTEN A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS ASUNTOS QUE DEBAN TRAMITARSE ANTE: A) EL INSTITUTO NACIONAL DE VIGILANCIA DE MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS INVIMA, O LAS OFICINAS O AUTORIDADES NACIONALES QUE CORRESPONDAN, INCLUIDO, PERO SIN LIMITARSE A TODO LO RELACIONADO CON EL TRÁMITE DE OBTENCIÓN, RENOVACIÓN, MODIFICACIÓN Y CERTIFICACIÓN DE REGISTROS SANITARIOS, RESPUESTAS DE AUTOS, CAMBIOS DE NOMBRE Y MARCAS DE PRODUCTOS, REFORMULACIONES Y ADICIONES EN LA LÍNEA DE PRODUCTOS, CAMBIOS DE IMPORTADOR Y FABRICANTE, CESIONES DE REGISTROS SANITARIOS,

*** CONTINUA ***



01



* 8 7 7 4 5 2 4 2 *

176 33

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/24

HORA: 10:41:05

OPERACION: 02NDGI124024

PAGINA: 27

CERTIFICACIONES DE FÓRMULA Y EXCLUSIVIDAD, MODIFICACIONES EN LA MODALIDAD DEL REGISTRO SANITARIO, RENUNCIAS A REGISTROS SANITARIOS, DESISTIMIENTOS DE TRÁMITES, CERTIFICACIONES SOBRE LA LÍNEA COMPLETA DE PRODUCTOS, LICENCIAS DE FUNCIONAMIENTO DE LAS PLANTAS, CERTIFICADOS DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA (BPM), CERTIFICADOS DE CAPACIDAD Y DE NORMAS TÉCNICAS DE FABRICACIÓN, CERTIFICACIONES DE EXCLUSIÓN DE IVA, TRÁMITES DE SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE PUBLICIDAD Y RECURSOS ANTE EL COMITÉ DE PUBLICIDAD Y LA COMISIÓN REVISORA, SUSCRIPCIÓN DE ACTAS DE VISITA, ASÍ COMO RESPONDER REQUERIMIENTOS POR QUEJAS O INVESTIGACIONES QUE HAGA LA SUBDIRECCIÓN DE VIGILANCIA Y CONTROL DEL INVINA, O CUALQUIERA DE SUS DEPENDENCIAS Y DE LAS DEMÁS ENTIDADES; LOS APODERADOS QUEDAN IGUALMENTE FACULTADOS PARA ELEVAR SOLICITUDES, PETICIONES, RECLAMACIONES, FORMULAR ENMIENDAS, PRESENTAR RECURSOS, OPOSICIONES, SOLICITUDES DE CORRECCIÓN, SOLICITUD DE CONCEPTOS, PRESENTAR DENUNCIAS, ABONAR TODOS LOS IMPUESTOS Y CUOTAS, Y EFECTUAR TODOS LOS PAGOS DETERMINADOS POR LA LEY, RECIBIR TODOS LOS DOCUMENTOS Y VALORES, LLENAR CUALQUIER OTRO REQUISITO, TOMAR TODAS LAS MEDIDAS QUE CREYEREN CONDUCENTES AL RESGUARDO DE LOS DERECHOS E INTERESES DE ÉSTA COMPAÑÍA, RECIBIR, NOTIFICARSE Y NOMBRAR APODERADOS JUDICIALES Y EXTRAJUDICIALES Y EN GENERAL PARA ADELANTAR CUALQUIER TRÁMITE QUE SE REQUIERA ANTE EL INSTITUTO Y SUS DEPENDENCIAS, O ANTE LA OFICINA O AUTORIDAD QUE CORRESPONDA. B) LA DIRECCIÓN NACIONAL DE ESTUPEFACIENTES, INCLUIDO PERO SIN LIMITARSE A LA SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE CUPOS DE SUSTANCIAS CONTROLADAS, SOLICITUDES DE CORRECCIÓN DE RESOLUCIONES, DESISTIMIENTOS DE TRÁMITES Y SOLICITUDES, ACLARACIONES, RESPUESTAS A REQUERIMIENTOS SOLICITUD DE CONCEPTOS Y EN GENERAL CUALQUIER TRÁMITE QUE SEA NECESARIO ADELANTAR ANTE ÉSTA ENTIDAD O LA QUE HAGA SUS VECES. C) FONDO NACIONAL DE ESTUPEFACIENTES, INCLUIDO PERO SIN LIMITARSE A LOS TRÁMITES NECESARIOS PARA LA APROBACIÓN DE COMPRA DE MEDICAMENTOS Y MATERIAS PRIMAS DE CONTROL ESPECIAL, ELEVAR SOLICITUDES DE CORRECCIÓN DE RESOLUCIONES, DESISTIMIENTOS, ACLARACIONES, RESPUESTAS A REQUERIMIENTOS, SOLICITUD DE CONCEPTOS Y EN GENERAL CUALQUIER TRÁMITE QUE SEA NECESARIO ADELANTAR ANTE ÉSTA ENTIDAD O LA QUE HAGA SUS VECES. D) EMPRESA TERRITORIAL PARA LA SALUD.-ETESA, INCLUIDO PERO SIN LIMITARSE A LA SOLICITUD DE NO OBJECCIÓN PARA LA REALIZACIÓN DE ACTIVIDADES PROMOCIONALES CONSISTENTES EN JUEGOS DE SUERTE Y AZAR QUE REALICE LA COMPAÑÍA CON EL FIN DE IMPULSAR SUS VENTAS, RESPONDER REQUERIMIENTOS, HACER ACLARACIONES, PRESENTAR RECURSOS, SOLICITAR CONCEPTOS Y

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/24

HORA: 10:41:05

OPERACION: 02NDG1124024

PAGINA: 28

EN GENERAL CUALQUIER TRÁMITE Y SOLICITUD QUE SEA NECESARIO ADELANTAR ANTE ÉSTA ENTIDAD O LA QUE HAGA SUS VECES, E) INSTITUTO COLOMBIANO AGROPECUARIO Y MINISTERIO DE MEDIO AMBIENTE, INCLUIDO PERO SIN LIMITARSE A LA SOLICITUD DE - LICENCIAS, AUTORIZACIONES PARA IMPORTAR OBTENCIÓN DE REGISTROS, SOLICITUD DE CONTESTAR REQUERIMIENTOS, SUMINISTRAR INFORMACIÓN REQUERIDA, SOLICITAR CONCEPTOS Y EN GENERAL CUALQUIER TRÁMITE Y SOLICITUD QUE SEA NECESARIO ADELANTAR ANTE ÉSTA ENTIDAD O LA QUE HAGA SUS VECES F) MINISTERIO DE PROTECCIÓN SOCIAL, SECRETARÍAS DE SALUD E INSTITUTO NACIONAL DE SALUD, INCLUIDO PERO SIN LIMITARSE A LA PRESENTACIÓN DE CUALQUIER SOLICITUD DE APERTURA DE INVESTIGACIÓN, SOLICITUD CONCEPTO, RESPONDER REQUERIMIENTOS POR QUEJAS O INVESTIGACIONES Y DEMÁS SOLICITUDES Y TRÁMITES QUE DEBAN ADELANTARSE ANTE ÉSTAS ENTIDADES O LAS QUE HAGAN SUS VECES. G) CUALQUIER ENTIDAD DEL ORDEN NACIONAL, LOCAL O MUNICIPAL, QUE HAGA REQUERIMIENTOS O SOLICITE ACLARACIONES A LA COMPAÑÍA EN EL CURSO DE CUALQUIER TIPO DE TRÁMITE ADMINISTRATIVO, PARA LO CUAL, LOS APODERADOS QUEDAN DEBIDAMENTE FACULTADOS PARA CONTESTAR Y ACLARAR Y SOLICITAR TODO CUANTO SEA DEBIDO PARA EFECTOS DE TODO LO ANTERIOR, FACULTO A LOS APODERADOS AQUÍ NOMBRADOS, PARA DAR ANTE DICHAS AUTORIDADES TODOS LOS PASOS NECESARIOS, PRESENTAR SOLICITUDE, HACER DECLARACIONES, PAGAR DERECHOS, PROBAR EXPLOTACIONES, SOLICITAR TESTIMONIOS, RECIBIR DOCUMENTOS, FORMULAR TODOS LOS RECURSOS QUE SEAN PROCEDENTES, PETICIONES, RECLAMOS CON ATRIBUCIONES PARA DESISTIR Y CONCILIAR, OTORGAR PODERES, SUSTITUIRLOS. ASÍ MISMO, LOS APODERADOS ESTÁN AUTORIZADOS PARA HACER CUANTO FUERE NECESARIO ANTE LAS AUTORIDADES ADMINISTRATIVAS PARA LOS FINES ARRIBA INDICADOS CON TODAS LAS DEMÁS FACULTADES GENERALES Y ESPECIALES QUE FUEREN NECESARIAS, PUDIENDO ATENDER ASÍ MISMO LAS NOTIFICACIONES QUE DIRECTA O INDIRECTAMENTE SE GENEREN DE LOS ACTOS, ACTUACIONES, DILIGENCIAS O GESTIONES QUE TENGAN RELACIÓN DE CAUSALIDAD POR LOS SUBODICHOS TRÁMITES. LA ACEPTACION DE LA GESTION POR PARTE DE ANTONIO JAIRÓ RAMÍREZ ECHAVE Y BEATRIZ EUGENIA TORRES HURTADO SE ENTENDERÁ PRESTADA CON EL DOCUMENTO EN QUE SOLICITEN CADA TRÁMITE ANTE LA ENTIDAD RESPECTIVA. ESTE MANDATO SE OTORGA POR TÉRMINO INDEFINIDO.

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA NRO. 2687 DEL 26 DE JUNE DE 2009 NOTARIA TERCERA DE CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 06 DE JULY DE 2009 BAJO EL NRO. 103 DEL LIBRO V SE OTORGO PODER GENERAL, AMPLIO Y SUFICIENTE PARA ATENDER LOS ASUNTOS DESCRITOS A LAS SIGUIENTES

*** CONTINUA ***

à l'eau et séché sous vide. On obtient ainsi l'ester chloro-4 benzyl-
que d'héparine, sous forme de sel de benzéthonium,

1 g de l'ester ci-dessus sous forme de sel de benzéthonium est dissous
dans 20 ml de dichlorométhane et on ajoute 1 ml de diazo-1,3 bicyclo
5 [4,3,0] nonane-5. On chauffe au reflux pendant 5 heures, puis évapore
le solvant sous vide, reprend le résidu par 15 ml de diméthylformamide
et ajoute 20 ml d'une solution à 10 % d'acétate de sodium dans le mé-
thanol. Le précipité formé est isolé par filtration et lavé au méthanol.

On obtient ainsi 0,405 g d'un produit qui est traité à 0°C, pendant
10 deux heures, par 5 ml d'une solution aqueuse N d'hydroxyde de sodium.
La phase aqueuse est neutralisée par addition d'une solution aqueuse N
d'acide chlorhydrique et sa concentration en NaCl est ajustée à 10 %
par addition de chlorure de sodium. On précipite par addition de deux
volumes de méthanol. Après filtration et lavage au méthanol du préci-
15 pité, on obtient 0,355 g d'héparine dépolymérisée sous forme de sel de
sodium.

EXEMPLE 19

On dissout 0,500 g d'héparine (sel de sodium) dans 7 ml d'eau et ajuste
le pH de la solution à 3,5 par addition d'une solution aqueuse N d'aci-
20 de chlorhydrique. Puis on ajoute 0,300 g d'éthyl-1 (diméthylamino-3
propyl)-3 carbodiimide et, après dissolution, abandonne la solution
pendant une heure à la température ambiante. On ajoute 2,5 ml d'une so-
lution aqueuse de chlorure de sodium à 280 g/l, puis 15 ml de méthanol.
Le précipité formé est isolé par filtration, lavé au méthanol et séché
25 sous vide. On obtient ainsi 0,527 g d'ester méthylque d'héparine, sous
forme de sel de sodium, dont le taux d'estérification des groupes car-
boxyliques est 50 %.

On dissout 0,300 g de l'ester précédent dans 7,5 ml d'une solution
aqueuse 0,1N d'hydroxyde de sodium et chauffe à 60°C pendant deux heu-
30 res. Après refroidissement on neutralise par addition d'une solution
aqueuse 0,1 N d'acide chlorhydrique, ajuste la concentration en NaCl
du milieu à 10 % par addition de chlorure de sodium et précipite par
addition de deux volumes de méthanol. On obtient ainsi 0,200 g d'hépa-

rine dépolymérisée, sous forme de sel de sodium.

- Les tableaux B et C suivants donnent les caractéristiques des produits (héparines dépolymérisées sous forme de sel de sodium) préparés dans les exemples 1 à 19. Les pourcentages de soufre, d'azote et d'acides uroniques, les pouvoirs rotatoires spécifiques en solution aqueuse à 20°C, les poids moléculaires moyens en poids et les activités indiqués dans ce tableau ont été déterminés par les méthodes signalées précédemment. Dans la colonne dispersion de poids moléculaires figurent les valeurs extrêmes approximatives des poids moléculaires des polysaccharides constitutifs des mélanges, telles que déterminées par chromatographie par perméation de gel sur gel de polyacrylamide-gélose. Dans la colonne viscosité figurent les viscosités à 25°C des solutions aqueuses à 10 % des produits. Dans la colonne absorption UV figurent les absorptions, sous une épaisseur de 1 cm, de solutions à 1 % des produits dans HCl 0,01N, l'absorption étant mesurée au maximum d'absorption situé dans la zone 220 - 232 nm.

TABLEAU C

Exemple	Poids moléculaire moyen (en daltons)	Absorption U V	Activité anticoagulante		
			anti Xa in vitro	APTT in vitro	Codex in vitro
16	4200	6	140	63	50
17	5300	7,96	169	80	70
18	4400	6,3	110	60	40
19	5000	10,9	188	48	60

TABLEAU 8

Exem- ple	% acides uroniques	% S	% N	$[\alpha]_D^{20}$	Poids moléculaire moyen (en daltons)	Dispersion de poids moléculaires
1	23,0	11,5	2,1	+ 44°	7 300	1 600 - 12 000
2	26,0	11,6	2,0	+ 44°	6 500	1 800 - 13 000
3	25,4	12,0	2,2	+ 44°	6 400	3 000 - 11 000
4	23,9	10,9	2,1	+ 35°	5 500	2 200 - 13 000
5	22,8	12,2	2,2	+ 39°	5 000	2 000 - 13 000
6	24,5	10,8	2,3	+ 33°	4 200	1 000 - 10 000
7	25,2	11,3	2,0	+ 33°	4 100	1 700 - 10 000
8	23,7	11,1	2,2	+ 35°	4 500	1 000 - 10 000
9	26,0	11,8	2,2	+ 38°	4 000	2 000 - 10 000
10	25,2	10,9	2,1	+ 41°	3 800	1 000 - 9 000
11	23,8	11,0	2,3	+ 27°	2 800	1 000 - 8 000
12	23,9	11,5	2,0	+ 40°	4 000	2 000 - 9 000
13	24,3	11,8	2,2	+ 45°	9 000	3 000 - 20 000
14	25,6	12,0	2,1	+ 44°	8 500	3 000 - 20 000
15	25,3	11,8	2,3	+ 45°	4 000	2 000 - 20 000

TABLEAU 8 (suite)

Exem- plo	Viscosité (en centi- poises)	Absorption UV	Activité anticoagu- lante Codex in vitro (u.i./mg)	Activité anti-Xa in vitro (u.i./mg)	Activité A.P.T.T. in vitro (u.i./mg)
1	2,37	7,5	127	180	105
2	2,25	7,8	116	148	100
3	2,08	7,9	112	163	89
4	1,93	8,2	83	130	52
5	1,91	9,7	75	118	43
6	1,74	12,5	60	140	33
7	1,64	19,0	50	130	30
8	1,61	16,4	54	110	33
9	1,62	14,0	80	159	45
10	1,57	15,4	62	159	40
11	1,50	22,8	40	90	20
12	1,60	14,4	75	140	35
13	2,60	5,9	135	140	130
14	2,50	6,1	138	130	130
15	1,65	10,64	110	170	86

REYES & REYES

A B O G A D O S

3
106

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: Expediente 08 051.721

TÍTULO SOLICITADO: ENOXAPARINA PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER.

PUBLICACIÓN: Gaceta 607 de 31 de agosto de 2008, N° de publicación 540.

PRIORIDAD: EP 03283028.1 de 04/12/2003.

SOLICITANTE: AVENTIS PHARMA S.A.

APODERADO: EMILIO FERRERO.

TRÁMITE: PRESENTACIÓN DE OPOSICION

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

I. PETICIÓN

Negar el beneficio patentario a la solicitud contenida en el expediente **08 051.721** por no cumplir con los requisitos de patentabilidad a que se refieren los artículos 14, 18, 20 literal d) y 21 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, con base en los fundamentos de hecho y de derecho que me permito exponer a continuación.

5-103

combinado o secuencial de medicamentos para tratar ciertas patologías es del resorte de la profesión médica y no de las actividades industriales.

En el mismo sentido la solicitud colombiana en trámite incurre en otra improcedencia directa de patentabilidad al reivindicar, específicamente en sus reivindicaciones 13 a 19, un método para el tratamiento de varios tipos de cáncer al combinarse dicha enoxaparina con agentes quimioterapéuticos, ya que la Decisión 488 de 2000 en el artículo 20 literal d) del capítulo I del título II a cerca de las patentes de invención menciona literalmente *"No serán patentables (...) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales."*

Finalmente, y de nuevo haciendo referencia a otra improcedencia de patentabilidad en la que incurre la solicitud colombiana en cuestión, esta vez referida acerca de lo que expresa la Decisión 488 acerca de los productos y procesos ya patentados en su artículo 21, donde expresa literalmente que *"Los productos o procedimientos ya patentados, comprendidos en el estado de la técnica, de conformidad con el artículo 16 de la presente Decisión, no serán objeto de nueva patente, por el simple hecho de atribuirse un uso distinto al originalmente comprendido por la patente inicial."* de manera evidente la solicitud colombiana reivindica precisamente un nuevo uso, al involucrar enoxaparina en el tratamiento de enfermedades tales como trastornos autoinmunes, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de colon o cáncer pancreático, siendo ampliamente reconocida su utilidad inicial como agente antitrombótico^{1,2}.

¹ Initial U.S. Approval: 1973 Lovenox (enoxaparin sodium injection) for subcutaneous and intravenous use. FDA HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION.

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020164s083lbl.pdf

² Patente europea EP 40144 y patente americana US 5389618.

INDICATIONS AND USAGE

Lovenox is a low molecular weight heparin [LMWH] indicated for:

- Prophylaxis of deep vein thrombosis (DVT) in abdominal surgery, hip replacement surgery, knee replacement surgery, or medical patients with severely restricted mobility during acute illness (1.1)
- Inpatient treatment of acute DVT with or without pulmonary embolism (1.2)
- Outpatient treatment of acute DVT without pulmonary embolism (1.2)
- Prophylaxis of ischemic complications of unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction [MI] (1.3)
- Treatment of acute ST-segment elevation myocardial infarction [STEMI] managed medically or with subsequent percutaneous coronary intervention [PCI] (1.4)

Si no fuera suficiente la argumentación anterior, donde se demuestra la completa improcedencia del contenido de la solicitud colombiana en trámite para ser una patente de invención, también se puede demostrar la carencia de otros requisitos fundamentales para acceder al privilegio de patente de invención, tal y como lo son la novedad y el nivel inventivo. Por ejemplo, se puede demostrar la ausencia de nivel inventivo de involucrar enoxaparina en el tratamiento de diversos tipos de cáncer, si se tiene en cuenta que con anterioridad existe información de carácter científico que expone para una persona medianamente versada en la materia esta utilidad. Dentro de las publicaciones científicas que indican esta utilidad se pueden encontrar:

Low-Molecular-Weight Heparin And Cancer¹.

Heparin is a familiar anticoagulant drug with properties that may impede tumor growth; it modifies properties of cells that contribute to malignant dissemination such as angiogenesis, growth factor and protease activity, immune function, proliferation, and gene expression. Heparin has antitumor effects in animal models of malignancy, and studies in human malignancy show improved cancer outcome with heparin treatment. Meta-analyses comparing unfractionated heparin (UFH) and low-molecular-weight heparin (LMWH) for treatment of deep-vein thrombosis have shown apparent substantial improvement in cancer outcome in the subset of patients with malignancy who were randomly assigned to receive LMWH. This experience, together with the favorable pharmacokinetic properties of LMWH, provides a rationale for prospective clinical trials of LMWH in patients with cancer. Such trials should provide (a) definitive data on possible antitumor effects of this treatment, (b) insight into possible heterogeneous responses to heparin treatment among different histological types and stages of malignancy, and (c) a setting for exploring mechanisms of antineoplastic effect in human malignancy.

¹ Zacharski LR, Ornstein DL, Mamourian AC. *Semin Thromb Hemost*. 2000;26 Suppl 1:69-77.

The Heparins And Cancer⁴.

Heparin, and particularly low molecular weight heparin, is widely used for the treatment of patients with deep vein thrombosis (DVT) and the prevention of DVT that commonly accompanies malignancy. Malignant growth has also been linked experimentally to the function of heparin-like glycosaminoglycans (HLGAGs). In addition to the voluminous general literature on this subject, the heparin-cancer link has been the theme of at least three entire journal issues in recent months. These include the June 15, 2001 issue of *Thrombosis Research*, the November 2001 Supplement to *Haemostasis*, and the February 2002 issue of *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. Previous reviews have documented the historical development of this link that includes evidence from basic biochemistry and cell biology, studies in experimental animal model systems, and clinical trials. This concise review updates recent basic and clinical data on the heparin-cancer link that clarify mechanisms by which HLGAGs regulate the malignant behavior of cells. Electronic access to information that is increasing geometrically has become indispensable. Evidence for control of tumor cell growth by heparin-binding growth factors, tumor cell invasion by heparin-inhibitable enzyme systems, tumor cell metastasis by heparin-binding cell surface selectins, tumor angiogenesis, and tumor matrix formation related to deposition of fibrinogen/fibrin provides a secure theoretical foundation for systematic testing of this class of compounds in patients with cancer. HLGAGs may be a fundamental intermediate in the abnormal growth regulation characteristic of neoplasia that is susceptible to targeted intervention.

Si bien es cierto que no se hace mención explícita de enoxaparina en el tratamiento de cáncer, cualquier persona medianamente versada en la materia debe reconocer que la enoxaparina es una heparina de bajo peso molecular del mismo tipo que las que se mencionan en estas publicaciones científicas.

Sin embargo, también existen documentos que nos dan indicios claros y directos de la utilidad de enoxaparina en el tratamiento de cáncer:

[0107] Studies have also found that heparin inhibited the binding of selectins to their carbohydrate ligands. Heparin (enoxaparin) inhibition of selectin interactions is expected to decrease selectin-related tumor cell adhesion.

(Patente americana US 2003/188461)

⁴ Zacharski LR, Loynes JT. *Curr Opin Pulm Med*. 2002 Sep;8(5):379-82.

7/14

[0035] Further possible applications of the heparinoid derivatives of the invention relate to advantageous effects in tumor and metastasis therapy in oncology (antiproliferative effects), in the therapy of inflammatory disorders (antiinflammatory effect), for disorders of the central nervous system (CNS), and for transplants. The administration is likewise possible for ischemias associated with myocardial and cerebral infarctions (reduction of infarct size), for asthma (effect on tryptase) or angiogenesis (promoting effect of FGF-mediated cell proliferation).

(...)

1. A heparinoid derivative which comprises a heparinoid, a chelating agent which is covalently bonded to the heparinoid, and a paramagnetic metal cation from the series of transition metals Sc, Ti, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Mo or Ru, or of lanthanides La, Ce, Pr, Nd, Pm, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm or Yb.

(...)

4. The heparinoid derivative of claim 1, wherein the heparin employed is unfractionated heparin or enoxaparin.

(Patente americana US 2003/109491)

Con la información expuesta hasta el momento, cualquier persona medianamente versada en la materia buscaría asociar heparinas de bajo peso molecular (como enoxaparina) con otros agentes anticancerígenos para buscar un tratamiento mas efectivo. Además, es importante resaltar también que el efecto sinérgico que pueda llegar a conseguirse con la combinación de estos fármacos no puede sustentar una invención, puesto que todo efecto sinérgico es simplemente un descubrimiento, dado que dicha sinergia ocurre siempre dentro del organismo y se pone en evidencia a través de los respectivos ensayos clínicos de rutina. En otras palabras, un efecto sinérgico de una combinación de fármacos no se crea o se inventa, simplemente se descubre.

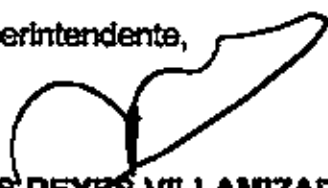
En conclusión, la solicitud colombiana en tramite carece de los requisitos fundamentales para otorgársele el privilegio de patente de invención, en primer lugar porque incurre en tres improcedencias de patentabilidad, tales como0 son el reivindicar usos, nuevos usos y métodos terapéuticos a través de todo su capitulo reivindicatorio; y en segundo lugar porque carece de nivel inventivo, puesto que su

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

VII. NOTIFICACIONES

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

Señor Superintendente,


JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79'152.473 de Usaquén

T.P.A. 44.665 del C.S.J.

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use Lovenox safely and effectively. See full prescribing information for Lovenox.

Lovenox (enoxaparin sodium injection) for subcutaneous and intravenous use
Initial U.S. Approval: 1993

WARNING: SPINAL/EPIDURAL HEMATOMA

See full prescribing information for complete boxed warning.

- Enoxaparin use in patients undergoing spinal/epidural anesthesia or spinal puncture increases the risk of spinal or epidural hematoma, which may cause long-term or permanent paralysis (5.1)
- Risk is increased by:
 - Indwelling epidural catheters for anesthesia (5.1)
 - Drugs affecting hemostasis [e.g., nonsteroidal anti-inflammatory drugs, platelet inhibitors, anticoagulants] (5.1, 7)
 - Traumatic or repeated spinal or epidural puncture (5.1)

INDICATIONS AND USAGE

Lovenox is a low molecular weight heparin (LMWH) indicated for:

- Prophylaxis of deep vein thrombosis (DVT) in abdominal surgery, hip replacement surgery, knee replacement surgery, or medical patients with severely restricted mobility during acute illness (1.1)
- Inpatient treatment of acute DVT with or without pulmonary embolism (1.2)
- Outpatient treatment of acute DVT without pulmonary embolism (1.2)
- Prophylaxis of ischemic complications of unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction (MI) (1.3)
- Treatment of acute ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) stratified medically or with subsequent percutaneous coronary intervention (PCI) (1.4)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Indication	Standard Regimen (2.1, 2.3)
DVT prophylaxis in abdominal surgery	40 mg SC once daily up to 12 days
DVT prophylaxis in knee replacement surgery	30 mg SC every 12 hours up to 14 days
DVT prophylaxis in hip replacement surgery	30 mg SC every 12 hours or 60 mg SC once daily up to 14 days
DVT prophylaxis in medical patients	40 mg SC once daily up to 14 days
Inpatient treatment of acute DVT with or without pulmonary embolism	1 mg/kg SC every 12 hours or 1.5 mg/kg SC once daily (with warfarin) up to 17 days
Outpatient treatment of acute DVT without pulmonary embolism	1 mg/kg SC every 12 hours (with warfarin) up to 17 days
Unstable angina and non-Q-wave MI	1 mg/kg SC every 12 hours (with aspirin) 2 to 8 days
Acute STEMI in patients <75 years of age [For dosing in subsequent PCI, see Dosage and Administration (2.1)]	30 mg single IV bolus plus a 1 mg/kg SC dose followed by 1 mg/kg SC every 12 hours at least 8 days (with aspirin)
Acute STEMI in patients ≥75 years of age	0.75 mg/kg SC every 12 hours (no bolus) at least 8 days (with aspirin)

- Adjust the dose for patients with severe renal impairment (2.2, 8.7)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

100 mg/mL concentration (3.1):

- Prefilled syringe: 30 mg/0.3 mL, 40 mg/0.4 mL
- Graduated prefilled syringe: 60 mg/0.6 mL, 80 mg/0.8 mL, 100 mg/1 mL
- Multiple-dose vial: 300 mg/3 mL

150 mg/mL concentration (3.2):

- Graduated prefilled syringe: 120 mg/0.8 mL, 150 mg/1 mL

CONTRAINDICATIONS

- Active major bleeding (4)
- Thrombocytopenia with a positive in vitro test for anti-platelet antibody in the presence of enoxaparin sodium (4)
- Hypersensitivity to enoxaparin sodium (4)
- Hypersensitivity to heparin or pork products (4)
- Hypersensitivity to benzyl alcohol [for multi-dose formulation only] (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Increased risk of hemorrhage: Use with caution in patients at risk (5.1)
- Pericardial cavity overdistension: Obtain hemostasis at the puncture site before sheath removal (5.2)
- Concomitant medical conditions: Use with caution in patients with bleeding diathesis, uncontrolled arterial hypertension or history of recent gastrointestinal ulceration, diabetic retinopathy, renal dysfunction, or hemorrhage (5.3)
- History of heparin-induced thrombocytopenia: Use with caution (5.4)
- Thrombocytopenia: Monitor thrombocytopenia closely (5.5)
- Incompatibility with other heparins: Do not exchange with heparin or other LMWHs (5.6)
- Pregnant women with mechanical prosthetic heart valves and their fetuses may be at increased risk and may need more frequent monitoring and dosage adjustment (5.7)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions (>1%) were bleeding, anemia, thrombocytopenia, elevation of serum transaminase, diarrhea, and nausea (5.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Novartis events at 1-800-633-1610 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

Discontinue agents which may enhance hemorrhage risk prior to initiation of Lovenox or conduct close clinical and laboratory monitoring (5.9, 7).

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Severe Renal Impairment: Adjust dose for patients with creatinine clearance <10 mL/min (2.2, 8.7)
- Geriatric Patients: Monitor for increased risk of bleeding (8.5)
- Patients with mechanical heart valves: Not adequately studied (8.6)
- Hepatic Impairment: Use with caution (8.8)
- Low-Weight Patients: Observe for signs of bleeding (8.9)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION

Revised: July, 2009

United States Patent [19]
Debris

US005389618A
[11] Patent Number: 5,389,618
[45] Date of Patent: Feb. 14, 1993

[54] MIXTURES OF PARTICULAR LMW
HEPARINIC POLYSACCHARIDES FOR THE
PROPHYLAXIS/TREATMENT OF ACUTE
THROMBOTIC EVENTS

[75] Inventor: Roger Debris, Rieux, France
[73] Assignee: Rhone-Poulenc Rorer S.A., Antony,
France
[21] Appl. No.: 92,577
[22] Filed: Jul. 16, 1993

Related U.S. Application Data

[63] Continuation of Ser. No. 721,315, Jan. 26, 1991, aban-
doned.

[30] Foreign Application Priority Data

Jan. 26, 1990 [FR] France 90 04013

[51] Int. Cl.⁶ A61K 31/723; C08B 37/10

[52] U.S. Cl. 514/56; 514/54;
536/21; 536/55.3

[58] Field of Search 514/54, 56; 536/21,
536/55.3

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,981,953 1/1991 Lopez 536/55.3
4,987,222 1/1991 DeAmbrosi et al. 536/55.3
4,990,902 2/1991 Lormeau et al. 536/55.3
5,019,649 5/1991 Lormeau et al. 536/21

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

0040144 11/1991 European Pat. Off. .

CIS0719 8/1990 European Pat. Off. .

OTHER PUBLICATIONS

Oestergaard et al; Chemical Abstracts 107:541e (1987).
Farred et al; Chemical Abstracts 109:31559a (1988).
Bender et al; Chemical Abstracts 109:31802m (1988).
Tew et al; Chemical Abstracts 110:50607p (1989).
Farred et al; Haemostasis 18 (suppl. 3):3-15 (1988).
Barrowcliffe et al; ACTA Chir. Scand. Suppl.
543:57-64 (1988).
Ofosu; Haemostasis 20 (suppl. 1):180-192 (1990).
Hirsh; Adv. Appl. Biochemol. Ser. 11 (Protein C Relat.
Anticoagulants 67-82 (1990).

Primary Examiner—John W. Rollins

Assistant Examiner—Kathleen Kahler Ponda

Attorney, Agent, or Firm—Burns, Doane, Swecker &
Mathis

[57] ABSTRACT

Heterogeneous intimate admixtures of sulfated hepa-
rinic polysaccharides, well suited for the prophylaxis/
treatment of acute thrombotic episodes in a human
patient, comprise admixture of sulfated polysaccharides
having a weight average molecular weight less than
that of heparin and which include from 9% to 20% of
polysaccharide chains having a molecular weight less
than 2,000 daltons and from 5% to 20% of polysaccha-
ride chains having a molecular weight greater than
8,000 daltons, the ratio between the weight average
molecular weight and the number average molecular
weight thereof ranging from 1.3 to 1.6.

22 Claims, No Drawings

MIXTURES OF PARTICULAR LMW HEPARINIC POLYSACCHARIDES FOR THE PROPHYLAXIS/TREATMENT OF ACUTE THROMBOTIC EVENTS

This application is a continuation, of application Ser. No. 07/721,315, filed Jan. 26, 1991, now abandoned.

BACKGROUND OF THE INVENTION

1. Field of the Invention

The present invention relates to novel mixtures of low molecular weight (LMW) polysaccharides and, more especially, to novel mixtures of LMW heparinic polysaccharides well adapted for the prevention of venous thromboses.

2. Description of the Prior Art

The heparins are biologically active agents of the glycosaminoglycan family, extracted from natural sources, and have valuable anticoagulant and antithrombotic properties. In particular, they are useful in the treatment of postoperative venous thromboses. However, in their native state, the heparins present a number of disadvantages which limit the extent of their effective use. Indeed, the marked anticoagulant activity of the heparins can cause hemorrhaging, and their sensitivity to certain serum factors such as pfs mandates the administration of relatively large doses thereof. Hence, it is necessary to favor the antithrombotic activity, attributed, notably, to the antiproteolytic activity, at the expense of the anticoagulant activity, attributed to the antithrombin effect.

Thus, it is known to this art to fragment the heparins into molecules of lower average molecular weights. For example, European Patent EP 40,144 describes the preparation of mixtures of sulfated polysaccharides of which heparin is comprised, including an ethylenic double bond at one end of their polymer chains and having a weight average molecular weight ranging from 2,000 to 10,000 daltons. These mixtures are produced by depolymerization and exponentiation of a heparin ester. They are said to have high antithrombotic activity and an overall anticoagulant activity lower than that of heparin.

However, one of the principal difficulties associated with the heparins is that they are very heterogeneous products. Therefore, it is difficult to assess the contribution of each of the species to the activity of heparin, to determine the behavior of these species during depolymerization and, finally, to control the structure of such species and their respective proportions in the final products. For these reasons, it has not to date been possible to resolve completely satisfactorily the difficulties indicated above. In particular, the processes described in the prior art, and especially in EP 40,144, do not permit the production of mixtures possessing the requisite pharmacological properties for improved therapeutic applications, namely, a sufficiently long plasma half-life, a fairly high absorption rate, a high bioavailability or, alternatively, a low clearance.

Other processes are also known to this art for the fragmentation of heparin with a view towards diminishing the adverse effects thereof (compare Johnson et al, *Thrombotic Haemostas. Suppl.*, 35, 585 (1976); Lane et al, *Thrombotic Research*, 16, 651; Lasker et al, U.S. Pat. No. 3,766,167). Each appears to indicate that the desired activity is favored when the degree of fragmentation of heparin increases (see also published European Patent

Application EP 301,618 relating to pentasaccharides possessing antithrombotic activity).

Likewise, recent studies on the mechanism of action of the heparins in thrombus formation have demonstrated an influence of the average molecular weight of the heparins on their activity in vitro (Bégin et al, *Thromb. Haemostas.*, 61, 30 (1989)). It is reported that low molecular weight heparins tend to possess an antiproteolytic activity, and heparins of higher molecular weight an antithrombin activity.

It too has been proposed to this art to fractionate the heparins in order to extract mixtures of more homogeneous average molecular weight therefrom. European Patent Application EP 337,327 thus describes a process for preparing oligosaccharide fragments derived from heparin, permitting mixtures having a reduced molecular weight dispersion to be obtained. According to this process, the fractions having a molecular weight below 3,000 daltons are first removed, whereby the final product is devoid of fragments containing less than 10 to 16 saccharides, and then the species having a molecular weight above 7,000 daltons. This treatment is said to provide a more homogeneous final mixture having decreased anticoagulant activity while at the same time preserving the desired antithrombotic activity.

Nonetheless, these final mixtures continue to elicit a residual hemorrhagic effect, or too low an antithrombotic response. In addition, the prior art is essentially silent in respect of which particular properties have to be combined to provide optimum biological activity. This is reflected in the above publication, where the authors conclude, "We do not know what combination of the properties of heparin is optimal. The precise characterization of different preparations and the correlation of these properties with clinical observations might possibly provide an answer."

SUMMARY OF THE INVENTION

Accordingly, a major object of the present invention is the provision of novel combinatory mixtures of particular heparinic polysaccharide fractions, such novel mixtures being especially useful for the prophylaxis and treatment of acute thrombotic events/episodes.

Indeed, it has now surprisingly and unexpectedly been found that mixtures of both high and low molecular weight heparinic polysaccharides, nonetheless having an average molecular weight less than that of heparin, exhibit desirable balance of antithrombotic/anticoagulant activity. Contrary to the direction of the prior art, a certain fraction of relatively high molecular weight heparinic polysaccharides and a certain degree of heterogeneity are required to provide such balance of biological activity.

A pharmacokinetic study of the mixtures of the invention evidences that they combine a plurality of essentially advantageous properties.

For example, the mixtures of the invention exhibit a half-life longer than other known preparations, and also longer than native heparin. Moreover, in relation to the latter, it will be appreciated that the half-life of the mixtures of the invention is independent of the dose injected. This is desirable in that the effect elicited is much more predictable than in the case of heparin.

In addition, in humans, the mixtures of the invention display excellent bioavailability, as measured by the anti-Xa activity. Thus, this value is approximately 30 IU for heparin, but is approximately 90 IU for the mixtures

116
13

of the invention. This too is desirable in that it permits the doses administered to be reduced and the therapeutic potential to be improved.

Moreover, another desirable property of the mixtures of the invention is their high rate of absorption. This permits virtually instantaneous biological activity to be attained, and hence affords greater safety in treatment by providing for more rapid patient protection.

Another characteristic of the mixtures according to the invention is their low clearance compared with other products and with native heparin. As a result of their chemical structure, their molecular weight or their sulfonic content, these mixtures effectively display a particular pronounced resistance to degradation (desulfation, hydrolysis) and to elimination, which further enhances their therapeutic availability.

The preparations of the invention additionally exhibit an increased resistance when compared with the heparin starting material. This property is reflected by a prolongation of the time during which the product remains active *in vivo*, and hence in a better therapeutic efficacy.

Too, these preparations also exhibit a reduced sensitivity to serum factors, which enhances their duration of action *in vivo* and permits them to be used in low doses.

These especially desirable properties are provided by controlling during the preparation of the mixtures according to the invention, certain structural aspects of the heparinic species present therein, as well as their molecular weight distribution. The mixtures thereby obtained have a favorable ratio of the fractions of high to those of low molecular weight, which endows them with the requisite antithrombotic properties with but slight risk of hemorrhagic effect.

This characteristic of the invention is expressed both by the percentage of high molecular weight chains and of low molecular weight chains and by the ratio of the weight average molecular weight of the mixtures to their number average molecular weight, which reflects the molecular dispersion.

Briefly, the present invention features complementary heparinates of sulfated polysaccharides having the general structure of the polysaccharides of which heparin is composed, such polysaccharides having a weight average molecular weight less than that of heparin and comprising from 9% to 20% of polymer chains of molecular weight less than 2,000 daltons and from 5% to 20% of polymer chains of molecular weight greater than 8,000 daltons, and in which the ratio weight average molecular weight/number average molecular weight ranges from 1.3 to 1.6.

DETAILED DESCRIPTION OF THE PREFERRED EMBODIMENTS OF THE INVENTION

More particularly according to the present invention, it has now also been found that it is possible to improve the properties of the mixtures further by decreasing their content of impurities. As is known to one art, the majority of the heparinic compound contaminants such as nucleic acids, polypeptides or various polysaccharides. Amongst the latter, chondroitin sulfates and heparan or dermatan sulfates are especially representative. Each of these contaminants, as a result of its very high molecular weight and as a result of the substituents which it bears or its degree of sulfation, is capable of interfering during the preparation of the product (e.g., in the depo-

lymerization sequence) and adversely affecting the final molecular weight distribution, or directly the activity, by modifying the respective proportions of the active polymer chains.

The present invention, by means of particular pretreatment, not only provides for the removal of such impurities, but also enhances the desirable properties of the mixtures thus pretreated. The effect of this pretreatment may be measured using dermatan sulfate as a control impurity.

In a preferred embodiment of the present invention, the subject mixtures of sulfated heparinic polysaccharides have the desirable properties indicated above and contain less than 2% of dermatan sulfate.

In another preferred embodiment of the invention, the mixtures of sulfated polysaccharides have a weight average molecular weight ranging from approximately 3,500 daltons to approximately 8,500 daltons.

Also preferably, the bulkiness of the sulfated polysaccharides comprising the mixtures according to the invention have a 2-O-sulfo-4-epoxyphenylsulfonic acid at one of their chain ends.

This invention also features a process for preparing mixtures of sulfated polysaccharides having a weight average molecular weight less than that of heparin, comprising from 9% to 20% of polymer chains having a molecular weight less than 2,000 daltons and from 5% to 20% of polymer chains having a molecular weight greater than 8,000 daltons, and in which the ratio weight average molecular weight/number average molecular weight ranges from 1.3 to 1.6.

This process comprises (a) first salting a starting material heparin in an aqueous medium by means of a long-chain quaternary ammonium salt, (b) next carefully drying the salt thus produced to form an ester having a degree of esterification ranging from 9.5% to 14%, and (c) then depolymerizing such ester having a degree of esterification ranging from 9.5% to 14%.

Thus, it has now been determined that the level of depolymerization, and hence the molecular characteristics of the final product, may be controlled by varying the degree of esterification of the heparinic salt starting material.

According to the invention, it is thus possible to directly and reproducibly produce mixtures of sulfated polysaccharides having the characteristics indicated above.

The heparin starting material employed in the process of the invention is preferably a porcine heparin, and, in particular, a porcine mucosal heparin. It has also been determined that the activity of the final mixtures could vary substantially in consequence of the origin of the heparin starting material. In particular, when the heparin starting material is of bovine origin, mixtures are produced having an anticoagulant activity greater than that of mixtures produced from porcine intestinal mucosal heparin.

Furthermore, in an especially advantageous embodiment of the invention, the heparin starting material is preliminarily precipitated by means of an alcohol up-stream of the sulfonation thereof. This pretreatment enables the content of impurities of the chondroitin sulfate or heparan sulfate type to be decreased.

A representative alcohol providing good results is, e.g., methanol.

The degree of purity of the heparin sodium may then be determined by static exclusion liquid chromatography.

This preliminary step permits, in particular, the preparation of a heparin having a determined sulfon content of less than 25%.

More particularly, the sulfonation of the starting heparin is carried out in the following manner.

The heparin salt may be prepared by the interaction of a stoichiometric excess of the corresponding salt with a heparin sodium, in an aqueous medium, at a temperature in the region of 20° C. Advantageously, the quaternary ammonium salt used is preferably a benzothiazium salt such as, in particular, benzothiazium chloride, which readily reacts with the heparin sodium.

In the second step (b) of the subject process, the sulfonation is preferably carried out under the following conditions.

The partial ester of heparin in salt form, the degree of sulfonation of which ranges from 9.5% to 14%, may be prepared by esterification of the long-chain quaternary ammonium salt of heparin in a chlorinated organic solvent, in the presence of a chlorination derivative. In addition, the efficiency of the reaction is increased by controlling the proportions of the various reagents and the reaction temperature and time.

Advantageously, the partial ester of heparin is an acetate ester.

Also preferably, the chlorination derivative is benzyl chloride and the chlorinated solvent is either chloroform or methylcyclohexane.

To attain a degree of esterification ranging from 9.5% to 14%, it can be especially advantageous to use approximately 1 part by volume of chlorination derivative per 1 part by weight of the heparin salt in 3 to 5 parts by volume of chlorinated organic solvent, and to carry out the reaction for a period of time ranging from 15 to 48 hours at a temperature of from 25° to 45° C., and preferably from 30° to 40° C.

In another preferred embodiment of the invention, the partial ester of heparin is in the form of a sodium salt.

The cations thereby formed may be recovered by precipitation by means of an alcohol such as, in particular, methanol, in the presence of sodium acetate. Preferably, from 1 to 1.2 volumes of alcohol are used per volume of reaction medium. The degree of esterification of the ester may then be determined by high performance liquid chromatography. In particular, in the case of the benzyl ester, the amount of benzyl alcohol produced by saponification of the ester at 5° C. may be measured.

The final step (c) of the process of the invention is advantageously carried out in the following manner.

Preferably, the deacetylation is carried out by treating the ester with a strong base in aqueous solution. More preferably, sodium hydroxide is used therefore.

Advantageously, the weight ratio base/ester ranges from 0.05 to 0.2, and preferably from 0.05 to 0.15.

The temperature of the reaction medium is adjusted to a value ranging from 50° to 70° C., and preferably from 55° to 65° C., and the reaction is carried out for a period of time ranging from 30 minutes to 3 hours, and preferably from 1 to 2 hours.

It is also preferable to carry out the reaction in a medium in which the weight ratio water/ester ranges from 15 to 30.

In an especially preferred embodiment of the deacetylation of the invention, and part by weight of an acetate ester of heparin as prepared in step (b), in salt form, the degree of esterification of which ranges from 9.5% to 14%, is admixed with from 0.05 to 0.15 part by

weight of sodium hydroxide, as well as with from 20 to 30 parts by weight of water, and the resulting mixture is then maintained at a temperature of from 55° to 65° C. for from 1 to 2 hours.

The product may then be recovered by neutralization of the reaction medium with a dilute inorganic acid, and preferably hydrochloric acid, and precipitation in the presence of an alcohol such as methanol.

In this manner, an intermediate of sulfated heparinate polyacrylates is directly and reproducibly prepared, containing:

- (1) from 9% to 20% of polymer chains having a molecular weight less than 2,000 daltons, and
- (2) from 5% to 20% of polymer chains having a molecular weight greater than 6,000 daltons, and having an average molecular weight ranging from 3,500 to 5,900 daltons and a ratio weight average molecular weight/number average molecular weight ranging from 1.3 to 1.6.

The mixtures of the present invention are advantageously used as subintravenous agents, typically when formulated with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent therefore.

In particular, they are useful therapeutic compositions for the prevention of venous thromboses in patients at risk therefrom. This is also valid for prolonged-risk situations. More especially, administration of these mixtures provides, for the first time, a first degree, a decrease in the risks of acute thrombotic events subsequent to orthopedic surgery. This risk, which is 70% in the absence of any treatment and approximately 25% on administration of heparin, is only about 10% on administration of the mixtures of the invention, or even less.

Similarly, when injected into the tubing of an artificial kidney, the subject mixtures can reduce the likelihood of any thromboses developing therein. This latter application may be extended to the prevention of thromboses in surgical equipment.

Another advantageous therapeutic use of the mixtures of the invention is in the prevention of acute intra-arterial thrombotic events, particularly myocardial infarction.

Moreover, an especially advantageous application of the mixtures according to the present invention is in their use in a postoperative regimen for the prevention of venous thromboses in surgical patients. This application is particularly desirable, since it permits avoiding the risks of hemorrhage during an operation, and the problems of type and dose of anesthetic, which characterize a preoperative regimen of prevention.

These collective properties demonstrate the therapeutic potential of the immediate use of the invention.

In order to further illustrate the present invention and the advantages thereof, the following specific examples are given, it being understood that same are limited only as illustrative and in no way restrictive.

In each example to follow, the analytical procedures indicated:

ANALYTICAL TECHNIQUES:

The molecular weights and molecular weight distributions of the products were determined by high pressure liquid chromatography using two columns in series, i.e., those maintained under the trademarks TSK G 3000SW (30x0.75 cm) and LACROBERT 100 Dhd (10x0.75x0.75 cm), or TSK G 2000SW, coupled to a refractive index detector. The solvent used was a 0.1M phosphate buffer pH 7, and the flow rate was 0.7 ml/min. The system was calibrated with standards prepared by

11078
1/5

fractionation of caseinogen (PHARMULOKA) by cationic chromatography on separate-polyarylsulfonate (IPF) according to the technique described by Barrowcliffe et al., *Thromb. Res.* 12, 21-36 (1977-78) or D.A. Lane et al., *Thromb. Res.* 12, 251-271 (1977-78). The results were calculated using GPC6 software (Feldt Hines).

The overall anticoagulant activity of the mixtures was measured by turbidimetry using the Primary International Standard of low molecular weight heparin. The anti-factor Xa (antithrombotic) activity was measured by the amidolytic method on a chromogenic substrate, described by Totos et al., *Thromb. Res.* 10, 399-410 (1977), using the Primary International Standard of low molecular weight heparin.

EXAMPLE 1

This example illustrates the preliminary step of treatment of heparin sodium, enabling the coaction of important of the characteristic sulfonate and heparin sulfonate type to be reduced.

Methanol (60 ml) was added to commercial heparin sodium salt (10 g) dissolved in water (100 ml) containing sodium chloride (3 g). After precipitation, the product obtained was filtered off, dried and then dried. The degree of purity of the heparin sodium thereby obtained was measured by static coulombic liquid chromatography, using two columns in series, marketed under the trademarks TSK 2000SW (60 x 0.75 cm) and TSK 3000 SW (60 x 0.75 cm), equipped to a UV detector adjusted to 206 nm. The mobile phase employed was 0.5M aqueous sodium sulfate solution flowing at a rate of 1 ml/min⁻¹. The test sample was compared with a control heparin containing dextran sulfate (75%).

Under the conditions described above, the heparin obtained contained less than 2% of dextran sulfate.

EXAMPLE 2

This example illustrates the preparation of the quaternary ammonium salt of heparin.

A solution of benzalkonium chloride (25 g) in water (125 ml) was added to a solution of heparin sodium (10 g) prepared as in Example 1, containing less than 2% of dextran sulfate, in water (100 ml). The product obtained at room temperature was then filtered off, washed with water and then dried.

In identical manner, the benzalkonium salt of a heparin which had not been subjected to the treatment of Example 1 was prepared.

EXAMPLE 3

This example illustrates the preparation and properties of the mixtures according to the invention.

1. Esterification:

Benzyl chloride (15 ml) was added to a solution of benzalkonium heparinate (15 g) preliminarily treated according to the procedure of Example 1, in methylene chloride (75 ml). The solution was heated to a temperature of 35° C., which was maintained for 25 hours. A 10% solution (90 ml) of sodium acetate in methanol was then added, the mixture was filtered and the product was washed in methanol and dried. Heparin benzyl ester (6.5 g) was thereby obtained in the form of a solid salt, the degree of esterification of which, determined as described above, was 11.3%.

2. Depolymerization:

The heparin benzyl ester (10 g) obtained above in the form of a sodium salt was dissolved in water (250 ml). To this solution, heated to 60° C., sodium hydroxide

(0.9 g) was added. The temperature was maintained for 1 hour, 30 minutes, at 60° C. The reaction mixture was then cooled to about 20° C. and neutralized by adding dilute hydrochloric acid. The concentration of the reaction medium was then adjusted to 10% with respect to sodium chloride. The product was finally precipitated in methanol (750 ml), filtered off and dried. A heparin presenting the following structural characteristics was thereby obtained:

- (a) Weight average molecular weight: 3,900 daltons.
- (b) Molecular weight distribution: (i) 20% of polymer chains of molecular weight less than 2,000 daltons.
- (ii) 3.5% of polymer chains of molecular weight greater than 8,000 daltons.
- (c) Dispersion $d=1.39$.
- (d) Anti-Xa activity: 106 IU.
- (e) Anticoagulant activity: 22.6 IU.

EXAMPLE 4

Following the procedure of Example 3, beginning with esters having a degree of esterification ranging from 9.5 to 14%, solutions of depolymerized heparin having the following structural characteristics were prepared:

Solution A:

- (a) Weight average molecular weight: 4,625 daltons.
- (b) Molecular weight distribution: (i) 12.4% of polymer chains of molecular weight less than 2,000 daltons.
- (ii) 9.3% of polymer chains of molecular weight greater than 8,000 daltons.
- (c) Dispersion $d=1.57$.
- (d) Anti-Xa activity: 102 IU.
- (e) Anticoagulant activity: 33 IU.

Solution B:

- (a) Weight average molecular weight: 4,579 daltons.
- (b) Molecular weight distribution: (i) 11.2% of polymer chains of molecular weight less than 2,000 daltons.
- (ii) 10.4% of polymer chains of molecular weight greater than 8,000 daltons.
- (c) Dispersion $d=1.37$.
- (d) Anti-Xa activity: 104 IU.
- (e) Anticoagulant activity: 37 IU.

Solution C:

- (a) Weight average molecular weight: 4,446 daltons.
- (b) Molecular weight distribution: (i) 12.4% of polymer chains of molecular weight less than 2,000 daltons.
- (ii) 9.5% of polymer chains of molecular weight greater than 8,000 daltons.
- (c) Dispersion $d=1.38$.
- (d) Anti-Xa activity: 100 IU.
- (e) Anticoagulant activity: 32 IU.

EXAMPLE 5

This example illustrates the preparation of a mixture not in accordance with the invention.

1. Esterification:

Benzyl chloride (12 ml) was added to a solution of benzalkonium heparinate (15 g), treated preliminarily according to the procedure of Example 1, in methylene chloride (80 ml). The solution was heated to a temperature of 25° C., which was maintained for 30 hours. A 10% solution (90 ml) of sodium acetate in methanol was then added, the mixture was filtered and the product was washed with methanol and dried. Heparin benzyl ester (6.3 g) was thereby obtained in the form of a so-

dium salt. The degree of esterification of this product, determined by measurement, in high performance liquid chromatography, of the quantity of benzyl alcohol liberated on saponification of the ester at 0° C., was 9.2%.

2. Depolymerization

The heparin benzyl ester (10 g) obtained above in the form of a sodium salt was dissolved in water (200 ml). To this solution, heated to 50° C., sodium hydroxide (1.1 g) was added. The temperature was maintained for 1 hour at 50° C. The reaction mixture was then cooled to about 20° C. and neutralized by adding dilute hydrochloric acid. The concentration of the reaction medium was then adjusted to 10% with respect to sodium chloride. The product was finally precipitated in methanol (600 ml), filtered off and dried. A heparin possessing the following structural characteristics was thereby obtained:

- (a) Weight average molecular weight: 5,425 daltons,
 - (b) Molecular weight distribution:
 - (i) 9.6% of polymer chains of molecular weight less than 2,000 daltons,
 - (ii) 19.5% of polymer chains of molecular weight greater than 8,000 daltons,
 - (c) Deposition $d_{15,0} = 1.44$,
 - (d) Anti-Xa activity: 172 IU,
 - (e) Antithrombin activity: 68.6 IU.
- These results, which evidenced a high anticoagulant activity, demonstrated the superiority of the mixtures prepared according to the invention and possessed the noted characteristics.

EXAMPLE 6

This example illustrates the increase in stability, in view of the mixtures of the invention, expressed by their plasma half-life.

A first pharmacodynamic study was carried out on volunteers between 21 and 30 years of age. Subcutaneous injections of doses ranging from 20 to 80 mg/ml were performed. At intervals of three, six and nine hours (4.5 ml) and stored at approximately 5° C. The samples were then centrifuged for 15 minutes at 2,500 g and the plasma-poor plasma was separated and frozen prior to analysis. The half-life of the mixtures was then determined by measuring the anti-Xa activity. The results obtained were as follows:

- (1) From the mixtures produced in Examples 3 and 4:
 - 40 mg doses in 75% of the cases, the half-life was longer than 4 hours, and was even longer than 4½ hours in approximately 45% of the cases;
 - 60 mg doses in 75% of the cases, the half-life was longer than 3½ hours.
- (2) Under identical dosage conditions, intravascular injected heparins previously presented a half-life of approximately 0.6 hours.
- (3) When the product was prepared according to the process described in European Patent EP 40,144, the half-life was longer than 4½ hours in 75% of the cases.
- (4) A second study carried out under similar conditions on 20 patients provided the following results for the mixtures according to the present invention:
 - 40 mg doses in 80% of cases, the half-life was longer than 4 hours, and it was longer than 4½ hours in approximately 40% of the cases;
 - 20 mg doses in 60% of the cases, the half-life was longer than 3½ hours.

While the invention has been described in terms of various preferred embodiments, the skilled artisan will

appreciate that various modifications, substitutions, omissions, and changes may be made without departing from the spirit thereof. Accordingly, it is intended that the scope of the present invention be limited solely by the scope of the following claims, including equivalents thereof.

What is claimed is:

1. A heterogenous inulin admixture of sulfated heparinic polysaccharides, such sulfated polysaccharides having a weight average molecular weight less than that of heparin and said admixture consisting essentially of
 - from 9% to 20% of polysaccharide chains having a molecular weight less than 2,000 daltons
 - from 5% to 20% of polysaccharide chains having a molecular weight greater than 8,000 daltons, and
 - from 60-86% of polysaccharide chains having a molecular weight of between 2,000 and 8,000 daltons,
 the ratio between the weight average molecular weight and the number average molecular weight thereof ranging from 1.3 to 1.6
2. said admixture (1) exhibiting a hemostaticity and antithrombotic activity greater than heparin and (7) having an average molecular weight of between approximately 3,500 and 5,500 daltons.
3. The heterogenous polysaccharide admixture as defined by claim 1, comprising less than 2% of decarboxan.
4. The heterogenous polysaccharide admixture as defined by claim 1, exhibiting an anti-Xa activity of about 90 IU.
5. The heterogenous polysaccharide admixture as defined by claim 1, comprising sulfated polysaccharides of porcine heparin origin.
6. The heterogenous polysaccharide admixture as defined by claim 1, comprising polysaccharides of bovine heparin origin.
7. A process for the preparation of the heterogenous polysaccharide admixture as defined by claim 1, comprising (a) sulfating a heparin with a long-chain quaternary ammonium salt in an aqueous medium, (b) esterifying the salt thus produced to a degree of esterification ranging from 9.5% to 14%, and then (c) depolymerizing such ester having a degree of esterification ranging from 9.5% to 14%.
8. The process as defined by claim 7, comprising (b) esterifying said salt in a chlorinated organic solvent, in the presence of a chlorine compound.
9. The process as defined by claim 8, said chlorinated organic solvent comprising chloroform or methylene chloride and said chlorine compound comprising benzyl chloride.
10. The process as defined by claim 8, said esterification step (b) comprising mixing 1 part by weight of said heparin salt with about 1 part by volume of said chlorine compound in from 3 to 5 parts by volume of said chlorinated organic solvent at a temperature ranging from 25° C. to 45° C.
11. The process as defined by claim 10, said temperature ranging from 30° to 40° C.
12. The process as defined by claim 7, said depolymerization step (c) comprising treating said ester with a strong base in aqueous solution.

13. The process as defined by claim 12, wherein said serum from said ester are present in a weight ratio which ranges from 0.05 to 0.2.

14. The process as defined by claim 13, said ratio ranging from 0.08 to 0.15.

15. The process as defined by claim 12, wherein water is said aqueous solution and said ester are present in a weight ratio which ranges from 1.5 to 30.

16. The process as defined by claim 12, wherein said depolymerization is carried out at a temperature adjusted to a value ranging from 50° to 70° C. and said depolymerization is carried out therein for from 30 minutes to 3 hours.

17. The process as defined by claim 16, said temperature being adjusted to a value ranging from 55° to 65° C. and said depolymerization being carried out for from 1 to 2 hours.

18. The process as defined by claim 7, comprising (a) solubilizing the heparin with a benzethonium salt.

19. The process as defined by claim 18, said benzethonium salt comprising benzethonium chloride.

20. The process as defined by claim 7, the partial ester prepared in step (b) comprising an acetate ester.

21. The process as defined by claim 7, the partial ester prepared in step (b) comprising a sodium salt thereof.

22. The process as defined by claim 7, said starting material heparin having been precipitated from an alcohol.

23. The heterogenous human admixture of sulfated heparino polysaccharides produced by the process as defined by claim 7.

24. A method for the prevention of thrombotic episodes in a human patient, comprising administering to a human in need of such prevention, a therapeutically effective amount of the heterogenous polysaccharide admixture as defined by claim 1.

25. A method for the prevention of venous thrombotic in a postoperative human patient, comprising administering to such patient a therapeutically effective amount of the heterogenous polysaccharide admixture as defined by claim 1.

26. The method as defined by claim 25, such human suffering risk of myocardial infarction.

27. A therapeutic composition of matter useful for the prevention of thrombotic episodes in a human, comprising the heterogenous polysaccharide admixture as defined by claim 1 and a therapeutically acceptable carrier or diluent thereof.

28. The heterogenous polysaccharide admixture as defined by claim 1, exhibiting an anti-Xa activity of 50 about 100 IU.

29. A method for the treatment of thrombotic episodes in a human, comprising administering to a human in need of such treatment, a therapeutically effective

amount of the heterogenous polysaccharide admixture as defined by claim 1.

30. A therapeutic composition of matter useful for the treatment of thrombotic episodes in a human, comprising the heterogenous polysaccharide admixture as defined by claim 1 and a therapeutically acceptable carrier or diluent thereof.

31. A heterogenous human admixture of sulfated heparino polysaccharides, such sulfated polysaccharides having a weight average molecular weight less than that of heparin and said admixture comprising from 9% to 20% of polysaccharide chains having a molecular weight less than 2,000 daltons.

from 5% to 20% of polysaccharide chains having a molecular weight greater than 8,000 daltons, and from 60% to 86% of polysaccharide chains having a molecular weight of between 2,000 and 8,000 daltons.

the ratio between the weight average molecular weight and the number average molecular weight thereof ranging from 1.3 to 1.6.

said admixture (i) exhibiting a biocompatibility and antithrombotic activity greater than heparin, (ii) having an average molecular weight of between approximately 3,500 and 3,900 daltons, and (iii) having less than 7% of deacetylated sulfates.

32. A heterogenous human admixture of sulfated heparino polysaccharides, such sulfated polysaccharides having a weight average molecular weight less than that of heparin and said admixture consisting essentially of:

from 9% to 20% of polysaccharide chains having a molecular weight less than 2,000 daltons, from 5% to 20% of polysaccharide chains having a molecular weight greater than 8,000 daltons, and from 60% to 86% of polysaccharide chains having a molecular weight of between 2,000 and 8,000 daltons.

the ratio between the weight average molecular weight and the number average molecular weight thereof ranging from 1.3 to 1.6.

said admixture (i) exhibiting a biocompatibility and antithrombotic activity greater than heparin and (ii) having an average molecular weight of between approximately 3,500 and 3,900 daltons, said admixture being prepared by a process comprising the steps of:

(a) solubilizing a heparin with a long-chain quaternary ammonium salt in an aqueous medium, (b) esterifying the salt thus produced to a degree of esterification ranging from 9.5% to 14%, and (c) depolymerizing such ester having a degree of esterification ranging from 9.5% to 14%.

(12)

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(21) Numéro de dépôt: 81400728.2

(51) Int. Cl. C 08 B 37/10
 A 61 K 31/726

(22) Date de dépôt: 08.05.81

(30) Priorité: 14.05.80 FR 8010781

(31) Date de publication de la demande:
 18.11.81 Bulletin 81/48

(32) Etats contractants désignés:
 BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

(71) Demandeur: PHARMENDUSTRIE
 35 Quai du Moulin de Coge
 F-92231 Gannesvilliers(FR)

(72) Inventeur: Mardiguan, Jean
 3, Villa Christine
 F-94210 La Varenne Saint-Hilaire(FR)

(73) Mandataire: Hottelin, Jean
 P.C.I.I.K. - Produits Chimiques Uglen Kohlenmann Service
 Propriété Industrielle Tour Manhattan - Cedex 21
 F-92087 Paris La Defense 2(FR)

(54) Nouveaux polysaccharides sulfatés, procédés pour leur préparation et leur utilisation comme médicaments.

(57) Mélanges de polysaccharides sulfatés ayant la structure générale des polysaccharides constitutifs de l'héparine et dont les groupes acides sont sous forme libre ou sulfatée, caractérisés en ce que les polysaccharides constitutifs desdits mélanges ont une double liaison éthylénique à l'un des bouts de la chaîne et en ce que les mélanges présentent, à l'état de sel de sodium, les caractéristiques suivantes:

- pourcentage de soufre : 8 à 13,5 %
- pourcentage d'acide : 1,8 à 2,5 %
- pourcentage d'acides uroniques : 20 % à 30 %
- poids moléculaire moyen en poids : 2000 à 10000 daltons
- pouvoir rotatoire spécifique en solution aqueuse à 20°C :

$$[\alpha]_D^{20} : 25^{\circ} \text{ à } + 35^{\circ}$$

Ces mélanges sont utilisables comme médicaments pour la prévention et le traitement des thromboses et pour le traitement de l'hypertension.

EP 0 040 144 A1

Nouveaux polysaccharides sulfatés, procédés pour leur préparation et leur utilisation comme médicaments

La présente invention a pour objet de nouveaux mélanges de polysaccharides sulfatés de poids moléculaire moyen en poids inférieur à celui de l'héparine, utilisables comme agents anticoagulants et antithrombotiques dans la prévention et le traitement des thromboses et comme agents hypolipémiants.

10 L'héparine est un mélange de mucopolysaccharides sulfatés d'origine animale, largement utilisé pour ses propriétés anticoagulantes et antithrombotiques, notamment dans la prévention des thromboses veineuses post-opératoires, et pour ses propriétés hypolipémiants. On sait qu'elle agit dans le processus de la coagulation en activant un inhibiteur naturel de la coagulation contenu dans le sang, l'antithrombine III. L'activation de cette protéine a pour effet d'inhiber l'action de deux protéases, le facteur X-activé (facteur Xa) d'une part et la thrombine d'autre part.

15 L'activité anticoagulante in vitro de l'héparine est mesurée commodément par les techniques officielles des pharmacopées, en particulier des pharmacopées américaines, anglaises ou françaises, en se référant à un étalon international. Mais il est maintenant possible de mesurer ses activités spécifiques in vitro, d'une part vis-à-vis du facteur Xa et
20 d'autre part vis-à-vis de la thrombine (cf. par exemple A. TEIEN et al., Thrombosis Research, 11, 107, 1977).

Les héparines commerciales, qui sont des mélanges de polysaccharides dont le poids moléculaire moyen en poids est supérieur à 10 000 daltons et dont la dispersion de poids moléculaires va de 4 000 à 45 000 daltons environ, présentent les activités in vitro suivantes :

25 -- Activité anticoagulante mesurée par la méthode de la pharmacopée française, 8ème édition, monographie héparine, en se référant au 3ème étalon international (ou activité anticoagulante codax) : 140 à 200 u.i./mg.

- Activité anti-Xa mesurée par la méthode de TEIEN et al (déjà citée), en se référant au 3ème étalon international : 160 à 180 u.i./mg.

- Activité A.P.T.T. (Activated Partial Thromboplastin Time) mesurée par la méthode de TEIEN et al (déjà citée), en se référant au 3ème étalon international : 160 à 170 u.i./mg.

10 L'héparine est obligatoirement administrée par voie parentérale (en pratique la voie sous-cutanée) et sa durée d'action est relativement courte, d'où les deux inconvénients majeurs suivants : nécessité d'effectuer trois administrations par jour et fréquence relativement élevée d'écoulements hémorragiques post opératoires.

15 Il est connu (cf. JOHNSON et al, *Thrombos. Haemostas.*, Stuttg., 1976, 38, 585-591 ; LASKER et al, *Thrombosis Research* 16, 551-562, Pergamon Press Ltd. 1979 ; LASKER, CHIU, *Annals N.Y. Acad. Sci.*, 222, 1973, 971-977 ; LASKER, *Adv. Exp. Med. Biol.* 52, 1975, 119-130) que l'on peut obtenir par fractionnement de l'héparine, par exemple par filtration sur gel Sephadex, des fractions de poids moléculaire moyen plus faible que celui de l'héparine et de dispersion de poids moléculaires moins large que celle de l'héparine. Ainsi que le montrant les essais effectués in vitro et in vivo, de telles fractions d'une part sont relativement plus actives sur le facteur X-activé que sur la thrombine (c'est-à-dire qu'elles présentent un rapport

20

activité anti-Xa nettement supérieur à 1), et d'autre part activité anti-thrombinique sont plus aisément absorbées dans la circulation à partir d'une injection sous-cutanée que l'héparine elle-même, d'où une activité plasmatique plus élevée et de plus longues durées que celle de l'héparine.

25

30 Il est connu également (cf. LASKER et CHIU déjà cités ; LASKER déjà cité, brevet U.S. 3 766 167 ; PERLIN et al, *CARBONYLATE Research*, 18, 1971, 185-194) de préparer, par hydrolyse enzymatique de l'héparine, des produits de dépolymérisation ayant un poids moléculaire moyen bas (pratiquement 5 300 à 4 500 daltons, déterminés par ultracentrifugation) et une activité anticoagulante, déterminée par la méthode U.S.P. N° XVII, d'environ 70 u.i./mg. Ces produits de dépolymérisation peuvent être

ou un groupe acétyle, -O- désigne un pont oxygène, les chaînons G désignant les chaînons du type glucosamine figurant dans la structure de l'héparine, les chaînons U désignent les chaînons du type acide uronique (acide D-glucuronique, acide L-iduronique, acide L-iduronique sulfaté) figurant dans la structure de l'héparine, et n est un nombre entier de 3 à 20.

Dans la formule (I) ci-dessus, les groupes acides des polysaccharides peuvent être sous forme libre ou sous forme salifiée, en particulier sous forme de sel de sodium, de calcium ou de magnésium.

10 Bien que la présente invention concerne l'ensemble des mélanges tels que définis précédemment, elle a plus particulièrement pour objet ceux de ces mélanges qui, à l'état de sel de sodium, présentent les caractéristiques additionnelles indiquées pour les catégories I, II, III dans le tableau A ci-après :

15

TABLEAU A

	Catégorie <u>I</u>	Catégorie <u>II</u>	Catégorie <u>III</u>
Poids moléculaire moyen en poids (en daltons)	8 000 à 10 000	3 000 à 8 000	2 000 à 7 000
20 Activité anticoagulante in vitro Codex	130 à 180	80 à 140	10 à 80
Activité in vitro anti-Xa	130 à 180	120 à 250	80 à 250
Activité in vitro A.P.T.T.	100 à 150	80 à 120	10 à 80
25 Rapport activité in vitro anti-Xa activité in vitro A.P.T.T.	1 à 1,5	1,4 à 3	2 à 10

L'activité anticoagulante Codex indiquée dans le tableau A a été déterminée par la méthode de la pharmacopée française, 8ème édition, monographie héparine. Les activités anti-Xa et A.P.T.T. indiquées dans le tableau A de même que celles indiquées plus loin dans les tableaux B et C

30

ont été déterminées par la méthode de TEIEN et al. (déjà cité), en suivant les modes opératoires décrits ci-dessous :

a) Mesure de l'activité anti-Xa :

5 Cette activité est déterminée sur plasma de bovin déplaqué à l'aide du substrat chromogène S 2222 [peptide chromogène de structure (N-benzoyl) Ile-Glu-Gly-Arg-(p-nitro)anilide] et en se référant au 3ème étalon international.

10 A 100 µl de solution du produit à tester ou de l'étalon en milieu tampon aqueux Tris / EDTA pH 8,4, représentant 0,02 à 0,08 µg de produit ou d'étalon, on ajoute 100 µl de plasma de bovin citraté, préalablement dilué au 2/5 avec le tampon tris / EDTA précédent. Après trois minutes d'incubation à 37°C, on ajoute 100 µl d'une solution aqueuse de facteur Xa bovin représentant 7 n Kat de facteur Xa. Après 30 secondes d'incubation on ajoute 200 µl de solution aqueuse de S 2222 représentant 0,2 µmole de S 2222. Après trois minutes d'incubation on ajoute 300 µl d'acide acétique et on lit la densité optique de la solution à 405 nm par rapport à de l'eau distillée.

20 En traçant les courbes qui donnent la densité optique mesurée en fonction de la concentration d'une part dans le cas du produit à tester, d'autre part dans le cas de l'étalon, on obtient deux droites, l'une relative au produit à tester l'autre relative à l'étalon. L'activité du produit à tester, exprimée en unités internationales par mg, est donnée par la formule :

$$25 \quad 173 \frac{\text{pente de la droite relative au produit à tester}}{\text{pente de la droite relative à l'étalon}}$$

Le chiffre 173 correspondant à la valeur de l'activité pour le 3ème étalon international. Le rapport ci-dessus des pentes des deux droites est égal à l'inverse du rapport des concentrations en produit à tester et en étalon conduisant à une même densité optique.

30 b) Mesure de l'activité A.P.T.T.

Le produit à tester et le 3ème étalon international sont dissous dans une solution aqueuse 0,15 M de chlorure de sodium, puis dilués avec du

- l'eau, à une température de 20°C à 80°C, la concentration molaire de la base dans le milieu étant de préférence comprise entre 0,1 et 0,6. Comme bases utilisables on peut citer les bases solubles dans l'eau et en particulier l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, les carbonates alcalins, la triéthylamine, la triéthylènediamine, la quinolidine, le diaza-1,5 bicyclo [4.3.0] nonane-5 et le diaza-1,5 bicyclo [3.4.0] undecane-5. Une fois la réaction terminée, on isole le produit de dépolymérisation formé, par exemple par précipitation par addition de chlorure de sodium, puis de méthanol.
- 10 La réaction entre l'ester et la base peut également être effectuée, en particulier dans le cas où les groupes acides non estérifiés de l'ester sont sous forme de sel d'ammonium quaternaire à longue chaîne, dans un solvant organique inerte audit ester, tel que par exemple le dichlorométhane, le diméthylformamide, le formamide ou le tétrahydrofurane, à
- 15 une température de préférence de 20°C à 80°C. Comme bases utilisables on peut citer les bases solubles dans le solvant utilisé et en particulier le diaza-1,5 bicyclo [4.3.0] nonane-5, la quinolidine et le diaza-1,5 bicyclo [3.4.0] undecane-5. Une fois la réaction terminée, on isole le produit de dépolymérisation formé, dans lequel les groupes
- 20 acides carboxyliques sont encore estérifiés, à l'état de sel alcalin, et l'hydrolyse par une solution aqueuse d'hydroxyde alcalin, en particulier d'hydroxyde de sodium, au moins 1N, à basse température (0°C à +5°C). Le produit final est séparé, par exemple par précipitation par addition de chlorure de sodium, puis de méthanol.
- 25 Les esters d'héparine utilisés comme produits de départ pour la préparation des mélanges de polysaccharides selon l'invention peuvent être des esters non sélectifs ou sélectifs. Par esters non sélectifs on entend dans le cadre de la présente invention des esters d'héparine dans lesquels sont estérifiés indifféremment les groupes carboxyliques des
- 30 chaînes acide D-glucuronique, acide L-iduronique non sulfaté et acide L-iduronique sulfaté. Par esters sélectifs on entend dans le cadre de la présente invention des esters d'héparine dans lesquels sont estérifiés, partiellement ou totalement, soit uniquement les groupes carboxyliques des chaînes acide D-glucuronique, soit uniquement les groupes
- 35 carboxyliques des chaînes acide D-glucuronique et acide L-iduronique non sulfaté, soit encore uniquement les groupes carboxyliques des

des chaînes acide D-glucuronique et acide L-iduronique non sulfaté, les autres groupes carboxyliques étant sous forme acide. Cette réaction est effectuée dans les mêmes conditions que la réaction du dérivé halogéné de formule (II) avec un sel neutre d'ammonium quaternaire de l'héparine.

Les sels acides d'ammonium quaternaire de l'héparine, dans lesquels sont salifiés, outre les groupes sulfates, uniquement les groupes carboxyliques des chaînes acide D-glucuronique, sont obtenus par action d'un sel d'ammonium quaternaire sur l'héparine, en milieu aqueux, à un pH compris entre 3 et 4.

Les sels acides d'ammonium quaternaire de l'héparine, dans lesquels sont salifiés, outre les groupes sulfates, uniquement les groupes carboxyliques des chaînes acide D-glucuronique et L-iduronique non sulfaté, sont obtenus par action d'un sel d'ammonium quaternaire sur l'héparine, en milieu aqueux, à un pH suffisamment bas pour former le sel d'ammonium quaternaire de l'héparine dans lequel seuls sont salifiés les groupes sulfates (en pratique pH 2 à 2,5), puis neutralisation sélective des groupes carboxyliques des chaînes acide D-glucuronique et acide L-iduronique non sulfaté du produit ainsi obtenu par addition d'une quantité calculée d'hydroxyde d'ammonium quaternaire en milieu diméthylformamide. Cette quantité est calculée en se basant sur la courbe de neutralisation d'une prise de poids déterminé dudit produit en milieu diméthylformamide.

Les esters méthyliques, éthyliques, éthoxycarbonylméthyliques, cyanométhyliques, benzyls et benzyls substitués d'héparine dans lesquels sont estérifiés, partiellement ou totalement, soit uniquement les groupes carboxyliques des chaînes acide L-iduronique sulfaté soit uniquement les groupes carboxyliques des chaînes acide L-iduronique non sulfaté et acide L-iduronique sulfaté sont préparés par action d'un alcool de formule $\text{HO} - \text{CH}_2 - \text{R}$ (III), dans laquelle R est un atome d'hydrogène, ou un groupe méthyle, éthoxycarbonyl, cyano, phényle ou phényle substitué, sur l'héparine, en milieu aqueux, en présence d'un agent de condensation du type carbodiimide soluble dans l'eau tel que par exemple 1'éthyl-3 (diméthylamino-3 propyl)-3 carbodiimide, le pH du milieu étant ajusté à une valeur comprise dans l'intervalle 3,5-4,5

mélanges de poids moléculaire moyen suffisamment bas (mélanges de la catégorie III en particulier), par voie orale. Les doses administrées dépendent du mode d'administration et de l'effet recherché (effet antithrombotique ou hypolipémiant).

5 Les exemples suivants illustrent l'invention sans la limiter.

Le sel neutre de benzéthonium d'héparine ou héparinate de benzéthonium utilisé comme produit de départ dans les exemples 1 à 3, 10, 12 à 15 est issu d'une héparine d'intestin de porc ayant les caractéristiques suivantes :

- 10 - poids moléculaire moyen en poids : 15 000 daltons
- pouvoir rotatoire spécifique en solution aqueuse à 20° C :

$$\left[\alpha \right]_{D}^{20} : + 41^{\circ}$$

- 15 - activité anticoagulante Codex : 157 u.i./mg

Le sel neutre de benzéthonium d'héparine ou héparinate de benzéthonium utilisé comme produit de départ dans les exemples 4 à 9 et 11 est issu d'une héparine d'intestin de bœuf ayant les caractéristiques suivantes :

- poids moléculaire moyen en poids : 11 400 daltons

20 $\left[\alpha \right]_{D}^{20} : + 37^{\circ}$

- activité anticoagulante Codex : 128 u.i./mg

- 25 Le sel neutre de benzéthonium d'héparine ou héparinate de benzéthonium utilisé comme produit de départ dans l'exemple 16 est issu d'une héparine de muqueuse de porc ayant un poids moléculaire moyen en poids de 16 000 daltons, un pouvoir rotatoire spécifique en solution aqueuse à 20°C de + 44° et une activité anticoagulante Codex de 180 u.i./mg.

- 30 Le sel de sodium d'héparine utilisé comme produit de départ dans les exemples 17 à 19 correspond à l'héparine de muqueuse de porc ci-dessus.

EXEMPLE 1

5 A une solution de 30 g d'héparinate de benzéthonium dans 600 ml de diméthylformamide on ajoute 30 g de chlorure de (chloro-4)benzyle. Après dissolution, on laisse en contact 60 heures à la température ambiante (environ 20°C), puis ajoute 600 ml d'une solution à 10 % d'acétate de sodium dans le méthanol. Le précipité formé est séparé par filtration, lavé au méthanol et séché sous vide. On obtient ainsi 10,75 g d'ester chloro-4 benzylique d'héparine, sous forme de sel de sodium.

10 On met en contact, sous agitation, l'ester obtenu avec 269 ml d'une solution aqueuse 0,4N d'hydroxyde de sodium à 25°C. Au bout de 2 heures on neutralise par addition d'une solution aqueuse 0,4N d'acide chlorhydrique et précipite par addition de deux volumes (c'est-à-dire le double du volume de la phase aqueuse) de méthanol. On isole par filtration 0,46 g d'héparine dépolymérisée, sous forme de sel de sodium.

EXEMPLE 2

20 A une solution de 30 g d'héparinate de benzéthonium dans 600 ml de diméthylformamide on ajoute 30 g de chlorure de benzyle. Après dissolution, on laisse en contact 60 heures à la température ambiante, puis précipite par addition de 600 ml d'une solution à 10 % d'acétate de sodium dans le méthanol. On isole le précipité par filtration, le lave au méthanol et le sèche sous vide. On obtient ainsi 11,4 g d'ester ^{benzylique} d'héparine sous forme de sel de sodium.

25 On met en contact pendant deux heures, sous agitation, 3 g d'ester ci-dessus avec 75 ml d'une solution aqueuse 0,4N d'hydroxyde de sodium à 20°C-25°C. Puis on neutralise par addition d'une solution aqueuse 0,4N d'acide chlorhydrique et précipite par addition de 2 volumes de méthanol. On isole ainsi 2,23 g d'héparine dépolymérisée, sous forme de sel de sodium.

EXEMPLE 3

30 A une solution de 10 g d'héparinate de benzéthonium dans 250 ml de dichlorométhane on ajoute 10 g de chlorure de benzyle.

Après dissolution, on abandonne 24 heures à la température ambiante.

puis évaporer le solvant sous vide. Le résidu est dissous dans 150 ml de diméthylformamide et on précipite par addition de 150 ml d'une solution d'acétate de sodium à 10 % dans le méthanol. On sépare par filtration 3,87 g d'ester benzylrique d'héparine, sous forme de sel de sodium.

- 5 On traite sous agitation, pendant 2 heures, 2 g de l'ester ci-dessus avec 50 ml d'une solution aqueuse 0,1N d'hydroxyde de sodium à 60°C. Après refroidissement, on neutralise par addition d'une solution aqueuse 0,1N d'acide chlorhydrique, puis précipite par addition de 2 volumes de méthanol. On obtient ainsi 1,54 g d'héparine dépolymérisée, sous
10 forme de sel de sodium.

EXEMPLE 4

- A une solution de 5 g d'héparinate de benzéthonium dans 125 ml de dichlorométhane on ajoute 5 g de chloracétate d'éthyle et, après dissolution, on laisse en contact pendant 3 jours à la température ambiante.
15 On évapore le solvant sous vide, reprend le résidu par 75 ml de diméthylformamide et précipite par addition de 75 ml d'une solution à 10 % d'acétate de sodium dans le méthanol. Le précipité, séparé par filtration, est lavé ^{au méthanol} puis séché sous vide. On obtient ainsi 1,72 g d'ester carbéthoxyméthylrique d'héparine, sous forme de sel de sodium.
- 20 On traite 1,7 g de l'ester ci-dessus par 43 ml d'une solution aqueuse 0,1N d'hydroxyde de sodium à 60°C, sous agitation, pendant deux heures. Après refroidissement, on neutralise par addition d'une solution aqueuse 0,1N d'acide chlorhydrique et précipite par addition de deux volumes de méthanol. On isole par filtration 1,33 g d'héparine dépolymérisée,
25 sous forme de sel de sodium.

EXEMPLE 5

- A une solution de 10 g d'héparinate de benzéthonium dans 250 ml de dichlorométhane on ajoute 10 g de chlorure de (chloro-4)benzyle, que l'on dissout par agitation. On abandonne la solution pendant 24 heures à
30 température ambiante puis évapore le solvant sous vide. Le résidu est repris par 150 ml de diméthylformamide et on précipite par addition de 150 ml de solution à 10 % d'acétate de sodium dans le méthanol. Après filtration, lavage du précipité au méthanol et séchage sous vide, on

137-137
34

isole 3,84 g d'ester chloro-4 benzylque d'héparine, sous forme de sel de sodium.

On traite 2 g de l'ester ci-dessus par 50 ml d'une solution aqueuse 0,1N d'hydroxyde de sodium à 50°C, sous agitation, pendant deux heures.

- 5 Après refroidissement et neutralisation par une solution aqueuse 0,1N d'acide chlorhydrique, on précipite par addition de deux volumes de méthanol. On isole la précipité par filtration, le lave au méthanol et le sèche sous vide. On obtient ainsi 1,38 g d'héparine dépolymérisée, sous forme de sel de sodium.

10 EXEMPLE 6

A une solution de 5 g d'héparinate de benzéthonium dans 125 ml de dichlorométhane on ajoute 8 g de chlorure de (nitro-4)benzyle, que l'on dissout par agitation. La solution est ensuite abandonnée pendant 3 jours à la température ambiante, puis on évapore le solvant sous vide

- 15 et dissout le résidu dans 75 ml de diméthylformamide. On précipite l'ester formé par addition de 75 ml de solution à 10 % d'acétate de sodium dans le méthanol. Le précipité est recueilli par filtration, lavé au méthanol et séché sous vide. On obtient ainsi 1,89 g d'ester nitro-4 benzylque d'héparine, sous forme de sel de sodium.

- 20 On traite 1,85 g de l'ester ci-dessus par 45 ml d'une solution aqueuse 0,1N d'hydroxyde de sodium à 50°C, pendant deux heures, sous agitation. Après refroidissement, on neutralise par addition d'une solution aqueuse 0,1N d'acide chlorhydrique, puis précipite par addition de deux volumes de méthanol. Le précipité est isolé par filtration, lavé au méthanol et séché sous vide.
- 25 On obtient ainsi 1,13 g d'héparine dépolymérisée, sous forme de sel de sodium.

EXEMPLE 7

A une solution de 30 g d'héparinate de benzéthonium dans 500 ml de dichlorométhane on ajoute 30 g de chlorure de benzyle, que l'on dissout par agitation. La solution est ensuite abandonnée à température ambiante pendant 24 heures, puis on évapore le solvant sous vide et reprend le résidu par 400 ml d'éther. L'insoluble est séparé par filtration. On obtient ainsi 30 g d'ester benzylque d'héparine, sous forme de sel de benzéthonium. Cet ester est dissous dans 200 ml de dichlorométhane

- contenant 8 ml de diaza-1,5 bicyclo [4.3.0] nombre-5. On porte à reflux pendant 3h30, puis évapore le solvant sous vide. Le résidu est dissous dans 450 ml de diméthylformamide et on ajoute un égal volume d'une solution à 10 % d'acétate de sodium dans le méthanol. Le précipité est recueilli par filtration et lavé au méthanol. Puis on le traite à 0°C pendant une heure par une solution aqueuse 1N d'hydroxyde de sodium. Après neutralisation, on précipite par addition de deux volumes de méthanol. Le précipité est isolé par filtration, lavé au méthanol et séché sous vide.
- 8
- 10 On obtient 6,6 g d'héparine dépolymérisée, sous forme de sel de sodium.

EXEMPLE 8

- A une solution de 10 g d'héparinate de benzéthonium dans 250 ml de dichlorométhane on ajoute 10 g de chlorure de (chloro-4)benzyle, que l'on dissout par agitation. La solution est abandonnée à température ambiante pendant 24 heures, puis on évapore le solvant sous vide. On reprend le résidu par 200 ml d'éther et isole par filtration le précipité formé. On obtient ainsi 10 g d'ester chloro-4 benzylique d'héparine, sous forme de sel de benzéthonium.
- 15

- On dissout 5 g de ce produit dans 100 ml de dichlorométhane contenant 1,5 ml de diaza-1,5 bicyclo [4.3.0] nombre-5 et porte à reflux pendant 4 heures. Puis on évapore le solvant sous vide, reprend le résidu par 30 ml de diméthylformamide et ajoute 100 ml d'une solution à 10 % d'acétate de sodium dans le méthanol. Le précipité formé est isolé par filtration, lavé au méthanol, puis traité par 24 ml d'une solution aqueuse 1N d'hydroxyde de sodium pendant une heure à 0°C. On neutralise par addition d'une solution aqueuse 1N d'acide chlorhydrique et précipite par addition de deux volumes de méthanol. On sépare le précipité par filtration. Après lavage au méthanol et séchage sous vide, on obtient 1 g d'héparine dépolymérisée, sous forme de sel de sodium.
- 20
- 25

EXEMPLE 9

- A une solution de 30 g d'héparinate de benzéthonium dans 600 ml de diméthylformamide on ajoute 30 g de chlorure de benzyle. Après dissolution, on laisse en contact pendant 60 heures à la température ambiante,
- 30

134-59
36

puis on précipite l'ester formé par addition de 1 200 ml d'une solution à 10 % d'acétate de sodium dans le méthanol. Le précipité est isolé par filtration, lavé au méthanol et séché sous vide. On obtient ainsi 11,4 g d'ester benzylrique d'héparine, sous forme de sel de sodium.

5

On traite 10 g de l'ester ci-dessus par 250 ml d'une solution aqueuse 0,1N d'hydroxyde de sodium à 60°C, pendant deux heures sous agitation. Après refroidissement, on neutralise par une solution aqueuse 0,1N d'acide chlorhydrique et précipite par addition de deux volumes de méthanol. Le précipité est filtré, lavé au méthanol et séché sous vide. On obtient ainsi 6,85 g d'héparine dépolymérisée, sous forme de sel de sodium.

10

EXEMPLE 10

A une solution de 120 g d'héparinate de benzéthonium dans 2,4 l de diméthylformamide on ajoute 120 g de chlorure de (chloro-4)benzyle, que l'on dissout par agitation. La solution est ensuite abandonnée à température ambiante pendant 60 heures, puis on ajoute 2,4 l d'une solution à 10 % d'acétate de sodium dans du méthanol. Le précipité formé est séparé par filtration, lavé au méthanol et séché sous vide. On obtient ainsi 46 g d'ester chloro-4 benzylrique d'héparine, sous forme de sel de sodium.

15

20

On traite 20 g de l'ester ci-dessus par 800 ml d'une solution aqueuse 0,1N d'hydroxyde de sodium à 60°C, pendant deux heures, sous agitation. Après refroidissement et neutralisation, on précipite par addition de deux volumes de méthanol. On isole par filtration 11,7 g d'héparine dépolymérisée, sous forme de sel de sodium.

25

EXEMPLE 11

A une solution de 30 g d'héparinate de benzéthonium dans 750 ml de dichlorométhane on ajoute 30 g d'iodure de méthyle, que l'on dissout par agitation. On abandonne la solution pendant 48 heures à température ambiante, puis évapore le solvant sous vide. Le résidu est repris par 450 ml de diméthylformamide et on précipite par addition de 450 ml de solution à 10 % d'acétate de sodium dans le méthanol. Après filtration,

30

le précipité est lavé au méthanol et séché sous vide. On isole ainsi 10,8 g d'ester méthylique d'héparine, sous forme de sel de sodium.

- On traite 2 g de l'ester ci-dessus par 50 ml d'une solution aqueuse 0,1N d'hydroxyde de sodium à 60°C, sous agitation, pendant deux heures.
- 5 Après refroidissement, on amène le pH de la solution à 4,5 environ par agitation avec une résine échangeuse d'ions carboxyliques sous forme H⁺. La résine est ensuite séparée par filtration et lavée à l'eau. Les phases aqueuses rassemblées sont neutralisées par addition d'une solution aqueuse diluée d'hydroxyde de sodium, puis on lyophilise. On ob-
- 10 tient ainsi 2 g d'héparine dépolymérisée, sous forme de sel de sodium.

EXEMPLE 12

- On traite 3 g de l'ester chloro-4 benzylrique d'héparine obtenu à l'exemple 10 par 120 ml d'une solution aqueuse à 10 % de carbonate
- 15 disodique à 60°C, pendant deux heures, sous agitation. Après refroidissement, on neutralise par une solution aqueuse 0,4N d'acide chlorhydrique et précipite par addition de deux volumes de méthanol. On isole par filtration 1,57 g d'héparine dépolymérisée, sous forme de sel de sodium.

EXEMPLE 13

- 20 A une solution de 30 g d'héparinate de benzéthonium dans 600 ml de diméthylformamide on ajoute 30 g de chloroacétate d'éthyle. Après dissolution, on laisse en contact 60 heures à la température ambiante, puis ajoute 600 ml d'une solution à 10 % d'acétate de sodium dans du méthanol. Le précipité formé est séparé par filtration, lavé au méthanol
- 25 et séché sous vide. On obtient ainsi 10,78 g d'ester carbéthoxyméthylrique d'héparine, sous forme de sel de sodium.

- On met en contact, sous agitation, 3 g de l'ester ci-dessus avec 100 ml d'une solution aqueuse à 3 % de triéthylamine à la température de 60°C. Au bout de 5 heures, on neutralise par addition d'une solution aqueuse
- 30 d'acide chlorhydrique, puis précipite par addition de 2 volumes de méthanol. On isole par filtration 2,5 g d'héparine dépolymérisée sous forme de sel de sodium.

EXEMPLE 14

A une solution de 5 g d'héparinate de benzéthonium dans 125 ml de dichlorométhane on ajoute 5 g de chloracétonitrile, que l'on dissout par agitation. On abandonne la solution pendant 48 heures à température ambiante, puis on évapore le solvant sous vide. Le résidu est dissous dans 75 ml de diméthylformamide et on précipite par addition de 75 ml d'une solution à 10 % d'acétate de sodium dans le méthanol. Le précipité est séparé par filtration, lavé au méthanol et séché sous vide. On obtient ainsi 1,63 g d'ester cyanométhyllique d'héparine, sous forme de sel de sodium.

On traite l'ester obtenu par 40 ml d'une solution aqueuse 0,1N d'hydroxyde de sodium à 60°C, sous agitation, pendant deux heures. Après refroidissement, on neutralise par addition d'une solution aqueuse 0,1N d'acide chlorhydrique, puis précipite par addition de deux volumes de méthanol. On isole par filtration 1,33 g d'héparine dépolymérisée, sous forme de sel de sodium.

EXEMPLE 15

On dissout sous agitation 3g de l'ester chloro-4 benzylque d'héparine obtenu à l'exemple 10 dans 120 ml d'une solution aqueuse à 10 % de carbonate disodique. Après deux heures d'agitation à une température de 20°C à 25°C, on amène le pH de la solution à 8 par addition d'une solution aqueuse N d'acide chlorhydrique, puis ajoute un volume de méthanol égal à deux fois le volume de la solution aqueuse. On isole par filtration le précipité formé et obtient ainsi 2,1 g d'ester chloro-4 benzylque d'héparine.

On traite sous agitation, pendant deux heures, 2 g de l'ester ci-dessus par 50 ml d'une solution aqueuse 0,1N d'hydroxyde de sodium à 60°C. Après refroidissement, on neutralise par addition d'une solution aqueuse 0,1N d'acide chlorhydrique, puis précipite par addition de deux volumes de méthanol. On obtient ainsi 1,4 g d'héparine dépolymérisée, sous forme de sel de sodium.

Dans les exemples 1 à 10 et 12 à 15 précédents, avant de précipiter le produit formé par addition des deux volumes de méthanol, on a ajouté

La concentration en NaCl de la phase aqueuse à 10 % par addition de chlorure de sodium.

EXEMPLE 16

A une solution de 10 g d'héparinate de benzéthonium dans 250 ml de di-
chlorométhane, on ajoute 10 g de chlorure de (chloro-4) benzyle que
l'on dissout par agitation. La solution est abandonnée à température
ambiante pendant 24 heures, puis on précipite l'ester formé par addi-
tion d'une solution à 10 % d'acétate de sodium dans du méthanol. Le pré-
cipité est filtré, lavé au méthanol. On obtient ainsi 3,72 g d'ester
chloro-4 benzylique d'héparine, sous forme de sel de sodium.

On traite à 50°C, pendant 5 heures, une solution de 0,500 g de l'ester
précédent dans 10 ml de formamide par 0,5 ml de diazo-1,3 bicyclo
[4,3,0] nonas-5. Après refroidissement, on précipite par addition de
70 ml d'acétone. On recueille ainsi 0,364 g d'un produit qui est traité
à 0°C, pendant 2 heures, par 6 ml d'une solution aqueuse N d'hydroxyde
de sodium. La phase aqueuse est neutralisée par addition d'une solution
aqueuse N d'acide chlorhydrique et sa concentration en NaCl est ajustée
à 10 % par addition de chlorure de sodium. On précipite par addition de
deux volumes de méthanol. On isole ainsi 0,263 g d'héparine dépolymé-
risée, sous forme de sel de sodium.

EXEMPLE 17

A une solution de 10 g d'héparine (sel de sodium) dans 40 ml d'eau on
ajoute 2,5 ml d'acide acétique puis, lentement et sous agitation, 150 ml
d'une solution aqueuse à 10 % de chlorure de benzéthonium. Le précipité
formé est recueilli par centrifugation, lavé à l'eau et séché sous vide.
On obtient 19,67 g d'héparinate acide de benzéthonium.

On traite 11 g du produit précédent par 11 g de chlorure de (chloro-4)
benzyle dissous dans 110 ml de diméthylformamide, pendant 48 heures, à
la température ambiante. On ajoute 220 ml d'une solution à 10 % d'acé-
tate de sodium dans le méthanol. Le précipité formé est filtré et lavé
au méthanol. On obtient ainsi 4,70 g d'ester (chloro-4) benzylique
d'héparine, sous forme de sel de sodium.