

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COM

E.

S.

D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-128576- -00007-0000

Fecha: 2009-02-17 15:17:40 Dep. 2020 NUECRLACIONE
Tra 11 PATENTEIYII Lvs: 379 FASENACIONALII
Act 329 CIOINFORMACION Folios: 45

REF:

Expediente 06 128.576

**TÍTULO SOLICITADO: UN METODO PARA PREPARAR UNA SOLUCIÓN
OFTÁLMICA DE LATANOPROST Y SOLUCIÓN
RESULTANTE.**

**PUBLICACIÓN: Gaceta 583 de 18 Diciembre de 2007, N° de
publicación 1121.**

PRIORIDAD: NO APLICA.

SOLICITANTE: ARTURO JIMENEZ BAYARDO.

APODERADO: EMILIO FERRERO

TRÁMITE: REMISIÓN DE INFORMACION

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.**, muy respetuosamente me permito formular la siguiente

I. PETICIÓN

Sírvase negar el beneficio patentario a la solicitud contenida en el expediente **06 128.576**, por no cumplir con lo dispuesto por los artículos 14, 16 y 18 de la Decisión 486 de 2000, con base en los fundamentos que se expondrán a continuación.

II. REMISIÓN DE INFORMACIÓN

La solicitud en curso, que se refiere a un método para la preparación de una solución oftálmica acuosa de Latanoprost químicamente estable a temperatura ambiente; carece por completo de los requisitos fundamentales para otorgársele el privilegio de patente de invención, tal y como lo demuestran los siguientes argumentos:

Existen documentos que revelan con anterioridad las características que resumen la esencia de lo reivindicado por la solicitud colombiana en trámite, veamos:

- La patente americana US 2004/0082660 publicada el 29 de Abril de 2004 y titulada "METHOD FOR TREATING OCULAR HYPERTENSION AND GLAUCOMA" revela:

Provided is a method for treating ocular hypertension and glaucoma with reduced side effects such as keratoconjunctive disorders and macular edema, which comprises administering an ophthalmic composition comprising latanoprost as an active ingredient thereof to a subject in need of said treatment, wherein the ophthalmic composition contains substantially no benzalkonium chloride.

(...)

[0013] The ophthalmic composition of the present invention may be formulated as any dosage form used in the ophthalmic field. For example, the ophthalmic composition may be in liquid form such as solution, emulsion and suspension or semisolid form such as gel and eye ointment. Ophthalmic solution including emulsion and suspension as well as solution is preferably used. The ingredients other than latanoprost may not be particularly limited as far as latanoprost is homogeneously and stably dispersed or dissolved in the composition. Ophthalmic composition of the present invention may be manufactured according to any of conventional methods.

(...)

3
156

buffering agents such as sodium monohydrogen phosphate and sodium dihydrogen phosphate; thickeners such as saccharides (e.g. lactose and maltose), hyaluronic acids or salt thereof (e.g. sodium hyaluronate and potassium hyaluronate), mucopolysaccharides (e.g. chondroitin sulfate), sodium polyacrylate, carboxyvinyl polymer and crosslinked polyacrylate.

(...)

4. The method as described in claim 1, wherein the concentration of benzalkonium chloride is less than 0.02%.

5. The method as described in claim 1, wherein the concentration of benzalkonium chloride is 0.01% or less.

(...)

8. The method as described in claim 1, wherein the ophthalmic composition is an ophthalmic solution.

La patente Europea EP 0603800 publicada el 29 de Junio de 1994 y titulada "PROSTAGLANDIN COMBINATIONS IN GLAUCOMA THERAPY" revela:

This invention relates to the use of combinations of prostaglandins of the F and E series and their derivatives and analogues for the treatment of glaucoma and ocular hypertension. As used herein, the terms "prostaglandin" and "PG" shall refer to prostaglandins and derivatives and analogues thereof, except as otherwise indicated by context.

(...)

Ophthalmic products are typically packaged in multidose form. Preservatives are thus required to prevent microbial contamination during use. Suitable preservatives include: benzalkonium chloride, thimerosal, chlorobutanol, methyl paraben, propyl paraben, phenylethyl alcohol, edetate disodium, sorbic acid, Onamer M, or other agents known to those skilled in the art. Such preservatives are typically employed at a level of from 0.001% to 1.0% by weight.

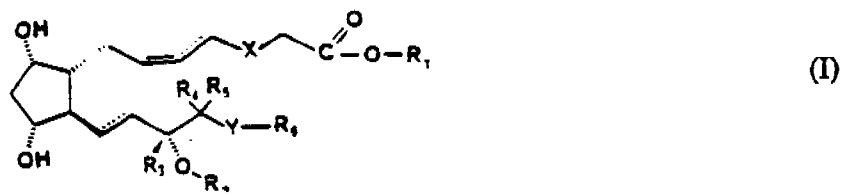
(...)

Prostaglandins, and particularly ester derivatives, typically have limited solubility in water and therefore may require a surfactant or other appropriate co-solvent in the composition. Such co-solvents include: Polysorbate 20, 60 and 80; Pluronic F-68, F-84 and P-103; cyclodextrin; or other agents known to those skilled in the art. Such co-solvents are typically employed at a level of from 0.01% to 2% by weight.

(...)

4
157

1. A topical ophthalmic composition for the treatment of glaucoma and ocular hypertension, said composition comprising a combination of:
- a) a therapeutically effective amount of a compound of formula (I):



(...)

11. Use of the composition of one or more of claims 1 to 10 for the manufacture of a topical ophthalmic composition for the treatment of glaucoma and ocular hypertension.

La publicación internacional WO 2002/038158 publicada el 16 de Mayo de 2002 y titulada "IMPROVED TREATMENT" revela:

It is an object of the present invention to provide for a therapy according to which particular high-risk glaucoma patients can be treated with greater efficacy.

(...)

Name of Ingredients	Concentration (mg/ml)	Function
Latanoprost	50 µg	Active ingredient
Timolol maleate	6.83 mg	Active ingredient
Benzalkonium chloride	200 µg	Preservative/solubilizer
Disodium phosphate anhydrous	2.89 mg	Buffering agent
Sodium dihydrogen phosphate monohydrate	6.39 mg	Buffering agent
Sodium chloride	4.10 mg	Tonicity agent
10% solution Hydrochloric acid	q.s. to pH 6.0 if required	pH adjustment
10% solution Sodium Hydroxide	q.s. to pH 6.0 if required	pH adjustment
Water for injection	ad 1.00 ml	Solvent

(...)

Name of Ingredients	Amount per ml
Latanoprost	50 µg
Timolol maleate (equivalent to 5 mg timolol)	6.83 mg
Polysorbate 80	0.05 mg
Benzalkonium chloride	0.10 mg
Disodium phosphate anhydrous	2.89 mg
Sodium dihydrogen phosphate monohydrate	6.39 mg
Sodium chloride	4.10 mg
Water for injection	ad 1.00 ml

La patente americana US 2000/0103255 publicada el 01 de Agosto de 2002 y titulada "USE OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY AGENTS IN COMBINATION WITH PROSTAGLANDIN FP RECEPTOR AGONIST TO TREAT GLAUCOMA AND OCULAR HYPERTENSION" revela:

[0002] This invention is directed to the use of non-steroidal anti-inflammatory agents, and especially certain non-steroidal cyclooxygenase inhibitors in combination with prostaglandin FP receptor agonists for treating glaucoma and/or ocular hypertension in an individual.

(...)

[0064] The following are preferred prostaglandin analogs of formula (III): latanoprost, travoprost, bimatoprost, and UFO-21, as well as, cloprostenol, fluprostenol, 13,14 dihydro-cloprostenol and 13, 14-dihydrofluprostenol and their isopropyl esters and salts. Also preferred is isopropyl [2R(1E,3R),3S(4Z),4R]-7-[Tetrahydro-2-[4-(3-chlorophenoxy)-3-hydroxy-1-butenyl]-4-hydroxy-3-furanyl]-4-heptenoate. The most preferred prostaglandin analogs of the present invention are latanoprost, travoprost, and bimatoprost.

(...)

[0070] Ophthalmic products are typically packaged in multidose form. Preservatives are thus required to prevent microbial contamination during use. Suitable preservatives include: benzalkonium chloride, thimerosal, chlorobutanol, methyl paraben, propyl paraben, phenylethyl alcohol, edetate disodium, sorbic acid, Onamer M, or other agents known to those skilled in the art. Such preservatives are typically employed at a level between about 0.001% and about 1.0% by weight.

(...)

[0072] Prostaglandin analogs, and particularly ester derivatives thereof, typically have limited solubility in water and therefore may require a surfactant or other appropriate co-solvent in the composition. Such co-solvents include: Polysorbate 20, 60 and 80; Pluronic F-68, F-84 and P-103; CREMOPHORE® EL (polyoxyl 35 castor oil); cyclodextrin; or other agents known to those skilled in the art. Such co-solvents are typically employed at a level between about 0.01% and about 2% by weight.

(...)

Component	Concentration (% w/w)
PG Synthesis Inhibitor	0.01–0.5%
Latanoprost	0.005%
Polysorbate 80	0.01%
Benzalkonium Chloride	0.01% + 10% excess
Disodium EDTA	0.1%
Monobasic Sodium Phosphate	0.03%
Dibasic Sodium Phosphate	0.1%
Sodium Chloride	q.s. 290–300 Osm/Kg
pH adjustment with NaOH and/or HCl	pH 4.2–7.4
Water	q.s. to 100%

(...)

4. A topical ophthalmic composition comprising an intraocular pressure lowering effective amount of a prostaglandin FP receptor agonist selected from the group consisting of latanoprost, travoprost, and bimatoprost; a prostaglandin synthesis inhibiting effective amount of nepafenac; and an ophthalmically acceptable vehicle therefore.

* La patente americana US 2001/0046982 publicada el 29 de Noviembre de 2001 y titulada "INTERNAL 1,15-LACTONES OF FLUPROSTENOL AND RELATED PROSTAGLANDIN F2A ANALOGS AND THEIR USE IN THE TRATMENT OF GLAUCOMA AND INTRAOCULAR HYPERTENSION" revela:

Novel derivatives of prostaglandin compounds of the F-series (PGF), specifically macrocyclic internal 1,15-lactones of fluprostenol and related PGF analogs, such as cloprostenol or latanoprost. The novel analogs can be formulated into ophthalmic solutions and topically applied for the treatment of the increased intraocular pressure caused by glaucoma and the reduction of ocular hypertension.

(...)

[0005] A number of simple PGF_{2α} analog esters have been found to be potent and selective agents useful for the treatment of ocular hypertension. For example, latanoprost is the isopropyl ester of 13,14-dihydro-17-phenyl-18,19,20-trinor PGF_{2α} and is widely marketed for the clinical treatment of glaucoma under the trade name Xalatan. See monograph 5387, page 918 of *The Merck Index*, 12th edition (1996). Likewise, the isopropyl ester of fluprostenol and of similar PGF_{2α} analogs, such as cloprostenol, are specifically claimed as ocular antihypertensive agents in U.S. Pat. No. 5,665,773. The structures of naturally-occurring PGF_{2α} (Structure I), fluprostenol (Structure II), and latanoprost (Structure III) are shown hereinbelow. For a review of these agents, see Lindén and Alm, *Drugs and Aging*, Vol.14, No. 5, pp. 387-398 (1999).

(...)

[0028] A topical ophthalmic composition or formulation, in accordance with the present invention, broadly comprises a pharmaceutically acceptable carrier and a therapeutically effective amount of at least one compound having a chemical structure in accordance with Formula I.

(...)

[0030] Ophthalmic products are typically packaged in multidose form, which generally require the addition of preservatives to prevent microbial contamination during use. Suitable preservatives include: benzalkonium chloride, thimerosal, chlorobutanol, methyl paraben, propyl paraben, phenylethyl alcohol, edetate disodium, sorbic acid, ONAMER M®, or other agents known to those skilled in the art. Such preservatives are typically employed at a concentration between about 0.001% and 1.0% by weight.

(...)

[0031] Prostaglandins, and particularly ester derivatives, typically have limited solubility in water and therefore may require a surfactant or other appropriate co-solvent in the composition. Such co-solvents include: Polysorbate 20, 60 and 80; Pluronic F-68, F-84 and P-103; Tyloxapol®; Cremophor® EL; sodium dodecyl sulfate; glycerol; PEG 400; propylene glycol; cyclodextrins; or other agents known to those skilled in the art. Such co-solvents are typically employed at a concentration between about 0.01% and about 2% by weight.

Como se puede apreciar, en estas anterioridades se hace mención explícita de varios de los excipientes que hacen parte de la formulación descrita en el capítulo reivindicatorio de la solicitud colombiana en trámite, específicamente a formulaciones tipo soluciones oftálmicas que contienen Latanoprost, cloruro de benzalconio (en las mismas cantidades), ciclodextrinas (grupo químico al que pertenecen las hidroxipropilbetaciclodextrinas), fosfato bibásico y monobásico de sodio monohidratado y ácido hialurónico o hialuronato de sodio; con lo cual queda en evidencia, que la composición descrita por dicha solicitud en trámite, se resume a una simple conjunción de excipientes descritos en el estado de la técnica para formulaciones farmacéuticas del mismo tipo (soluciones oftálmicas) y para el mismo principio activo (Latanoprost).

En el mismo sentido, se puede observar que la composición de dicha formulación reivindicada por la solicitud colombiana en trámite, corresponde, como cualquier persona medianamente versada en la materia reconoce, a una formulación convencional del tipo solución oftálmica, que comprende un principio activo (Latanoprost), un sistema buffer (fosfato monobásico de sodio monohidratado +

fosfato bibásico), unos co-solventes (hidroxipropilbetaciclodextrinas + hialuronato de sodio), un agente conservante (cloruro de benzalconio) y un vehículo (Agua). Si el solicitante pretende alegar novedad o nivel inventivo al combinar, por ejemplo, las hidroxipropildextrinas con el hialuronato de sodio como un sistema co-solvente; es relevante entonces señalar que, primero, dichos compuestos ya se mencionan dentro del estado de la técnica en el mismo tipo de formulaciones farmacéuticas, lo que afecta irrefutablemente la novedad; y segundo, que la elección de estos sistemas co-solventes es una práctica rutinaria para la formulación de cualquier principio activo que necesite involucrarse de manera disuelta en un sistema acuoso.

En conclusión la solicitud colombiana en trámite carece por completo de novedad y de nivel inventivo, puesto que las formulaciones oftálmicas de Latanoprost que reivindica se resumen a la conjunción de información revelada con anterioridad en el estado de la técnica y mantiene las características convencionales de cualquier formulación farmacéutica del mismo tipo, y en definitiva, se resume a la aplicación de los respectivos ensayos de formulación y preformulación.

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

III. PRUEBAS

Ruego que se tengan como tales, las siguientes:

- La patente Europea EP 0603800 publicada el 29 de Junio de 1994 y titulada "PROSTAGLANDIN COMBINATIONS IN NGLAUCOMA THERAPY" pagina 6 y capitulo reivindicatorio.
- La patente americana US 2000/0103255 publicada el 01 de Agosto de 2002 y titulada "USE OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY AGENTS IN COMBINATION WITH PROSTAGLANDIN FP RECEPTOR AGONIST TO TREAT GLAUCOMA AND OCULAR HYPERTENSION" páginas 4 y 5.
- La patente americana US 2001/0046982 publicada el 29 de Noviembre de 2001 y titulada "INTERNAL 1,15-LACTONES OF FLUPROSTENOL AND

RELATED PROSTAGLANDIN F2A ANALOGS AND THEIR USE IN THE TRATMENT OF GLAUCOMA AND INTRAOCULAR HYPERTENSION" paginas 1 y 3.

- La publicación internacional WO 2002/038158 publicada el 16 de Mayo de 2002 y titulada "IMPROVED TREATMENT" páginas 2, 6 y 7.
- La patente americana US 2004/0082660 publicada el 29 de Abril de 2004 y titulada "METHOD FOR TREATING OCULAR HYPERTENSION AND GLAUCOMA"

IV. ANEXOS

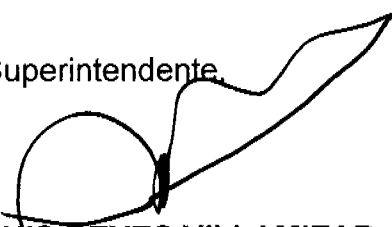
Para efectos del trámite correspondiente, me permito anexar al presente escrito los siguientes anexos

1. Certificado de existencia y representación legal de Tecnoquímicas S.A.
2. Poder para actuar.
3. Los mencionados en el acápite de pruebas.

V. NOTIFICACIONES

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

Señor Superintendente,



JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79'152.473 de Usaquén

T.P.A. 44.655 del C.S.J.

19



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



11 Publication number:

0 603 800 A1

12

EUROPEAN PATENT APPLICATION

21 Application number: 93120540.5

51 Int. Cl.5: A61K 31/557

22 Date of filing: 20.12.93

30 Priority: 21.12.92 US 993586

43 Date of publication of application:
29.06.94 Bulletin 94/26

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

71 Applicant: ALCON LABORATORIES INC
6201 South Freeway
Ft. Worth, TX 76134(US)

72 Inventor: DeSantis, Louis, Jr.
2316 Winton Terrace West
Fort Worth, Texas 76109(US)
Inventor: Sallee, Verney L.
304 Diamond Lane
Burleson, Texas 76028(US)

74 Representative: Reinhard, Skuhra, Weise
Friedrichstrasse 31
D-80801 München (DE)

54 Prostaglandin combinations in glaucoma therapy.

57 The invention discloses a topical ophthalmic composition for the treatment of glaucoma and ocular hypertension, said composition comprising a combination of particular prostaglandins of the F and E series.

EP 0 603 800 A1

12
165Antimicrobial Preservatives:

Ophthalmic products are typically packaged in multidose form. Preservatives are thus required to prevent microbial contamination during use. Suitable preservatives include: benzalkonium chloride, thimerosal, chlorobutanol, methyl paraben, propyl paraben, phenylethyl alcohol, edetate disodium, sorbic acid, Onamer M, or other agents known to those skilled in the art. Such preservatives are typically employed at a level of from 0.001% to 1.0% by weight.

Co-Solvents:

Prostaglandins, and particularly ester derivatives, typically have limited solubility in water and therefore may require a surfactant or other appropriate co-solvent in the composition. Such co-solvents include: Polysorbate 20, 60 and 80; Pluronic F-68, F-84 and P-103; cyclodextrin; or other agents known to those skilled in the art. Such co-solvents are typically employed at a level of from 0.01% to 2% by weight.

Viscosity Agents:

Viscosity greater than that of simple aqueous solutions may be desirable to increase ocular absorption of the active compound, to decrease variability in dispensing the formulations, to decrease physical separation of components of a suspension or emulsion of formulation and/or otherwise to improve the ophthalmic formulation. Such viscosity building agents include, for example, polyvinyl alcohol, polyvinyl pyrrolidone, methyl cellulose, hydroxy propyl methylcellulose, hydroxyethyl cellulose, carboxymethyl cellulose, hydroxy propyl cellulose or other agents known to those skilled in the art. Such agents are typically employed at a level of from 0.01% to 2% by weight.

The following examples are representative pharmaceutical compositions of the invention for topical use in lowering of intraocular pressure. The Compound numbers used in the following Examples refer to the compounds of formula (I) which are listed in Table 1, above.

Example A

INGREDIENT	PERCENTAGE BY WEIGHT
(II): R' ₁ = CH ₃ ; R' ₂ = H	0.001
(I): Compound 1	0.02
Benzalkonium chloride	0.01
Polysorbate 80	0.05
Sodium acetate	0.07
Sodium chloride	0.6
Hydroxypropyl methyl cellulose	0.5
HCl and/or NaOH	to adjust pH
Purified water	q.s. to 100%

13 155
166

Example H

5

10

15

INGREDIENT	PERCENTAGE BY WEIGHT
(II): R ₁ = CH ₃ ; R ₂ = H	0.0001
(I): Compound 8, ethyl ester	0.005
Benzalkonium chloride	0.01
Dextran 70	0.1
Disodium edetate	0.05
Potassium chloride	0.12
Sodium chloride	0.77
Hydroxypropyl methyl cellulose	0.3
HCl and/or NaOH	to adjust pH
Purified water	q.s. to 100%

Example J

20

25

30

INGREDIENT	PERCENTAGE BY WEIGHT
(II): R ₁ = CH ₃ ; R ₂ = H	0.001
(I): Compound 5, isopropyl ester	0.004
Benzalkonium chloride	0.02
Polysorbate 80	0.15
Dibasic sodium phosphate	0.15
Monobasic sodium phosphate	0.05
Sodium chloride	0.75
Disodium EDTA	0.01
HCl and/or NaOH	to adjust pH
Purified water	q.s. to 100%

35 The invention has been described by reference to certain preferred embodiments; however, it should be understood that it may be embodied in other specific forms or variations thereof without departing from its spirit or essential characteristics. The embodiments described above are therefore considered to be illustrative in all respects and not restrictive, the scope of the invention being indicated by the appended claims rather than by the foregoing description.

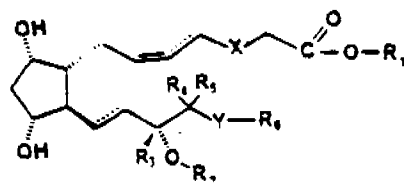
40

Claims

1. A topical ophthalmic composition for the treatment of glaucoma and ocular hypertension, said composition comprising a combination of:

45 a) a therapeutically effective amount of a compound of formula (I):

50



(I)

55

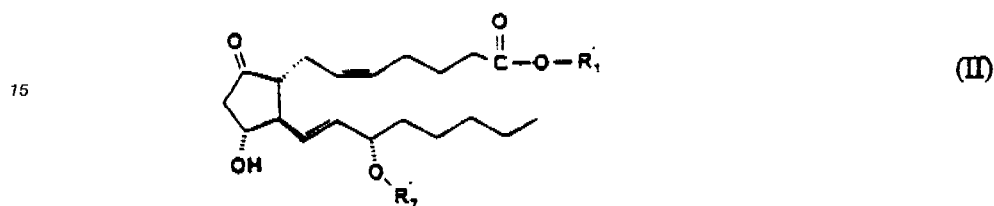
wherein:

X and Y
R₁

can be the same or different, and are: CH₂ or O;
is hydrogen, a cationic salt moiety, a pharmaceutically acceptable amine moiety or a pharmaceutically acceptable ester moiety derived from the cor-

167
14

- responding alcohol; and
- R_2 is hydrogen or a pharmaceutically acceptable ester moiety derived from the corresponding carboxylic acid.
- R_3 , R_4 and R_5 can be the same or different, and are: H or CH_3 , with the proviso that if R_3 is CH_3 , then R_4 and R_5 are H; and
- R_6 is: C_{2-7} alkyl, thienyl or aryl, optionally substituted with one or more of the following: C_{1-5} alkyl, trifluoromethyl, or a halogen;
- with the proviso that if Y is O, and R_6 is aryl, then the aryl group must contain at least one substituent; and
- b) a therapeutically effective amount of a compound of formula (II):



- 20
- wherein:
- R'_1 is hydrogen, a cationic salt moiety, a pharmaceutically acceptable amine moiety or a pharmaceutically acceptable ester moiety derived from the corresponding alcohol; and
- R'_2 is hydrogen or a pharmaceutically acceptable ester moiety derived from the corresponding carboxylic acid.
- 25

- 30
2. The composition of claim 1, wherein the compound of formula (I) is selected from the group consisting of: cloprostenol, fluprostenol, PhXA41, 16,16-dimethyl-PGF_{2α}, 15-methyl-PGF_{2α}, 16-(3,5-dichlorophenoxy)-PGF_{2α}, tiaprostenol, 17-phenyl-PGF_{2α}, 17-*m*-chlorophenyl-PGF_{2α}, 17-*m*-trifluoromethylphenyl-PGF_{2α}, 17-(3,5-dichlorophenyl)-PGF_{2α}, and the 3-oxa- and 13,14-dihydro- derivatives thereof.
 3. The composition of claim 2, wherein the compound of formula (I) is selected from the group consisting of: cloprostenol, fluprostenol and PhXA41.
 - 35 4. The composition of claim 1, wherein between about 0.01 and about 1000 micrograms of a compound of formula (I) is administered.
 5. The composition of claim 4, wherein between about 0.05 and about 5.0 micrograms of a compound of formula (I) is administered.
 - 40 6. The composition of claim 1, wherein between about 0.001 and about 5.0 micrograms of a compound of formula (III) is administered.
 7. The composition of claim 6, wherein between about 0.01 and about 0.05 micrograms of a compound of formula (II) is administered.
 - 45 8. The composition of claim 1, wherein the molar ratio of (I):(II) is between about 0.1:1 and about 1000:1.
 9. The composition of claim 8, wherein the molar ratio of (I):(II) is between about 4:1 and about 20:1.
 - 50 10. The composition of claim 9, wherein the molar ratio of (I):(II) is about 10:1.
 11. Use of the composition of one or more of claims 1 to 10 for the manufacture of a topical ophthalmic composition for the treatment of glaucoma and ocular hypertension.
- 55



US 20020103255A1

(19) **United States**(12) **Patent Application Publication** (10) **Pub. No.: US 2002/0103255 A1**
(43) **Pub. Date: Aug. 1, 2002****Hellberg et al.**(54) **USE OF NON-STEROIDAL
ANTI-INFLAMMATORY AGENTS IN
COMBINATION WITH PROSTAGLANDIN FP
RECEPTOR AGONISTS TO TREAT
GLAUCOMA AND OCULAR
HYPERTENSION**(76) **Inventors: Mark R. Hellberg**, Highland Village,
TX (US); **Jon C. Nixon**, Belhaven, NC
(US)**Correspondence Address:**
ALCON RESEARCH, LTD.
R&D COUNSEL, Q-148
6201 SOUTH FREEWAY
FORT WORTH, TX 76134-2099 (US)(21) **Appl. No.: 10/059,692**(22) **Filed: Jan. 28, 2002****Related U.S. Application Data**(63) Continuation-in-part of application No. 09/575,833,
filed on May 22, 2000, now patented, which is a
continuation-in-part of application No. 08/994,903,
filed on Dec. 19, 1997, now patented.**Publication Classification**(51) **Int. Cl.⁷ A61K 31/558; A61K 31/216;**
A61K 31/165
(52) **U.S. Cl. 514/530; 514/534; 514/617**(57) **ABSTRACT**Disclosed are methods and compositions for the treatment of
glaucoma and ocular hypertension, comprising the admin-
istration of a prostaglandin FP receptor agonist and a pros-
taglandin synthesis inhibitor.

[0032] $R''=H, OH, OR'$

[0033] X and X' independently=H, F, Cl, Br, I, OR', CN, OH, S(O)_n, 2R⁴, CF₃, R⁴, NO₂

[0034] R⁴=C₁₋₆ (un)branched alkyl

[0035] m=0-3

[0036] m'=0-5

[0037] W=O, H

[0038] Preferred compounds for use as a prostaglandin synthesis inhibitor in the pharmaceutical compositions or methods of the present invention are those of Formula II wherein:

[0039] R=H, C₁₋₂ alkyl

[0040] Y=NR'R''

[0041] R=H, C₁₋₆ (un)branched alkyl, $-(CH_2)_n$, Z(CH₂)_n, A

[0042] Z=nothing, O, CHOR³, NR³

[0043] R₃=H

[0044] A=H, OH, (un)substituted aryl (substitution as defined by X below)

[0045] X and X' independently=H, F, Cl, Br, CN, CF₃, OR', SR⁴, R⁴

[0046] R''=H

[0047] R⁴=C₁₋₄ (un)branched alkyl

[0048] m=0-2

[0049] m'=0-2

[0050] W=H

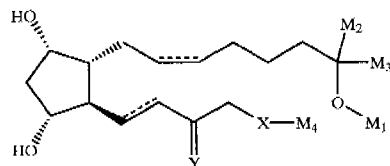
[0051] n=2-4

[0052] n'=0-3

[0053] The most preferred compounds for use as a prostaglandin synthesis inhibitor in the compositions or methods of the present invention are 2-Amino-3-(4-fluorobenzoyl)-phenylacetamide; 2-Amino-3-benzoyl-phenylacetamide (nepafenac); and 2-Amino-3-(4-chlorobenzoyl)-phenylacetamide.

[0054] For the preferred compound, nepafenac, W=H, R=H, Y=NH₂, X'=H, X=H, m=3, and m'=5.

[0055] The F-type prostaglandin analogs of the present invention are prostaglandin FP receptor agonists of the following formula (III):



(III)

[0056] wherein:

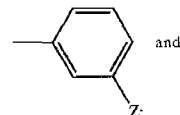
[0057] X is CH₂ or O;

[0058] Y is H and OH or O;

[0059] M₁ is H, C₁₋₁₂ straight-chain or branched alkyl; C₁₋₁₂ straight chain or branched acyl; C₃₋₈ cycloalkyl; a cationic salt moiety; or an acceptable amine moiety;

[0060] M₂ and M₃ are H or taken together are (=O); and

[0061] M₄ is C₃₋₅ alkyl or



[0062] Z is H, Cl or CF₃;

[0063] provided that when M₂ and M₃ taken together are (=O), then M₁ cannot be C₁₋₁₂ straight chain or branched acyl; and when M₂ and M₃ are H, then M₁ cannot be a salt or an amine.

[0064] The following are preferred prostaglandin analogs of formula (III): latanoprost, travoprost, bimatoprost, and UFO-21, as well as, cloprostenol, fluprostenol, 13,14 dihydro-cloprostenol and 13, 14-dihydrofluprostenol and their isopropyl esters and salts. Also preferred is isopropyl [2R(1E,3R),3S(4Z),4R]-7-[Tetrahydro-2-[4-(3-chlorophenoxy)-3-hydroxy-1-butenyl]-4-hydroxy-3-furanyl]-4-heptenoate. The most preferred prostaglandin analogs of the present invention are latanoprost, travoprost, and bimatoprost.

[0065] The prostaglandin analogs of the present invention are known and are either commercially available (Cayman Chemical, Ann Arbor, Michigan) or may be prepared by known methods to those skilled in the art. Some of the FP-agonists of the present invention are disclosed in European Patent Publication No. 0 639 563 A2, which is incorporated herein by reference to the extent that it discloses methods of synthesizing or obtaining prostaglandin analogs of the present invention.

[0066] The prostaglandin analogs and prostaglandin synthesis inhibitors of the present invention may be formulated in various pharmaceutical compositions for administering to humans and other mammals as a treatment of glaucoma or ocular hypertension. As used herein, the term "pharmaceutically effective amount" refers to that amount of a prostaglandin analog which lowers IOP when administered to a patient, or that amount of a prostaglandin synthesis inhibitor which reduces secondary side effects of prostaglandin therapy when administered in conjunction with such therapy. The preferred route of administration is topical. The compounds of the present invention can be administered as solutions, suspensions, or emulsions (dispersions) in an ophthalmically acceptable vehicle. As used herein, the term "ophthalmically acceptable vehicle" refers to any substance or combination of substances which are non-reactive with the compounds and suitable for administration to a patient. Solubilizers and stabilizers are deemed to be non-reactive. Preferred are aqueous vehicles suitable for topical application to the patient's eyes.

Aug. 1, 2002

[0067] In forming compositions for topical administration, the prostaglandin analogs of the present invention are generally formulated as between about 0.00003 to about 0.5 percent by weight (wt %) solutions and the prostaglandin synthesis inhibitors are generally formulated as between about 0.001 to about 1.0 percent by weight (wt %), both in water at a pI between about 4.5 to about 8.0, preferably between about 5.0 and about 7.5. The prostaglandin compounds are preferably formulated as between about 0.0005 to about 0.03 wt % and, most preferably, between about 0.001 and about 0.01 wt %. While the precise regimen is left to the discretion of the clinician, it is recommended that the resulting solution(s) be topically applied by placing one drop in each eye one or two times a day.

[0068] Other ingredients which may be desirable to use in the ophthalmic preparations of the present invention include preservatives, co-solvents, and viscosity building agents.

[0069] Antimicrobial Preservatives:

[0070] Ophthalmic products are typically packaged in multidose form. Preservatives are thus required to prevent microbial contamination during use. Suitable preservatives include: benzalkonium chloride, thimerosal, chlorobutanol, methyl paraben, propyl paraben, phenylethyl alcohol, edetate disodium, sorbic acid, Onamer M, or other agents known to those skilled in the art. Such preservatives are typically employed at a level between about 0.001% and about 1.0% by weight.

[0071] Co-Solvents:

[0072] Prostaglandin analogs, and particularly ester derivatives thereof, typically have limited solubility in water and therefore may require a surfactant or other appropriate co-solvent in the composition. Such co-solvents include: Polysorbate 20, 60 and 80; Pluronic F-68, F-84 and P-103; CREMOPHORE® EL (polyoxyl 35 castor oil); cyclodextrin; or other agents known to those skilled in the art. Such co-solvents are typically employed at a level between about 0.01% and about 2% by weight.

[0073] Viscosity Agents:

[0074] Viscosity greater than that of simple aqueous solutions may be desirable to increase ocular absorption of the active compound, to decrease variability in dispensing the formulations, to decrease physical separation of components of a suspension or emulsion of formulation and/or otherwise to improve the ophthalmic formulation. Such viscosity building agents include, for example, polyvinyl alcohol, polyvinyl pyrrolidone, methyl cellulose, hydroxy propyl methylcellulose, hydroxyethyl cellulose, carboxymethyl cellulose, hydroxy propyl cellulose, chondroitin sulfate and salts thereof, hyaluronic acid and salts thereof, and other agents known to those skilled in the art. Such agents are typically employed at a level between about 0.01% and about 2% by weight.

[0075] The following examples are illustrative of formulations which can be used according to the present invention, but are not limiting. "PG Synthesis Inhibitor" means one or more non-steroidal anti-inflammatory agents; described by the structure and definition set forth above.

EXAMPLE 1

[0076]

Component	Concentration (wt/vol %)
Nepafenac	0.1
Travoprost	0.004
NCIO-40	0.1
Tromethamine	0.12
Boric acid	0.3
Mannitol	4.6
Disodium EDTA (edetate disodium)	0.1
Benzalkonium Chloride Solution	0.01
HCl and/or NaOH	q.s. to pH 7.3-7.4
Purified Water	q.s. to 100%

EXAMPLE 2

[0077]

Component	Concentration (% w/w)
Nepafenac	0.1
Latanoprost	0.005
Carbopol 974P	0.5
Sodium Chloride	0.4
Mannitol	2.4
Tyloxapol	0.1
EDTA	0.01
Benzalkonium Chloride	0.01
NaOH or HCl	q.s. to pH 7.5
Water for injection	q.s. to 100%

EXAMPLE 3

[0078]

Component	Concentration (% w/w)
PG Synthesis Inhibitor	0.01-0.5%
Travoprost	0.0015%
Hydroxypropyl Methylcellulose	0.5%
Polysorbate 80	0.01%
Benzalkonium Chloride	0.01% + 5% excess
Disodium EDTA	0.01%
Disodium EDTA	0.2%
Dibasic Sodium Phosphate	q.s. 290-300 Osm/Kg
pH adjustment with NaOH and/or HCl	pH 4.2-7.4
Water	q.s. to 100%

EXAMPLE 4

[0079]

Component	Concentration (% w/w)
PG Synthesis Inhibitor	0.01-0.5%
Latanoprost	0.005%
Polysorbate 80	0.01%
Benzalkonium Chloride	0.01% + 10% excess



US 20010046982A1

(19) **United States**(12) **Patent Application Publication** (10) **Pub. No.: US 2001/0046982 A1**
Maxey et al. (43) **Pub. Date: Nov. 29, 2001**(54) **INTERNAL 1, 15-LACTONES OF
FLUPROSTENOL AND RELATED
PROSTAGLANDIN F2A ANALOGS AND
THEIR USE IN THE TREATMENT OF
GLAUCOMA AND INTRAOCULAR
HYPERTENSION**(76) **Inventors: Kirk M. Maxey**, Fort Collins, CO
(US); **Michelle L. Stanton**, Ann Arbor,
MI (US)**Correspondence Address:**
Benita J. Rohm
Rohm & Monsanto, P.L.C.
660 Woodward Ave, Suite 1525
Detroit, MI 48226 (US)(21) **Appl. No.: 09/776,574**(22) **Filed: Feb. 1, 2001****Related U.S. Application Data**(63) Non-provisional of provisional application No.
60/179,508, filed on Feb. 1, 2000.**Publication Classification**(51) **Int. Cl.⁷ A61K 31/559; C07D 327/00**
(52) **U.S. Cl. 514/183; 514/431; 514/450;**
540/468; 549/10(57) **ABSTRACT**

Novel derivatives of prostaglandin compounds of the F-series (PGF), specifically macrocyclic internal 1,15-lactones of fluprostenol and related PGF analogs, such as cloprostenol or latanoprost. The novel analogs can be formulated into ophthalmic solutions and topically applied for the treatment of the increased intraocular pressure caused by glaucoma and the reduction of ocular hypertension.

INTERNAL 1, 15-LACTONES OF FLUPROSTENOL AND RELATED PROSTAGLANDIN F_{2A} ANALOGS AND THEIR USE IN THE TREATMENT OF GLAUCOMA AND INTRAOCULAR HYPERTENSION

BACKGROUND OF THE INVENTION

[0001] The present invention relates to novel derivatives of prostaglandin compounds of the F-series (PGF), and more particularly to internal 1,15-lactones of fluprostenol and related PGF analogs, and the use of such analogs for the treatment of increased intraocular pressure, such as that caused by glaucoma and the reduction of ocular hypertension.

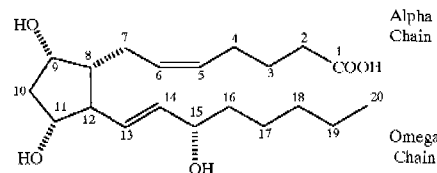
[0002] The prostaglandins are a family of 20 carbon atom fatty acids, being structural derivatives of prostanoic acid, which exhibit useful activity in a wide variety of biological systems. Accordingly, prostaglandins represent useful pharmacological agents in the treatment and prevention of a wide variety of disease conditions. For a fuller discussion of prostaglandins and their uses, see Oates, et al., *New England J. Med.*, Vol. 319, No. 11, pp. 689-698 and Vol. 319, No. 12, pp. 761-768 (1988) and the references cited therein.

[0003] Prostaglandin F_{2α} (PGF_{2α}) is a naturally-occurring prostaglandin which is widely manufactured and sold under a variety of trade names as an abortifacient, among other uses. See monograph 8065, page 1354 of *The Merck Index*, 12th edition (1996). It is also well known in the art that naturally-occurring prostaglandins can be topically applied to lower intraocular pressure. However, naturally-occurring prostaglandins generally cause inflammation and surface irritation of the eye.

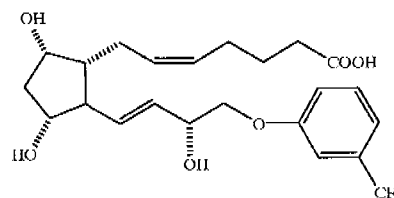
[0004] Analogs of PGF_{2α} which incorporate aromatic groups and other substituents into the omega chain have been prepared and found to be more potent and selective pharmacologic agents than the naturally-occurring compounds. An exemplary PGF_{2α} analog of this type is fluprostenol, 16-(meta-trifluoromethylphenoxy)-17,18,19,20 tetra-nor PGF_{2α}, and its pharmacologic profile is described in monograph 4231, page 711 of *The Merck Index*, 12th edition (1996). Unfortunately, the known synthetic analogs also produce the same undesirable side effects as the naturally-occurring compounds. There is, therefore, a need in the art for less inflammatory compounds for reducing intraocular pressure.

[0005] A number of simple PGF_{2α} analog esters have been found to be potent and selective agents useful for the treatment of ocular hypertension. For example,latanoprost is the isopropyl ester of 13,14-dihydro-17-phenyl-18,19,20-trinor PGF_{2α} and is widely marketed for the clinical treatment of glaucoma under the trade name Xalatan. See monograph 5387, page 918 of *The Merck Index*, 12th edition (1996). Likewise, the isopropyl ester of fluprostenol and of similar PGF_{2α} analogs, such as cloprostenol, are specifically claimed as ocular antihypertensive agents in U.S. Pat. No. 5,665,773. The structures of naturally-occurring PGF_{2α} (Structure I), fluprostenol (Structure II), andlatanoprost (Structure III) are shown hereinbelow. For a review of these agents, see Lindén and Alm, *Drugs and Aging*, Vol.14, No. 5, pp. 387-398 (1999).

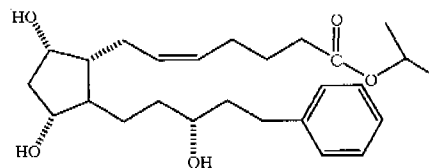
Structure I



Structure II



Structure III



[0006] The esters of PGF_{2α} and its analogs are believed to act as prodrugs in the eye, in that the ester form which is administered is hydrolyzed by endogenous ocular esterase enzymes, releasing the PGF_{2α} analog free acid as the active pharmacologic agent. However, this also releases a toxic and irritant small aliphatic alcohol such as isopropanol or methanol into the eye. This potential side effect of the prostaglandin esters was recognized by L. Z. Bito in one of the earliest inventions which specified the use of these esters in the eye (see, U.S. Pat. No. 4,599,353). This irritant side effect has also been recognized more recently in the form of iridial melanocyte hyperplasia and hyperpigmentation which has been documented in patients treated with ophthalmic solutions of isopropyl esters such as Unoprostone (See page 2 of NDA 21-214 for Rescula™ Ciba Vision.)

[0007] In addition to the foregoing, the isopropyl esters of PGF_{2α} analog compounds such aslatanoprost and fluprostenol are highly viscous, glassy oils which are difficult to handle and to formulate into ophthalmic solutions. Worse yet, these compounds are prone to the retention of potentially toxic process solvents. There is, therefore, a need for a form of the prostaglandin analogs which is easier to handle and which does not release an irritant alcohol upon hydrolysis.

[0008] It is, therefore, an object of this invention to provide novel analogs of PGF_{2α} that are useful for the reduction of intraocular pressure with less inflammation and toxic side effects than the naturally-occurring compounds and known analogs.

[0009] It is another object of this invention to provide novel analogs of PGF_{2α} that preferably form orderly and high-melting crystals that can be easily handled and formulated into pharmaceutically-acceptable ophthalmic solutions.

[0024] While the 1,15-lactones of $\text{PGF}_{2\alpha}$ analogs are the preferred embodiment of this invention, it is intuitively obvious that analogous 1,9 and 1,11-lactones of $\text{PGF}_{2\alpha}$ analogs would have some of the same advantages over the corresponding methyl or isopropyl esters, and thus these 9- and 11-membered-ring prostaglandin and prostaglandin analog cyclic lactones are specifically within the contemplation of the present invention.

[0025] The compounds of Formula I are active in lowering the intraocular pressure in humans and other animals and are therefore useful in the treatment of glaucoma and other disorders that cause an increase in intraocular pressure. Therefore, in a method of use aspect of the invention, a therapeutically effective amount of at least one compound having the structure of Formula I is administered to an affected eye to treat increased intraocular pressure. The preferred route of administration is via the topical application of sterile ophthalmic solutions directly into the eye.

[0026] In forming compositions for topical administration, the compounds of the present invention are generally formulated as between about 0.00003 to about 3 percent by weight (wt %) solutions in an aqueous solution buffered to a pH between 4.5 to 8.0 with a suitable buffering agent, and most preferably between 7.0-7.6. The compounds are preferably formulated as between about 0.0003 to about 0.3 wt % and, most preferably, between about 0.003 and about 0.03 wt %.

[0027] The dosage range for topical administration is between about 0.1 and 100 micrograms (μg) per eye per day, and is most preferably between 1 and 10 μg per eye per day. While the precise regimen is left to the discretion of the clinician, it is recommended that the resulting solution be topically applied by placing one drop in each eye one or two times a day.

[0028] A topical ophthalmic composition or formulation, in accordance with the present invention, broadly comprises a pharmaceutically acceptable carrier and a therapeutically effective amount of at least one compound having a chemical structure in accordance with Formula I.

[0029] In typical formulations, the carrier for the active agent(s) would be an aqueous solution buffered to physiologically-acceptable pH levels with an acidic or basic pH adjusting agent. Of course, the osmolality of the solution would be adjusted with osmolality adjusting agents, such as sodium chloride (NaCl) or potassium chloride (KCl), as is known in the art. Other ingredients which may be desirable to use in the ophthalmic preparations of the present invention include preservatives, co-solvents and viscosity building agents.

[0030] Ophthalmic products are typically packaged in multidose form, which generally require the addition of preservatives to prevent microbial contamination during use. Suitable preservatives include: benzalkonium chloride, thimerosal, chlorobutanol, methyl paraben, propyl paraben, phenylethyl alcohol, edetate disodium, sorbic acid, ONAMER M®, or other agents known to those skilled in the art. Such preservatives are typically employed at a concentration between about 0.001% and 1.0% by weight.

[0031] Prostaglandins, and particularly ester derivatives, typically have limited solubility in water and therefore may require a surfactant or other appropriate co-solvent in the

composition. Such co-solvents include: Polysorbate 20, 60 and 80; Pluronic F-68, F-84 and P-103; Tyloxapol®; Cremophor® EL; sodium dodecyl sulfate; glycerol; PEG 400; propylene glycol; cyclodextrins; or other agents known to those skilled in the art. Such co-solvents are typically employed at a concentration between about 0.01% and about 2% by weight.

[0032] Viscosity greater than that of simple aqueous solutions may be desirable to increase ocular absorption of the active compound, to decrease variability in dispensing the formulations, to decrease physical separation of components of a suspension or emulsion of formulation and/or otherwise to improve the ophthalmic formulation. Such viscosity building agents include, for example, polyvinyl alcohol, polyvinyl pyrrolidone, methyl cellulose, hydroxy propyl methylcellulose, hydroxyethyl cellulose, carboxymethyl cellulose, hydroxy propyl cellulose or other agents known to those skilled in the art. Such agents are typically employed at a concentration between about 0.01% and about 2% by weight.

[0033] In a specific illustrative embodiment, a topical formulation for treating increased intraocular pressure, in accordance with the invention, comprises:

Ingredient	Amount (by wt. %)
Fluprostanol 1,15-lactone	0.002
Dextran 70	0.1
Hydroxypropyl methylcellulose	0.3
Sodium Chloride	0.77
Potassium Chloride	0.12
Disodium EDTA	0.05
Benzalkonium Chloride	0.01
HCl and/or NaOH	to pH = 7.0-7.6
Purified water	q.s. to 100%

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWING

[0034] FIG. 1 is an illustrative synthetic scheme for producing fluprostanol 1,15-lactone;

[0035] FIG. 2 is an illustrative synthetic scheme for producing latanoprost 1,15-lactone;

[0036] FIGS. 3A-3D are images of chromatography plates developed at 2 hours (FIGS. 3A and 3C) and 4 hours (FIGS. 3B and 3D), respectively, showing enzymatic hydrolysis of $\text{PGF}_{2\alpha}$ methyl ester and fluprostanol 1,15-lactone by corneal esterase enzymes; and

[0037] FIGS. 4A and 4B are graphic representations of High Pressure Liquid Chromatography (HPLC) analysis results for a fluprostanol 1,15-lactone standard (FIG. 4A) and a mixture of fluprostanol 1,15-lactone and bovine corneal tissue after 4 hours of incubation (FIG. 4B).

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

[0038] The compounds of the present invention can be synthesized from commercially available starting materials as described in the following examples. The synthetic procedures described in the following examples are representative in nature and are not intended to be limiting. In

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
16 May 2002 (16.05.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/38158 A1

(51) International Patent Classification⁷: **A61K 31/5575**,
31/535

[US/GB]; 54 Howe Dr., Beaconsfield, Bucks HP9 2BD
(US).

(21) International Application Number: PCT/SE01/02499

(74) Agents: **FORSLUND, Niklas** et al.; Pharmacia AB, S-112
87 Stockholm (SE).

(22) International Filing Date:

12 November 2001 (12.11.2001)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/248,123 13 November 2000 (13.11.2000) US

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AI, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KI, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, NZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,
ZA, ZW.

(71) Applicant (*for all designated States except US*): **PHAR-**
MACIA AB [SE/SE]; S-112 87 Stockholm (SE).

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SI, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): **RICHARDSON,**
Helene [SE/SE]; Flogstavägen 26, SE-752 73 Uppsala
(SE). **ZIMMERMAN, Thom, J.** [US/US]; 389 Mock-
ingbird Valley Road, Louisville, KY 40207-1337 (US).
CHALLONER, Teresa [GB/GB]; 27 Gloucester Avenue,
Regents Park, London NW1 7AU (GB). **JONSSON, Per**
[SE/SE]; Purjogatan 13, S-754 49 Uppsala (SE). **GRÖN-**
BLADH, Anna [SE/SE]; Sandemarsvägen 37, SE-122 60
Emskoda (SE). **ÖHAGEN, Patrik** [SE/SE]; Byggmästär-
gatan 1B, SE-754 35 Uppsala (SE). **GIESEKER, Donald**

Published:

with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/38158 A1

(54) Title: IMPROVED TREATMENT

(57) Abstract: The present invention is directed to using two or more agents in combination with capacity of reducing the intraocular pressure in a therapy with an improved efficacy to treat advanced glaucoma in such patients who suffer from detectable vision related impairments, when said agents are administered simultaneously. The combined use will also find advantage in treatment of individuals in need of a high IOP-reduction, such as those being exposed to risk factors rendering them susceptible to visual impairments.

A75 175

234; PT Hung et al in Am J Ophthalmol, 1999, 128(6), 692-696; PG Watson in Drugs Today, 1999, 35(6), 449-459; C Linden et al in Drugs Aging, 1999, 14(5), 387-398; L Martin in Acta Ophthalmol Scand, 1999, 77(3), 336-339; TW Heijkal et al in Seminars in Ophthalmology, 1998, 14(3), 114-123; M Diestelhorst et al in Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol, 1998, 236(8), 577-581 and A Alm et al in British J Ophthalmol, 1995, 79(1), 12-6. Furthermore, there are several non-prostaglandin containing fixed combinations available for the treatment of glaucoma based on a beta-adrenergic antagonist and a complementary agent with ocular hypotensive effect. Normoglaucon® contains 0.1% metipranolol and 2% pilocarpine. TP-2® or Timpilo-2® contains 0.5% timolol and 2% pilocarpine. Cosopt® contains 0.5% timolol and 2% dorzolamide.

Given that the course of development of glaucoma is unpredictable with a pathogenesis largely varying among individuals, frequently with unnoticeable symptoms and signs, certain patients may have reached an advanced stage of the disease with visual field loss as a result of optical nerve damage, even before they are examined by medical expertise. For this type of patients, it is necessary to institute a radical IOP-reducing treatment. However, conventional IOP-reducers frequently are insufficient to reach suitable results and surgical intervention may be necessary to restore the turn-over of aqueous humor by improving its outflow. Although treatments with combination of IOP-reducing agents which affect the IOP-reduction according to different mechanisms have been suggested to generate additive effects beyond each individual agent, there are so far no indications that any combination therapy would have an especial efficacy for patients suffering from advanced glaucoma. It would therefor be desirable to provide for a therapeutic treatment that was especially efficient in reaching such patients who are suffering from these advanced stages of glaucoma who are at serious risk to acquire further loss of vision to an extent that would compromise their quality of life.

Description of invention

It is an object of the present invention to provide for a therapy according to which particular high-risk glaucoma patients can be treated with greater efficacy.

It is another object of the present invention to provide for a therapy for patients with a particular risk factor of acquiring advanced glaucoma can be treated with higher efficacy.

It is a particular object of the present invention to employ a combination of IOP-reducing agents for simultaneous administration and thereby obtain an improved IOP-reducing efficacy in severe glaucoma patients and individuals having an especial need of a high IOP reduction.

23
176
176

monohydrate		
Sodium chloride	4.10 mg	Tonicity agent
10% solution Hydrochloric acid	q.s. to pH 6.0 if required	pH adjustment
10% solution Sodium Hydroxide	q.s. to pH 6.0 if required	pH adjustment
Water for injection	ad 1.00 ml	Solvent

The composition will be packaged as a sterile eye drops product in 5 ml bottles suitable for administering 30 µl drop dosages to the surface of the eye.

- 5 In the following experimental section, it has been demonstrated that a combination therapy as exemplified with the combination of latanoprost and timolol has an unexpected efficacy for patients suffering from severe glaucoma.

Exemplifying part of the description

10

- A sub-population of 76 individuals in a population of total 854 patients enrolled into two different studies of German patients (004) and US patients (005) were identified at baseline as having some degree of abnormality to the optic nerve head together with a glaucomatous visual field defect and were treated with a fixed combination (FC) of latanoprost and timolol. Both studies were based on a randomized double-masked parallel group design. In both studies, a fixed combination (FC) of latanoprost and timolol was administered to a group of patients with optic nerve head damage and visual field loss (i.e. glaucomatous field defects) and to groups of patients without any such detected damages, but with an elevation of IOP. Patient demography and baseline characteristics in patients with and without optic nerve head damages and glaucomatous field defects are shown in Table 2.1.

- The patients in the studies received one drop in the morning of a fixed combination of latanoprost (50 µg/ml) and timolol (5mg/ml) during the study duration of 26 weeks. The exact composition of fixed combination is disclosed in Table 1. At baseline, IOP assessments were made at 08:00, 10:00, and 16:00. Measurements at the same time-points were subsequently made at scheduled clinic visits at Week 2, Week 13, and Week 26. Additionally, an 08:00 measurement was also obtained at Week 6. The patients have an approximately 5 mm Hg decrease in IOP from a timolol run-in period.

24

177
178

- Comparisons of Tables 2.2 and 2.4 related to study 004 and comparisons of Tables 2.3 and 2.5 related to study 005 demonstrates that the mean reduction in IOP (i.e. mean change from baseline) is significantly higher for patients suffering from both abnormalities of the optic nerve head and visual field defects when compared to patients having an elevated IOP but otherwise free from the mentioned complications. From these results, it is evident that the Fixed Combination (FC) of latanoprost and timolol shows an unexpected efficacy in the mentioned patient group suffering severe or advance glaucoma.

Table 1

Fixed combination of eye drops latanoprost 50 µg/ml and timolol 5mg/ml, pH=6.0

Name of Ingredients	Amount per ml
Latanoprost	50 µg
Timolol maleate (equivalent to 5 mg timolol)	6.83 mg
Polysorbate 80	0.05 mg
Benzalkonium chloride	0.10 mg
Disodium phosphate anhydrous	2.89 mg
Sodium dihydrogen phosphate monohydrate	6.39 mg
Sodium chloride	4.10 mg
Water for injection	ad 1.00 ml

↓ ⊗



US 20040082660A1

(19) **United States**(12) **Patent Application Publication**
Ueno(10) **Pub. No.: US 2004/0082660 A1**(43) **Pub. Date: Apr. 29, 2004**(54) **METHOD FOR TREATING OCULAR
HYPERTENSION AND GLAUCOMA****Publication Classification**(76) **Inventor: Ryuji Ueno, Montgomery, MD (US)**(51) **Int. Cl.⁷ A61K 31/557; A61K 31/5377**(52) **U.S. Cl. 514/573; 514/235.8***Correspondence Address:***SUGHRUE MION, PLLC****2100 Pennsylvania Avenue, NW****Washington, DC 20037-3213 (US)**(57) **ABSTRACT**(21) **Appl. No.: 10/429,677**(22) **Filed: May 6, 2003****Related U.S. Application Data**(60) **Provisional application No. 60/420,776, filed on Oct.
24, 2002. Provisional application No. 60/421,044,
filed on Oct. 25, 2002.**

Provided is a method for treating ocular hypertension and glaucoma with reduced side effects such as keratoconjunctive disorders and macular edema, which comprises administering an ophthalmic composition comprising latanoprost as an active ingredient thereof to a subject in need of said treatment, wherein the ophthalmic composition contains substantially no benzalkonium chloride.

METHOD FOR TREATING OCULAR HYPERTENSION AND GLAUCOMA

RELATED APPLICATIONS

[0001] This application claims the benefit of U.S. Provisional Application Nos. 60/420776 filed Oct. 24, 2002 and 60/421044 filed Oct. 25, 2002.

TECHNICAL FIELD

[0002] The present invention relates to a method for treating ocular hypertension and glaucoma with reduced side effects, which comprises administering an ophthalmic composition comprising latanoprost as an active ingredient thereof, which contains substantially no benzalkonium chloride.

BACKGROUND ART

[0003] Preservatives used in ophthalmic composition are required to exhibit sufficient antimicrobial effect on bacteria and fungi as well as high degree of safety such that inducing no or small affection on eye tissues such as corneal epithelium. In addition to the original purposes as above, the preservatives themselves are required to be stable. Further, the preservatives are required to homogenize and stabilize the composition by interacting with the ingredients, for example, by homogeneously dispersing or dissolving the ingredients into the vehicle or base. Benzalkonium chloride is a preservative most commonly used in commercially available ophthalmic solution.

[0004] However, preservatives are known as the major etiology of keratoconjunctive disorders, and for safety purpose, it is preferred that the concentration of a preservative such as benzalkonium chloride is below 0.01%. According to recent reports, preservatives contained in ophthalmic solution cause blood-aqueous barrier disruption and macular edema, especially cystoid macular edema (hereinafter referred to as "CME") (The 105th General Assembly of Japan Ophthalmological Society, P.112, OSN Supersite, Top Stories, 1997 Oct. 02, the contents are herein incorporated by reference).

[0005] Xalatan® ophthalmic solution, which has been marketed as a drug for treating ocular hypertension and glaucoma, contains latanoprost as an active ingredient thereof. Xalatan® ophthalmic solution contains benzalkonium chloride as a preservative at a concentration of 0.02% (package insert of Xalatan®), and side effects such as keratoconjunctive disorders and CME caused by such high concentration of the preservative have been the problem.

[0006] However, since latanoprost is highly fat-soluble, it has been believed to be difficult to prepare homogeneous and stable latanoprost ophthalmic composition without benzalkonium chloride. To the present, latanoprost ophthalmic composition containing no or less than 0.02% of benzalkonium chloride has not been provided as a commercially available product.

SUMMARY OF THE INVENTION

[0007] The present invention relates to a method for treating ocular hypertension and glaucoma, which comprises administering an ophthalmic composition comprising latanoprost as an active ingredient thereof to a subject in

need of said treatment, wherein the ophthalmic composition contains substantially no benzalkonium chloride.

[0008] Especially, the present invention relates to a method for treating ocular hypertension and glaucoma, which comprises administering an ophthalmic composition comprising latanoprost as an active ingredient thereof to a subject who has ocular hypertension and glaucoma and is in need of treatment or prevention of keratoconjunctive disorders or macular edema, wherein the ophthalmic composition contains substantially no benzalkonium chloride.

[0009] The present invention also relates to an ophthalmic composition for treating ocular hypertension and glaucoma comprising latanoprost as an active ingredient thereof, which contains substantially no benzalkonium chloride.

[0010] Further, the present invention relates to a use of latanoprost for manufacturing an ophthalmic composition for treating ocular hypertension and glaucoma, which contains substantially no benzalkonium chloride.

[0011] The phrase of "the ophthalmic composition contains substantially no benzalkonium chloride" used herein means that the composition contains no benzalkonium chloride, or the composition contains benzalkonium chloride at a concentration that if the amount of benzalkonium chloride in the commercially available Xalatan® ophthalmic solution is reduced below said concentration, homogenous and/or stable solution is difficult to be prepared. In the present invention, the ophthalmic composition may contain Benzalkonium chloride at a concentration of less than 0.02%, preferably 0.01% or less, more preferably 0.005% or less.

[0012] The term "treatment" or "treating" used herein includes any means of control such as prevention, care, relief of symptoms, attenuation of symptoms and arrest of progression.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

[0013] The ophthalmic composition of the present invention may be formulated as any dosage form used in the ophthalmic field. For example, the ophthalmic composition may be in liquid form such as solution, emulsion and suspension or semisolid form such as gel and eye ointment. Ophthalmic solution including emulsion and suspension as well as solution is preferably used. The ingredients other than latanoprost may not be particularly limited as far as latanoprost is homogeneously and stably dispersed or dissolved in the composition. Ophthalmic composition of the present invention may be manufactured according to any of conventional methods.

[0014] In case of the composition is an ophthalmic solution, the composition may further contain a dissolving agent. The dissolving agents used in the present invention may be any of conventionally used agents as far as it helps to disperse or dissolve latanoprost homogeneously and stably in an aqueous vehicle containing substantially no benzalkonium chloride. Examples of the dissolving agents may include polyoxyethylenesorbitan higher aliphatic acid monoester such as polysorbate 80, EDTA, boric acid, chlorhexidine gluconate, sodium persulfate, glycerol, concentrated glycerol, polyoxylated castor oil such as polyoxyethylene hydrogenated castor oil 40 and polyoxyethylene hydrogenated castor oil 60, polyoxyl stearate, macrogol,

propyleneglycol, povidone, lower alcohol such as ethanol and chlorobutanol. Polysorbate 80 and EDTA are especially preferred. The dissolving agent may be used solely or in combination with one or more other dissolving agents.

[0015] The ophthalmic composition of the present invention may further contain additives other than the above-listed dissolving agents. According to the present invention, the additives may be any of those conventionally used in the ophthalmic field. Examples of the additives may include osmotic adjusting agents such as sodium chloride, potassium chloride, calcium chloride, sodium bicarbonate, sodium carbonate, magnesium sulfate, sodium hydrogen phosphate, sodium dihydrogen phosphate, dipotassium hydrogen phosphate, borax, sodium hydroxide, hydrochloric acid, isosorbitol, propylene glycol, mannitol, sucrose and glucose; buffering agents such as sodium monohydrogen phosphate and sodium dihydrogen phosphate; thickeners such as saccharides (e.g. lactose and maltose), hyaluronic acids or salt thereof (e.g. sodium hyaluronate and potassium hyaluronate), mucopolysaccharides (e.g. chondroitin sulfate), sodium polyacrylate, carboxyvinyl polymer and crosslinked polyacrylate.

[0016] When the composition is an eye ointment, the composition may contain ordinarily used eye ointment bases in addition to the above additives. Examples of eye ointment bases may include oil base such as Vaseline, liquid paraffin, polyethylene, Selen 50, Plastibase, macrogol and a combination thereof; emulsion base in which oil phase and aqueous phase have been emulsified with a surface active agent or the like; and water soluble base such as hydroxypropylmethylcellulose, carboxypropylcellulose and polyethylene glycol.

[0017] According to the present invention, it is easy to prepare homogeneous and stable latanoprost ophthalmic composition containing less than 0.02% of benzalkonium by admixing a dissolving agent. The ophthalmic composition of the present invention may be prepared as a sterile unit dose type formulation for single use. Furthermore, since the ophthalmic composition of the present invention causes significantly fewer side effects such as keratoconjunctive disorders and CME than commercially available Xalatan® ophthalmic solution, the method of the present invention provides more effective treatment to a subject suffering from keratoconjunctive disorder and/or macular edema such as CME.

[0018] The concentration of latanoprost in the composition and dosing frequency may vary according to the type of the subject such as species, age, sex, body weight and general health, symptoms to be treated, desired therapeutic effects, administration route, period of treatment and the

like. For example, an ophthalmic solution containing latanoprost at a concentration of 0.00001 to 1%, preferably 0.0001 to 0.1%, more preferably 0.001 to 0.01% may be instilled 1 to 4 times, preferably 1 to 3 times, more preferably 1 to 2 times a day.

[0019] In the present invention, the composition may contain pharmaceutically active ingredients other than latanoprost as far as they are not contrary to the objects of the present invention. Examples of the pharmaceutically active ingredients may include parasympathomimetic agents such as pilocarpine and carbachol; cholinesterase inhibitors such as physostigmine salicylate, distigmine bromide and echothiophate iodide; sympathomimetic agents such as epinephrine, dipivalylepinephrine, clonidine, p-aminoclonidine and brimonidine; β -adrenergic blockers such as betaxolol, levobunolol, timolol and carteolol; prostaglandin compounds such as isopropyl unoprostone, travoprost and bimatoprost; tropicamide and the like. Among these pharmaceutically active agents, timolol is especially preferable. In the preparation that contains two or more active ingredients, the amount of each ingredient may be determined appropriately according to the therapeutic effects and safety of each ingredient.

[0020] The present invention will be described in more detail with reference to the following examples, which is not intended to limit the scope of the present invention.

EXAMPLE

[0021] Latanoprost was mixed in various additives at the amount shown in table 1 below respectively to prepare 0.005% latanoprost ophthalmic solution. 10 mL of each of the solution was agitated for seven hours and then stood still for 30 minutes. After that, the concentration of the latanoprost in the solutions was measured by HPLC and determined by internal standard method with one point calibration curve.

$$\text{Concentration of latanoprost (mg/mL)} = 0.004 \times W_s \times \frac{Q_t}{Q_s}$$

[0022] W_s : The amount of latanoprost in the standard preparation (mg)

[0023] Q_s : Peak area ratio of latanoprost in the standard preparation to the internal standard

[0024] Q_t : Peak area ratio of latanoprost in the test preparation to the internal standard

[0025] The results are shown in Table 1 below.

TABLE 1

Concentration of latanoprost in the various latanoprost ophthalmic solution								
Test		Amount of additives (%)					Conc.*3	
No.	BAC*1	P80*2	EDTA	NaH ₂ PO ₄ -H ₂ O	Na ₂ HPO ₄	NaCl	(mg/mL)	Homogeneity*4
1	—	—	—	0.46	0.47	0.41	0.04415	88.3
2	—	0.2	—	0.46	0.47	0.41	0.04998	100.0
3	0.01	—	—	0.46	0.47	0.41	0.04863	97.3

TABLE 1-continued

Concentration of latanoprost in the various latanoprost ophthalmic solution								
Test	Amount of additives (%)						Conc.* ³	
No.	BAC* ¹	P80* ²	EDTA	NaH ₂ PO ₄ —H ₂ O	Na ₂ HPO ₄	NaCl	(mg/mL)	Homogeneity* ⁴
4	0.01	0.2	—	0.46	0.47	0.41	0.04994	99.9
5	0.01	0.2	0.05	0.46	0.47	0.41	0.04993	99.9

*¹BAC: Benzalkonium chloride*²P80: polysorbate 80*³concentration of latanoprost*⁴ratio (%) of latanoprost in the solutions 30 minutes after the agitation for seven hours to initially used latanoprost

[0026] As is shown in Test Nos. 1 and 2, the homogeneity of latanoprost in the ophthalmic solution without benzalkonium chloride was improved by admixing polysorbate 80 (88.3% to 100.0%).

[0027] As is shown in Test Nos. 3-5 of Table 1, the homogeneity of latanoprost in the ophthalmic solution with 0.01% of benzalkonium chloride was improved by admixing polysorbate 80 or, polysorbate 80 and EDTA (97.3% to 99.9%).

[0028] These results suggested that the homogeneity and stability of latanoprost ophthalmic solution were improved by admixing a dissolving agent.

What is claimed is:

1. A method for treating ocular hypertension and glaucoma, which comprises administration of an ophthalmic composition comprising latanoprost as an active ingredient thereof to a subject in need of said treatment, wherein the ophthalmic composition contains substantially no benzalkonium chloride.

2. The method as described in claim 1, wherein the ophthalmic composition contains a dissolving agent.

3. The method as described in claim 2, wherein the dissolving agent is polysorbate 80 and/or EDTA.

4. The method as described in claim 1, wherein the concentration of benzalkonium chloride is less than 0.02%.

5. The method as described in claim 1, wherein the concentration of benzalkonium chloride is 0.01% or less.

6. The method as described in claim 1, wherein the ophthalmic composition is formulated as a single-unit dose preparation.

7. The method as described in claim 1, wherein the ophthalmic composition further comprises timolol.

8. The method as described in claim 1, wherein the ophthalmic composition is an ophthalmic solution.

9. A method for treating ocular hypertension and glaucoma, which comprises administration of an ophthalmic composition comprising latanoprost as an active ingredient thereof to a subject who has ocular hypertension and glaucoma and is in need of treatment or prevention of keratoconjunctive disorders or macular edema, wherein the ophthalmic composition contains substantially no benzalkonium chloride.

10. The method as described in claim 9, wherein the ophthalmic composition contains a dissolving agent.

11. The method as described in claim 10, wherein the dissolving agent is polysorbate 80 and/or EDTA.

12. The method as described in claim 9, wherein the concentration of benzalkonium chloride is less than 0.02%.

13. The method as described in claim 9, wherein the concentration of benzalkonium chloride is 0.01% or less.

14. The method as described in claim 9, wherein the ophthalmic composition is formulated as a single-unit dose preparation.

15. The method as described in claim 9, wherein the ophthalmic composition further comprises timolol.

16. The method as described in claim 9, wherein the ophthalmic composition is an ophthalmic solution.

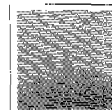
* * * * *



01



* 7 8 3 8 0 7 8 2 *



29

A82

82

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

CAMARA
DE COMERCIO DE BOGOTA

FECHA: 2009/02/16

HORA: 15:32:01

OPERACION: 01RVV0216220

PAGINA: 1

CERTIFICA:

NOMBRE: TECNOQUIMICAS S.A.

SIGLA : TQ S.A.

DOMICILIO: CALI VALLE

DIRECCION COMERCIAL : ---C 23 7 39

DIRECCION NOTIFICACION JUDICIAL: ---C 23 7 39

CIUDAD: CALI

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

CERTIFICA:

NIT : 890300466-5

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

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

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/02/16

HORA: 15:32:01

OPERACION: 01RVV0216220

PAGINA: 2

CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 19 DE DICIEMBRE 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 MAYO DE 2008 NOTARIA TERCERA DE CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 16 DE MAYO 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 OCTUBRE DE 2008 NOTARIA TERCERA DE CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 04 DE NOVIEMBRE DE 2008 BAJO EL NRO. 12416 DEL LIBRO IX ,SE APROBO LA ESCISION PARCIAL DEL PATRIMONIO SOCIAL ENTRE (ESCINDENTE) 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. 5507 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	20/06/1961	NOTARIA PRIMERA DE CALI	07/07/1961	

*** CONTINUA ***



01



* 7 8 3 8 0 7 8 3 *



30

183

75

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

CAMARA
DE COMERCIO DE BOGOTA

FECHA: 2009/02/16

HORA: 15:32:01

OPERACION: 01RVV0216220

PAGINA: 3

22616

E.P. 2794 20/06/1961 NOTARIA PRIMERA DE CALI 07/07/1961

22617

E.P. 6365 30/12/1961 NOTARIA PRIMERA DE CALI 23/01/1962

23489

E.P. 1383 21/03/1962 NOTARIA PRIMERA DE CALI 28/03/1962

23850

E.P. 3396 28/05/1963 NOTARIA PRIMERA DE CALI 11/06/1963

26016

E.P. 8853 30/12/1963 NOTARIA PRIMERA DE CALI 23/01/1964

27107

E.P. 5718 28/11/1957 NOTARIA SEGUNDA DE CALI 10/02/1964

27181

E.P. 2743 29/04/1964 NOTARIA PRIMERA DE CALI 06/05/1964

27681

E.P. 2744 29/04/1964 NOTARIA PRIMERA DE CALI 06/05/1964

27682

E.P. 7057 21/10/1964 NOTARIA PRIMERA DE CALI 22/10/1964

28591

E.P. 1693 26/04/1965 NOTARIA PRIMERA DE CALI 28/04/1965

29569

E.P. 1799 10/05/1966 NOTARIA PRIMERA DE CALI 11/05/1966

31623

E.P. 2498 18/11/1966 NOTARIA CUARTA DE CALI 25/11/1966

32757

E.P. 2792 27/12/1966 NOTARIA CUARTA DE CALI 05/01/1967

33009

E.P. 2209 25/09/1967 NOTARIA CUARTA DE CALI 04/10/1967

34591

E.P. 6933 20/12/1967 NOTARIA SEGUNDA DE CALI 28/12/1967

35082

E.P. 6363 14/11/1968 NOTARIA SEGUNDA DE CALI 26/11/1968

37141

E.P. 7711 31/12/1968 NOTARIA SEGUNDA DE CALI 04/02/1969

37615

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/02/16

HORA: 15:32:01

OPERACION: 01RVV0216220

PAGINA: 4

E.P. 5597 39341	30/09/1969	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	18/10/1969
E.P. 5211 41379	27/08/1970	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	04/09/1970
E.P. 6576 44154	07/10/1971	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	14/10/1971
E.P. 7286 44367	08/11/1971	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	10/11/1971
E.P. 8042 44716	03/12/1971	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	21/12/1971
E.P. 6209 5505 IX	05/10/1973	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	15/10/1973
E.P. 8741 7636 IX	31/12/1973	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	08/03/1974
E.P. 9270 11772 IX	31/12/1974	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	31/01/1975
E.P. 9504 12441 IX	31/12/1974	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	04/04/1975
E.P. 7566 15581 IX	05/12/1975	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	09/01/1976
E.P. 2671 41529 IX	09/05/1980	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	22/10/1980
E.P. 779 54655 IX	10/03/1982	NOTARIA DECIMA DE CALI	03/08/1982
E.P. 4324 61172 IX	10/11/1982	NOTARIA DECIMA DE CALI	30/06/1983
E.P. 1269 83730 IX	18/03/1986	NOTARIA DECIMA DE CALI	01/04/1986
E.P. 5089 87933 IX	24/09/1986	NOTARIA DECIMA DE CALI	29/09/1986
E.P. 7064 2552 IX	04/11/1987	NOTARIA DECIMA DE CALI	19/11/1987
E.P. 7065 2553 IX	04/11/1987	NOTARIA DECIMA DE CALI	19/11/1987
E.P. 5929	14/07/1989	NOTARIA DECIMA DE CALI	26/07/1989

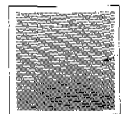
*** CONTINUA ***



01



* 7 8 3 8 0 7 8 4 *



31

184

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

CAMARA
DE COMERCIO DE BOGOTA

FECHA: 2009/02/16

HORA: 15:32:01

OPERACION: 01RVV0216220

PAGINA: 5

20225	IX				
E.P. 8569		29/09/1989	NOTARIA DECIMA DE CALI		02/10/1989
22250	IX				
E.P. 10571		04/12/1992	NOTARIA DECIMA DE CALI		15/12/1992
60929	IX				
E.P. 10249		18/12/1995	NOTARIA DECIMA DE CALI		20/12/1995
10214	IX				
E.P. 2359		22/05/1997	NOTARIA TERCERA DE CALI		27/05/1997
3813	IX				
E.P. 2624		30/06/2000	NOTARIA TERCERA DE CALI		07/07/2000
4740	IX				
E.P. 3814		15/09/2000	NOTARIA TERCERA DE CALI		18/09/2000
6381	IX				
E.P. 3588		30/07/2004	NOTARIA TERCERA DE CALI		04/08/2004
8542	IX				
E.P. 2224		24/05/2006	NOTARIA TERCERA DE CALI		30/05/2006
6565	IX				
E.P. 1675		08/05/2008	NOTARIA TERCERA DE CALI		16/05/2008
5362	IX				
E.P. 4551		23/10/2008	NOTARIA TERCERA DE CALI		04/11/2008
12416	IX				

CERTIFICA:

VIGENCIA: 01 DE ENERO DEL AÑO 2057

CERTIFICA:

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

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/02/16

HORA: 15:32:01

OPERACION: 01RVV0216220

PAGINA: 6

CONSUMO POPULAR, SERVICIOS EN GENERAL O LA EXPLOTACION DE ESTABLECIMIENTOS DE COMERCIO DEDICADOS A DICHO GIRO. C) ADQUIRIR ACCIONES, CUOTAS SOCIALES, BONOS CEDULAS, TITULOS U OTROS VALORES EN COMPANIAS DE CUALQUIER NATURALEZA O TIPO LEGAL, DEDICADAS A LA EXPLOTACION DE CUALQUIER ACTIVIDAD ECONOMICA LICITA Y ENAJENARLAS.D) LA EXPLOTACION DEL NEGOCIO DE LA PUBLICIDAD Y EL ESTABLECIMIENTO DE OFICINAS DEDICADAS A ESTE NEGOCIO O A LA CREACION DE ORGANOS DE PUBLICIDAD HABLADOS O ESCRITOS. E) GARANTIZAR LAS OBLIGACIONES PROPIAS DE LOS ACCIONISTAS O DE TERCEROS. F) LA ADQUISICION DE BIENES MUEBLES, INMUEBLES Y DE TODA CLASE DE EQUIPO Y MAQUINARIA PARA SU ARRENDAMIENTO O PARA LA COMERCIALIZACION DE ELLOS. EN DESARROLLO DEL OBJETO SOCIAL PODRA OBTENER PRIVILEGIOS INDUSTRIALES, CONCESIONES, PATENTES DE INVENCION, DE MEJORAS O PROCEDIMIENTOS, MARCAS DE FABRICA O DE COMERCIO, YA SEA EN NOMBRE PROPIO O DE TERCEROS, OTORGAR A TERCEROS, DENTRO O FUERA DEL PAIS CONCESIONES O USOS DE EXPLOTACION SOBRE ESTOS DERECHOS, EJECUTAR TODA CLASE DE CONTRATOS DE COMPRAVENTA, DISTRIBUCION DE MATERIAS PRIMAS, DE PRODUCTOS SEMIELABORADOS O ELABORADOS EN EL MERCADO INTERNO O EN EL EXTERIOR Y EN GENERAL, LA CELEBRACION DE TODO ACTO O CONTRATO SOBRE BIENES MUEBLES O INMUEBLES DE COMERCIO, INDUSTRIALES O DE OTRA INDOLE QUE SE REFIERAN DIRECTAMENTE A LAS ACTIVIDADES QUE PERSIGUE LA SOCIEDAD.

CERTIFICA:

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) TRES VICEPRESIDENTES EJECUTIVOS. E) VICEPRESIDENCIAS ADMINISTRATIVAS. LA DIRECCIÓN DE LA SOCIEDAD CORRESPONDE, EN PRIMER TERMINO A LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS Y EN SEGUNDO LUGAR, A LA JUNTA DIRECTIVA COMO DELEGADA DE AQUELLA.

LA REPRESENTACIÓN LEGAL DE LA SOCIEDAD Y LA GESTIÓN DE LOS NEGOCIOS SOCIALES, ESTARÁN A CARGO DEL PRESIDENTE EJECUTIVO Y DE LOS TRES VICEPRESIDENTES EJECUTIVOS.

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 CUALQUER REFORMA, AMPLIACIÓN MODIFICACIÓN DEL CONTRATO SOCIAL. 9) AUTORIZAR LA ADQUISICIÓN DE ACCIONES PROPIAS, CON SUJECCIÓN A LOS REQUISITOS ESTABLECIDOS

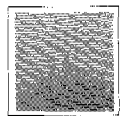
*** CONTINUA ***



01



* 7 8 3 8 0 7 8 5 *



32

A35 125

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

CAMARA
DE COMERCIO DE BOGOTA

FECHA: 2009/02/16

HORA: 15:32:01

OPERACION: 01RVV0216220

PAGINA: 7

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 SEIS (6) 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 SEIS (6) SUPLENTE NUMÉRICOS LOS CUALES, EN EL ORDEN DE DESIGNACIÓN, REEMPLAZARÁN A LOS 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. E) 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 LINEAS 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. 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 CUYA CUANTÍA SEA SUPERIOR A \$100.000.000.00 MONEDA CORRIENTE; 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 O SUPERIOR A CIEN MIL DÓLARES AMERICANOS (\$US100.000.00). 4) AUTORIZAR LOS CONTRATOS DE MUTUO QUE PUEDAN CELEBRAR LA

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/02/16

HORA: 15:32:01

OPERACION: 01RVV0216220

PAGINA: 8

SOCIEDAD LOS REPRESENTANTES LEGALES CUANDO SU CUANTÍA SEA SUPERIOR A \$100.000.000.00 MONEDA LEGAL COLOMBIANA O A US\$300.000.00. L) AUTORIZAR AL REPRESENTANTE LEGAL PARA QUE SOLICITE, LLEGADO EL CASO, QUE SE ADMITA A LA 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 LOS TRES VICEPRESIDENTES EJECUTIVOS, DESIGNADOS POR LA JUNTA DIRECTIVA PARA PERIODOS DE UN AÑO, REELEGIBLES INDEFINIDAMENTE Y REMOVIBLES LIBREMENTE POR ELLA EN CUALQUIER TIEMPO, QUIENES COMO REPRESENTANTES LEGALES PODRÁN ACTUAR CONJUNTA O SEPARADAMENTE CON IGUALDAD DE FUNCIONES Y CALIDADES. 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 INTERPONGAN; NOVAR OBLIGACIONES O CRÉDITOS; DAR O RECIBIR BIENES EN PAGO; CONSTITUIR APODERADOS

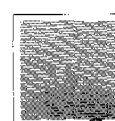
*** CONTINUA ***



01



* 7 8 3 8 0 7 8 6 *



33

1986

186

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

CAMARA
DE COMERCIO DE BOGOTA

FECHA: 2009/02/16

HORA: 15:32:01

OPERACION: 01RVV0216220

PAGINA: 9

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 PUBLICAS, PRIVADAS O CUALQUIER OTRA MODALIDAD DE CONTRATACIÓN, PRESENTAR PROPUESTAS, ACEPTAR ADJUDICACIONES Y CONTRATAR SIN LIMITACIÓN DE CUANTÍA ALGUNA ANTE LAS ENTIDADES PUBLICAS, EMPRESAS INDUSTRIALES Y COMERCIALES DEL ESTADO, SOCIEDADES DE ECONOMÍA MIXTA, BIEN SEAN ELLAS DEL ORDEN NACIONAL, DISTRITAL, DEPARTAMENTAL O MUNICIPAL.

CERTIFICA:

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

ORIGEN: JUNTA DIRECTIVA

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

FUE (RON) NOMBRADO (S):

PRESIDENTE EJECUTIVO

FRANCISCO JOSE BARBERI OSPINA

C.C.14445880

VICEPRESIDENTE EJECUTIVO

JUAN MANUEL BARBERI OSPINA

C.C.14949561

VICEPRESIDENTE EJECUTIVO

JUAN BAUTISTA DE LOS RIOS GUTIERREZ

C.C.17108621

VICEPRESIDENTE EJECUTIVO

EMILIO SARDI APARICIO

C.C.14434582

CERTIFICA:

DOCUMENTO: ACTA No. 67 DEL 28 DE MARZO DE 2008

ORIGEN: ASAMBLEA DE ACCIONISTAS

INSCRIPCION: 16 DE MAYO DE 2008 No. 5363 DEL LIBRO IX

FUE (RON) NOMBRADO (S)

JUNTA DIRECTIVA

PRINCIPALES

PRIMER RENGLON

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/02/16

HORA: 15:32:01

OPERACION: 01RVV0216220

PAGINA: 10

FRANCISCO JOSE BARBERI OSPINA

C.C.14445880

SEGUNDO RENGLON

JUAN MANUEL BARBERI OSPINA

C.C.14949561

TERCER RENGLON

EMILIO SARDI APARICIO

C.C.14434582

CUARTO RENGLON

ANTONIO JAIRO RAMIREZ ECHAVE

C.C.16741040

QUINTO RENGLON

DIEGO HUMBERTO QUIJANO REISNER

C.C.16615708

SEXTO RENGLON

ALONSO BOTERO PARDO

C.C.16830282

SUPLENTE

PRIMER RENGLON

VICTOR RICARDO ROSA GARCIA

C.C.6811102

SEGUNDO RENGLON

ERNESTO TRUJILLO PEREZ

C.C.14984104

TERCER RENGLON

ANA MARIA ALVAREZ ROBLEDO

C.C.31170896

CUARTO RENGLON

GUSTAVO ADOLFO SANCHEZ LESMES

C.C.16625960

QUINTO RENGLON

JORGE ENRIQUE ARIZA BERNAL

C.C.19494493

SEXTO RENGLON

MARTHA LUZ GONZALEZ TORRES

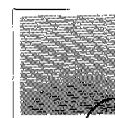
*** CONTINUA ***



01



* 7 8 3 8 0 7 8 7 *



34

487
120

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

CAMARA
DE COMERCIO DE BOGOTA

FECHA: 2009/02/16

HORA: 15:32:01

OPERACION: 01RVV0216220

PAGINA: 11

C.C.31854671

CERTIFICA:

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

ORIGEN: ASAMBLEA DE ACCIONISTAS

INSCRIPCION: 23 DE ABRIL DE 2003 No. 2845 DEL LIBRO IX

FUE(ON) NOMBRADO(S):

REVISOR FISCAL

DELOITTE & TOUCHE LTDA D & T LTDA

NIT.860005813-4

CERTIFICA:

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 26 DE AGOSTO DE 2004

ORIGEN: DELOITTE & TOUCHE LTDA D & T LTDA

INSCRIPCION: 30 DE AGOSTO DE 2004 No. 9417 DEL LIBRO IX

FUE(ON) NOMBRADO(S):

REVISOR FISCAL PRINCIPAL

LUIS FERNANDO QUICENO BENAVIDES

C.C.6106227

CERTIFICA:

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 24 DE SEPTIEMBRE DE 2008

ORIGEN: DELOITTE & TOUCHE LTDA D & T LTDA

INSCRIPCION: 26 DE SEPTIEMBRE DE 2008 No. 11100 DEL LIBRO IX

FUE(ON) NOMBRADO(S):

REVISOR FISCAL SUPLENTE

PATRICIA GASCA BARRERA

C.C.38603726

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA NRO. 5235 DEL 19 DE JULIO DE 1996 NOTARIA DECIMA DE CALI ,
INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 25 DE JULIO DE 1996 BAJO EL NRO. 144 DEL
LIBRO V MEDIANTE LA CUAL SE LE CONCEDE PODER ESPECIAL, AMPLIO Y SUFICIENTE A
CARLOS ALBERTO QUINTERO, MAYOR DE EDAD, VECINO DE ESTA CIUDAD, IDENTIFICADO
CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO.

14.440.778 DE CALI, PARA QUE EN NOMBRE Y REPRESENTACION DE LA SOCIEDAD, CUYA
PERSONERIA OSTENTA, EL REPRESENTANTE EN LOS SIGUIENTES ACTOS: A) PRESENTAR EN
LA ADMINISTRACION DE IMPUESTOS Y ADUANAS NACIONALES O DEL ORGANISMO QUE HAGA
SUS VECES Y FIRMAR EN REPRESENTACION DE LA SOCIEDAD, LAS DECLARACIONES DEL

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/02/16

HORA: 15:32:01

OPERACION: 01RVV0216220

PAGINA: 12

IMPUESTO SOBRE LA RENTA Y COMPLEMENTARIOS QUE CORRESPONDA A LA SOCIEDAD, Y TODAS LAS DEMAS DECLARACIONES QUE LA SOCIEDAD DEBA PRESENTAR ANTE DICHA ENTIDAD, TALES COMO LA DE VENTAS, RETENCION EN LA FUENTE, TIMBRE Y CUALESQUIER OTRA DECLARACION QUE POR LEY LA SOCIEDAD ESTE OBLIGADA A PRESENTAR.

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

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA NRO. 307 DEL 31 DE ENERO DE 2002 NOTARIA TERCERA DE CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 13 DE FEBRERO DE 2002 BAJO EL NRO. 298 DEL LIBRO V MEDIANTE LA CUAL SE LE CONCEDE PODER ESPECIAL, AMPLIO Y SUFICIENTE A JORGE ROBERTO OBANDO RODRIGUEZ, MAYOR DE EDAD, VECINO DE ESTA CIUDAD, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 14.960.183 DE CALI, PARA QUE EN NOMBRE Y REPRESENTACION DE LA SOCIEDAD, CUYA PERSONERIA OSTENTA: 1o.) PROMUEVA O DESISTA DE ACCIONES ANTE CORPORACIONES, ENTIDADES O FUNCIONARIOS DEL ORDEN JUDICIAL O GUBERNATIVO, YA SEA EN PROCESOS, ACTUACIONES O ACTOS SIMPLES, DILIGENCIAS O GESTIONES EN QUE TECNOQUIMICAS S.A. TENGA INTERES COMO ACTOR, DEMANDANDO O TERCERO INTERVINIENTE EN RELACION CON LOS ASUNTOS DE CARACTER LABORAL, POLICIVO, PENAL O DE FISCALIA, EN QUE LA EMPRESA SEA PARTE ACTIVA O PASIVA, CON CAPACIDAD PARA NOTIFICARSE Y CONTESTAR Y HACERSE PARTE DE ELLOS EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A. 2o.) SUSCRIBA Y DE POR TERMINADO LOS CONTRATOS DE

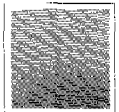
*** CONTINUA ***



01



* 7 8 3 8 0 7 8 8 *



35

108

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA
DE COMERCIO DE BOGOTA

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/02/16

HORA: 15:32:01

OPERACION: 01RVV0216220

PAGINA: 13

TRABAJO DEL PERSONAL VINCULADO A LA EMPRESA. 3o.) CONSTITUYA APODERADOS EN DESARROLLO DE ESTA REPRESENTACION LABORAL, REVOQUE Y SUSTITUYA DICHOS PODERES CUANDO LO ESTIME PROCEDENTE. 4o.) TRANSIGA, CONCILIE, DESISTA Y COMPROMETA A LA EMPRESA EN TODOS LOS TRAMITES ADMINISTRATIVOS Y PROCESOS JUDICIALES, DE CARACTER LABORAL, POLICIVO, PENAL O DE FISCALIA EN LOS QUE LA EMPRESA SEA PARTE DEMANDANTE, DEMANDADA O TERCERO INTERVINIENTE. PARAGRAFO. LA FACULTAD PARA TRANSIGIR O CONCILIAR SE LIMITA A LA SUMA DE QUINIENTOS (500) SALARIOS LEGALES MENSUALES. 5o.) 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

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/02/16

HORA: 15:32:01

OPERACION: 01RVV0216220

PAGINA: 14

LAS ACREENCIAS, CON EXPRESAS FACULTADES PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER Y RECIBIR, FACULTADES QUE SE LIMITAN HASTA POR LA SUMA DE QUINIENTOS (500) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. 80.) REVISE LOS EXPEDIENTES DE LOS PROCESOS JUDICIALES DE CARACTER EJECUTIVO EN QUE LA SOCIEDAD SEA PARTE DEMANDANTE, EN TODO EL TERRITORIO NACIONAL, PARA LA RECUPERACION DE SUS ACREENCIAS. 90.) APRUEBE Y SUSCRIBA ACUERDOS PRIVADOS DE PAGO Y CONCILIACIONES DE OBLIGACIONES A FAVOR DE TECNOQUIMICAS POR LA VENTA DE SUS PRODUCTOS HASTA POR LA SUMA DE (500) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES.

CERTIFICA:

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

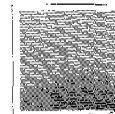
*** CONTINUA ***



01



* 7 8 3 8 0 7 8 9 *



36

139

129

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

CAMARA
DE COMERCIO DE BOGOTA

FECHA: 2009/02/16

HORA: 15:32:01

OPERACION: 01RVV0216220

PAGINA: 15

GENERAL PARA QUE ASUMA LA PERSONERIA EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A., SIEMPRE QUE LO ESTIME CONVENIENTE, DE MANERA QUE EN NINGUN CASO QUEDE SIN LA DEBIDA REPRESENTACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y OBLIGACIONES EN LOS ASUNTOS CONCERNIENTES PARA LAS MATERIAS DE QUE TRATA ESTE PODER. ANTONIO JAIRO RAMIREZ ECHAVE SE CENIRA RIGUROSAMENTE A LOS TERMINOS EXPRESADOS EN ESTE MANDATO QUE SE OTORGA POR TERMINO INDEFINIDO Y CUALQUIER MODIFICACION O SU REVOCATORIA SE HARA EXPRESAMENTE POR ESCRITURA PUBLICA.

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA NRO. 6224 DEL 15 DE DICIEMBRE DE 2004 NOTARIA TERCERA DE CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 17 DE ENERO DE 2005 BAJO EL NRO. 3 DEL LIBRO V MEDIANTE LA CUAL CONCEDE PODER ESPECIAL PERO AMPLIO Y SUFICIENTE A DIEGO PEREZ MENDOZA MAYOR DE EDAD, VECINO DE BOGOTA, IDENTIFICADO CON CEDULA DE CIUDADANIA NUMERO 16.820.530 DE CALI, COMO SU REPRESENTANTE CON PODER ESPECIAL, AMPLIO Y SUFICIENTE, PARA REALIZAR TODOS LOS TRAMITES RELACIONADOS CON EL PROCEDIMIENTO DE OTORGAMIENTO DE LICENCIA DE VENTA DE LOS PRODUCTOS AGRICOLAS DE LA SOCIEDAD, CON FACULTAD PARA FIRMAR TODO TIPO DE DOCUMENTOS, SOLICITUDES, REQUERIMIENTOS, MEMORIALES RESPUESTAS, ACLARACIONES BIEN SEA ANTE EL INSTITUTO COLOMBIANO AGROPECUARIO ICA, MINISTERIO DEL MEDIO AMBIENTE, MINISTERIO DE PROTECCION SOCIAL O ANTE LAS AUTORIDADES GUBERNAMENTALES COMPETENTES EN LO RELACIONADO CON LOS TRAMITES QUE PERMITAN LA COMERCIALIZACION DE 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 CEÑIRA 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 SEPTIEMBRE DE 2005 NOTARIA TERCERA DE

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/02/16

HORA: 15:32:01

OPERACION: 01RVV0216220

PAGINA: 16

CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 04 DE OCTUBRE 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 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. 51722517 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 ELIA, 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, RENOVACIONES, 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

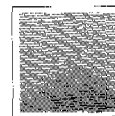
*** CONTINUA ***



01



* 7 8 3 8 0 7 9 0 *



37

190

190

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

CAMARA
DE COMERCIO DE BOGOTA

FECHA: 2009/02/16

HORA: 15:32:01

OPERACION: 01RVV0216220

PAGINA: 17

PROMUEVAN; C) AGOTAMIENTO DE LA VIA GUBERNATIVA, EJERCICIO DEL DERECHO DE PETICION ANTE CUALQUIER PERSONA O AUTORIDAD; D) SOLICITUD DE MEDIDAS CAUTELARES, PRESENTACION DE ACCIONES MEDIANTE PROCESOS CIVILES, PENALES, 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 MAYO DE 2008 DE CALI ,INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 04 DE JUNIO 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 MARÍA ÁLVAREZ 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 TECNOQUÍMICAS S.A.

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/02/16

HORA: 15:32:01

OPERACION: 01RVV0216220

PAGINA: 18

B. SUSCRIBIR CONTRATOS DE APRENDIZAJE Y PASANTIAS ASI COMO SUS MODIFICACIONES Y ADICIONES.

C. SUSCRIBIR ACUERDOS CON LOS EMPLEADOS DE LA SOCIEDAD.

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, DARIOS 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 TECNOQUIMICAS S.A. REQUIERA ADELANTAR ANTE LA

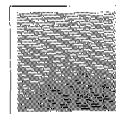
*** CONTINUA ***



01



* 7 8 3 8 0 7 9 1 *



38

191

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

CAMARA
DE COMERCIO DE BOGOTÁ

FECHA: 2009/02/16

HORA: 15:32:01

OPERACION: 01RVV0216220

PAGINA: 19

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 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 CANCELACION 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 ADELANTE 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

ADELANTE 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.

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/02/16

HORA: 15:32:01

OPERACION: 01RVV0216220

PAGINA: 20

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.

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.

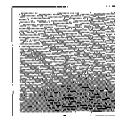
*** CONTINUA ***



01



* 7 8 3 8 0 7 9 2 *



39

192

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA
DE COMERCIO DE BOGOTA

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/02/16

HORA: 15:32:01

OPERACION: 01RVV0216220

PAGINA: 21

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 ORDEN.

3. MARÍA TERESA CAÑÓN 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 LA 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:

1. 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

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/02/16

HORA: 15:32:01

OPERACION: 01RVV0216220

PAGINA: 22

BANCO DE COMERCIO EXTERIOR DE COLOMBIA - BANCOLODEX.

II. SUSCRIBIR LOS FORMATOS Y CONTRATOS DE APERTURAS DE CUENTAS CORRIENTES, AHORROS, SERVICIOS DE BANCA VIRTUAL, LOS FORMATOS DE PROVEEDORES PARA PAGOS 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 OBRRE COMO ARRENDADOR O ARRENDATARIO, SIN LIMITACIÓN DE CUANTÍA. ESTA FUNCIÓN LA

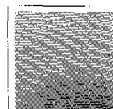
*** CONTINUA ***



01



* 7 8 3 8 0 7 9 3 *



40

103

192

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA
DE COMERCIO DE BOGOTA

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/02/16

HORA: 15:32:01

OPERACION: 01RVV0216220

PAGINA: 23

PODRÁ EJERCER DIRECTAMENTE O MEDIANTE LA DESIGNACIÓN DE APODERADOS.

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

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 JULIO DE 2008 DE CALI, INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 29 DE JULIO 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.

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/02/16

HORA: 15:32:01

OPERACION: 01RVV0216220

PAGINA: 24

- 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.

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

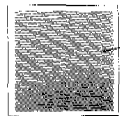
*** CONTINUA ***



01



* 7 8 3 8 0 7 9 4 *



41

AA4

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

CAMARA
DE COMERCIO DE BOGOTA

FECHA: 2009/02/16

HORA: 15:32:01

OPERACION: 01RVV0216220

PAGINA: 25

ESTABLECIMIENTO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL PRIMERO.

4.PARA SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE TRABAJO Y DARLOS POR TERMINADO DEL PERSONAL VINCULADO O QUE SE VINCULE AL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO 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:

CAPITAL AUTORIZADO: \$27,200,000,000

NUMERO DE ACCIONES: 54,400,000

VALOR NOMINAL: \$500

CAPITAL SUSCRITO: \$19,613,589,000

NUMERO DE ACCIONES: 39,227,178

VALOR NOMINAL: \$500

CAPITAL PAGADO: \$19,613,589,000

NUMERO DE ACCIONES: 39,227,178

VALOR NOMINAL: \$500

CERTIFICA:

QUE EL 27 DE MARZO DE 2001 BAJO EL NRO.1979 DEL LIBRO IX, SE INSCRIBIO EN LA CAMARA DE COMERCIO UN DOCUMENTO PRIVADO DE FECHA MARZO 21 DE 2001, EN LA CUAL

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/02/16

HORA: 15:32:01

OPERACION: 01RVV0216220

PAGINA: 26

CONSTA LA SITUACION DE CONTROL EJERCIDA POR LA SOCIEDAD TECNOQUIMICAS S.A.

MATRIZ: TECNOQUIMICAS S.A.

DOMICILIO: SANTIAGO DE CALI.

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

ACTIVIDAD: LAS ACTIVIDADES DE TECNOQUIMICAS CORRESPONDEN A LA PRODUCCION Y COMERCIALIZACION DE PRODUCTOS BIOLOGICOS, QUIMICOS, MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS FARMACEUTICOS, PANALES, PRODUCTOS VETERINARIO Y AGRICOLAS, ALIMENTOS, COSMETICOS Y DE TOCADOR Y PRODUCTOS DE ASEO PARA EL HOGAR.

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

DOMICILIO: CALI VALLE DEL CAUCA

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

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

PRESUPUESTO DE CONTROL: TECNOQUIMICAS S.A., TIENE SUSCRITAS EN LA SOCIEDAD ADHESIVOS INTERNACIONALES S.A. ADHINTER S.A., LA CANTIDAD DE DOS MILLONES CUATROCIENTOS TREINTA MIL (2.430.000) ACCIONES ORDINARIAS DE VALOR NOMINAL DE CIEN PESOS (\$100.00) SOBRE UN TOTAL DE TRES MILLONES (3.000.000) DE ACCIONES ORDINARIAS SUSCRITAS QUE REPRESENTA UNA PARTICIPACION DIRECTA DEL 81% SOBRE EL TOTAL DEL CAPITAL SUSCRITO Y PAGADO DE LA SOCIEDAD.

CERTIFICA:

QUE POR DOCUMENTO PRIVADO DEL 17 DE NOVIEMBRE DE 2005, INSCRITO EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 23 DE NOVIEMBRE DE 2005 BAJO EL NRO. 13.158 DEL LIBRO IX, EN LA CUAL CONSTA LA SITUACION DE CONTROL EJERCIDA POR TECNOQUIMICAS S.A.

CONTROLANTE: TECNOQUIMICAS S.A.

DOMICILIO: CALI

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

CONTROLADA: INDUGRAFICAS S.A.

DOMICILIO: CALI

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

ACTIVIDAD: LAS ACTIVIDADES DE INDUGRAFICAS S.A. CORRESPONDEN AL DESARROLLO DE NEGOCIOS RELACIONADOS CON LAS ARTES GRAFICAS, LA DISTRIBUCION DE LAS MISMAS YA

*** CONTINUA ***



01



* 7 8 3 8 0 7 9 5 *



92

195

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

CAMARA
DE COMERCIO DE BOGOTA

FECHA: 2009/02/16

HORA: 15:32:01

OPERACION: 01RVV0216220

PAGINA: 27

SEA DE SUS PRODUCTOS PROPIOS O POR CONTRATO, TANTO EN EL MERCADO NACIONAL COMO EN EL INTERNACIONAL.

UNIDAD DE PROPOSITO Y ADMINISTRACION. ENTRE TECNOQUIMICAS E INDUGRAFICAS S.A. EXISTE UNIDAD DE PROPOSITO Y DIRECCION YA QUE LOS PLANES Y OBJETIVOS DE ESTA ULTIMA ESTAN DETERMINADAS POR LA PRIMERA.

DE IGUAL MANERA SE CONCRETA EL CONTROL ADMINISTRATIVO SOBRE LA FILIAL A TRAVES DE LA GERENCIA Y LA JUNTA DIRECTIVA CUYOS MIEMBROS PRINCIPALES HACEN PARTE IGUALMENTE DE LA JUNTA Y ADMINISTRACION DE LA MATRIZ.

CERTIFICA:

QUE POR DOCUMENTO PRIVADO DEL 17 DE NOVIEMBRE DE 2005, INSCRITO EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 23 DE NOVIEMBRE DE 2005 BAJO EL NRO. 13.159 DEL LIBRO IX, EN LA CUAL CONSTA LA SITUACION DE CONTROL EJERCIDA POR TECNOQUIMICAS S.A. CONTROLANTE: TECNOQUIMICAS S.A.

DOMICILIO: CALI

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

CONTROLADA: TECNOFAR TQ S.A.

DOMICILIO: VILLA, RICA DEPARTAMENTO DEL CAUCA

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

ACTIVIDAD: LAS ACTIVIDADES DE TECNOFAR TQ S.A. CORRESPONDEN A LA PRODUCCION Y COMERCIALIZACION DE PRODUCTOS BIOLOGICOS, QUIMICOS, MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS FARMACEUTICOS, PRODUCTOS VETERINARIOS Y AGRICOLAS, ALIMENTOS, COSMETICOS Y DE TOCADOR, PRODUCTOS DE ASEO PARA EL HOGAR Y LA FABRICACION Y DISTRIBUCION DE ENVASES PLASTICOS PARA TODO TIPO DE USO.

UNIDAD DE PROPOSITO Y ADMINISTRACION. ENTRE TECNOQUIMICAS Y TECNOFAR, EXISTE UNIDAD DE PROPOSITO Y DIRECCION YA QUE LOS PLANES Y OBJETIVOS DE ESTA ULTIMA ESTAN DETERMINADAS POR LA PRIMERA.

DE IGUAL MANERA SE CONCRETA EL CONTROL ADMINISTRATIVO SOBRE LA FILIAL A TRAVES DE LA GERENCIA Y LA JUNTA DIRECTIVA CUYOS MIEMBROS PRINCIPALES HACEN PARTE IGUALMENTE DE LA JUNTA Y ADMINISTRACION DE LA MATRIZ.

CERTIFICA

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 17 DE SEPTIEMBRE DE 2008

INSCRIPCION: 18 DE SEPTIEMBRE DE 2008 No. 10710 DEL LIBRO IX

CONSTA LA SITUACION DE CONTROL:

SOCIEDAD CONTROLANTE

DENOMINACION: TECNOQUIMICAS S.A.

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/02/16

HORA: 15:32:01

OPERACION: 01RVV0216220

PAGINA: 28

DOMICILIO: SANTIAGO DE CALI, DEPARTAMENTO DEL VALLE DEL CAUCA

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

ACTIVIDAD: LAS ACTIVIDADES DE TECNOQUIMICAS CORRESPONDEN A LA FABRICACION, EL ENVASADO, LA IMPORTACION, LA EXPORTACION, LA VENTA Y DISTRIBUCION DE PRODUCTOS BIOLOGICOS Y QUIMICOS, MEDICAMENTOS O PRODUCTOS FARMACEUTICOS, PERFUMERIA O EFECTOS DE TOCADOR, PRODUCTOS VETERINARIOS Y PRODUCTO DE CONSUMO POPULAR DE CUALQUIER NATURALEZA.

FILIAL

DENOMINACION: COLOMBIANA DE ADHESIVOS COLDESIVOS S.A.

DOMICILIO: CALI

NACIONAL: COLOMBIANA

ACTIVIDAD: LA FABRICACION, IMPORTACION Y EXPORTACION DE PRODUCTOS ADHESIVOS, ABRASIVOS Y AISLANTES Y DE CONSUMO POPULAR.

SUBORDINACION. TECNOQUIMICAS S.A., TIENE SUSCRITAS Y PAGADAS ACCIONES EN COLOMBIANA DE ADHESIVOS COLDESIVOS S.A. EN PORCENTAJE EQUIVALENTE AL 94.99% DEL CAPITAL SUSCRITO Y PAGADO DE DICHA SOCIEDAD, LO QUE CONFIGURA SITUACION DE SUBORDINACION EN QUE LA PRIMERA ES LA MATRIZ Y LA SEGUNDA LA FILIAL-

CERTIFICA

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 14 DE OCTUBRE DE 2008

INSCRIPCIÓN: 17 DE OCTUBRE DE 2008 No.11849 DEL LIBRO IX

CONSTA LA SITUACIÓN DE CONTROL:

SOCIEDAD CONTROLANTE

DENOMINACIÓN: TECNOQUÍMICAS S.A.

DOMICILIO: SANTIAGO DE CALI, DEPARTAMENTO DEL VALLE DEL CAUCA

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

ACTIVIDAD: LAS ACTIVIDADES DE TECNOQUÍMICAS CORRESPONDEN A 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.

SOCIEDAD CONTROLADA

DENOMINACIÓN: UROTEC S.A.

DOMICILIO: CALI

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

ACTIVIDAD: LA PROMOCIÓN Y REALIZACIÓN DE ACTIVIDADES DE INVESTIGACIONES

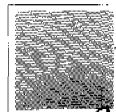
*** CONTINUA ***



01



* 7 8 3 8 0 7 9 6 *



43

106

196

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

CAMARA
DE COMERCIO DE BOGOTA

FECHA: 2009/02/16

HORA: 15:32:01

OPERACION: 01RVV0216220

PAGINA: 29

MÉDICAS FARMACÉUTICAS EN EL ÁREA DE LA UROLOGÍA Y OTRAS ESPECIALIDADES, BIEN SEA DIRECTAMENTE O A TRAVÉS DE OTRAS INSTITUCIONES CIENTÍFICAS RECONOCIDAS. LA PROMOCIÓN DE LA EDUCACIÓN MÉDICA Y DE LA PREVENCIÓN, ASÍ COMO LA FABRICACIÓN, IMPORTACIÓN Y EXPORTACIÓN DE LOS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS AFINES. SUBORDINACIÓN. TECNOQUÍMICAS S.A., TIENE SUSCRITAS Y PAGADAS ACCIONES EN UROTEC S.A. EN PORCENTAJE SUPERIOR AL NOVENTA POR CIENTO (90%) DEL CAPITAL SUSCRITO Y PAGADO DE DICHA SOCIEDAD, LO QUE CONFIGURA SITUACIÓN DE SUBORDINACIÓN EN QUE LA PRIMERA ES LA MATRIZ Y LA SEGUNDA LA FILIAL.

CERTIFICA

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 14 DE OCTUBRE DE 2008

INSCRIPCIÓN: 17 DE OCTUBRE DE 2008 No.11850 DEL LIBRO IX

CONSTA LA SITUACIÓN DE CONTROL:

SOCIEDAD CONTROLANTE

DENOMINACIÓN: TECNOQUÍMICAS S.A.

DOMICILIO: SANTIAGO DE CALI, DEPARTAMENTO DEL VALLE DEL CAUCA

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

ACTIVIDAD: LAS ACTIVIDADES DE TECNOQUÍMICAS CORRESPONDEN A 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.

SOCIEDAD CONTROLADA

DENOMINACIÓN: INVESTIGACIONES FARMOQUÍMICAS COLOMBIANAS S.A. IFC S.A.

DOMICILIO: BOGOTÁ D.C.

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

ACTIVIDAD: LA INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA, EL PROCESAMIENTO, LA PRODUCCIÓN Y EL MERCADEO DE MATERIAS PRIMAS, ARTÍCULOS Y ELEMENTOS PROPIOS DE LA QUÍMICA FARMACÉUTICA, FARMACOLOGÍA, ODONTOLOGÍA, BIOLOGÍA Y MEDIOS DE DIAGNÓSTICO TANTO EN LA MEDICINA HUMANA COMO EN LA VETERINARIA.

SUBORDINACIÓN. TECNOQUÍMICAS S.A., TIENE SUSCRITAS Y PAGADAS ACCIONES EN INVESTIGACIONES FARMOQUÍMICAS COLOMBIANAS S.A. EN PORCENTAJE SUPERIOR AL NOVENTA POR CIENTO (90%) DEL CAPITAL SUSCRITO Y PAGADO DE DICHA SOCIEDAD, LO QUE CONFIGURA SITUACIÓN DE SUBORDINACIÓN EN QUE LA PRIMERA ES LA MATRIZ Y LA SEGUNDA LA FILIAL.

CERTIFICA

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/02/16

HORA: 15:32:01

OPERACION: 01RVV0216220

PAGINA: 30

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 03 DE OCTUBRE DE 2008

INSCRIPCIÓN: 17 DE OCTUBRE DE 2008 No.11851 DEL LIBRO IX

CONSTA LA SITUACIÓN DE CONTROL:

SOCIEDAD CONTROLANTE

DENOMINACIÓN: TECNOQUÍMICAS S.A.

DOMICILIO: SANTIAGO DE CALI, DEPARTAMENTO DEL VALLE DEL CAUCA

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

ACTIVIDAD: LAS ACTIVIDADES DE TECNOQUÍMICAS CORRESPONDEN A 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.

SOCIEDAD CONTROLADA

DENOMINACIÓN: TECNOQUÍMICAS DE ECUADOR S.A.

DOMICILIO: DISTRITO METROPOLITANO DE QUITO, REPÚBLICA DEL ECUADOR

NACIONALIDAD: ECUATORIANA

ACTIVIDAD: VENTA AL POR MAYOR DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, VETERINARIOS Y AGRÍCOLAS; DE SUSTANCIAS ADHESIVAS, COSMÉTICAS Y DE HIGIENE Y DE PRODUCTOS QUÍMICOS ORGÁNICOS E INORGÁNICOS.

SUBORDINACIÓN. TECNOQUÍMICAS S.A., TIENE SUSCRITAS Y PAGADAS ACCIONES EN TECNOQUÍMICAS DEL ECUADOR S.A. EN PORCENTAJE EQUIVALENTE AL 94.55% DEL CAPITAL SUSCRITO Y PAGADO DE DICHA SOCIEDAD, LO QUE CONFIGURA SITUACIÓN DE SUBORDINACIÓN EN QUE LA PRIMERA ES LA MATRIZ Y LA SEGUNDA LA FILIAL.

CERTIFICA:

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.7050-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: TECNOQUIMICAS

UBICADO EN: ---C 23 7 39 DE CALI

RENOVO : POR EL AÑO 2008

CERTIFICA:

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.311234-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: TECNOQUIMICAS

UBICADO EN: -K 7 22 122 DE CALI

FECHA MATRICULA : 22 DE ABRIL DE 1992

RENOVO : POR EL AÑO 2008

CERTIFICA:

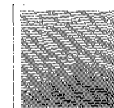
*** CONTINUA ***



01



* 7 8 3 8 0 7 9 7 *



44

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

CAMARA
DE COMERCIO DE BOGOTA

FECHA: 2009/02/16

HORA: 15:32:01

OPERACION: 01RVV0216220

PAGINA: 31

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO
EL NRO.311235-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: TECNOQUIMICAS
UBICADO EN: -C 23 4 66 DE CALI
FECHA MATRICULA : 22 DE ABRIL DE 1992
RENOVO : POR EL AÑO 2008

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 2008

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 2008

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 DICIEMBRE DE 2008

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 DICIEMBRE DE 2008

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 DICIEMBRE DE 2008

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: 2009/02/16

HORA: 15:32:01

OPERACION: 01RVV0216220

PAGINA: 32

UBICADO EN: CL. 23 NRO. 7 34 DE CALI

FECHA MATRICULA : 19 DE DICIEMBRE DE 2008

CERTIFICA:

QUE LA SOCIEDAD EFECTUO LA RENOVACION DE SU MATRICULA MERCANTIL EL 29 DE MARZO DE 2008 .

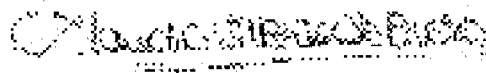
CERTIFICA:

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 16 DIAS DEL MES DE FEBRERO DEL AÑO 2009 HORA: 03:32:19

A. B. C. D. E. F. G. H. I. J. K. L. M. N. O. P. Q. R. S. T. U. V. W. X. Y. Z.



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 --

49
498

(2.001), ante mi, JORGE ENRIQUE CAICEDO ZAMORANO, Notario
T E R C E R O (3o.) del Círculo de Cali, - - - - -

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

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

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

administrativos relacionados con estos derechos u otros de
diferente naturaleza, acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan; y c) para

DA FE que esta reproducción fotostática corresponde con OTRAS ESTE PAPEL NO TIENE COSTO ALGUNO PARA EL USUARIO

AUTENTICADA que tuve a la vista
16 FEB. 2009 Bogotá, D.C.

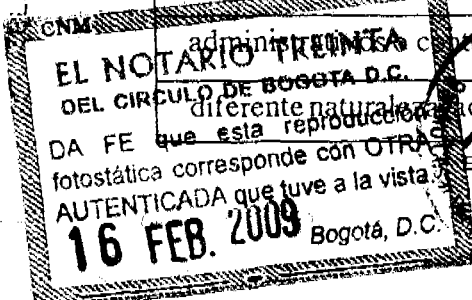
Notario

Notario

Como Notario Verificamos de este Círculo
hago constar que esta fotocopia es
con su fotocopia auténtica que se fecho
113 AGO 2007
WILLY VALEK MORA
NOTARIO VERIFICADOR
Bogotá D.C. - Colombia

4539
OCT 23

LUZ MERY CORREA
LABORACION DE ESCRITURAS
Notaria 3 de Cali



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

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

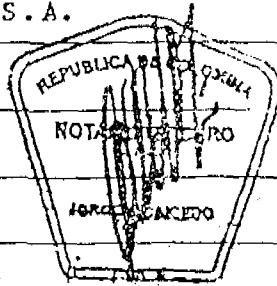
Se agregan comprobantes. Derechos \$30.000.00 Decreto 1681 de Septiembre 16 de 1996. Reformado mediante Resolución No.5839 de Diciembre 27 del año 2.000 y Decreto 1326 de Julio 06 del año 2.001. Se corrió en la hoja número AA 3286877. ENMENDADO "OCTUBRE" VALE.

Juan m. Barber

JUAN MANUEL BARBERI OSPINA

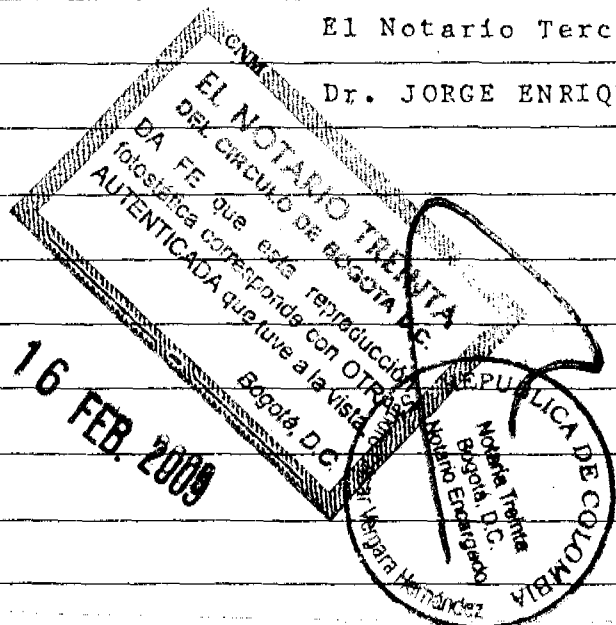
En rep. de TECNOQUIMICAS S.A.

Como Notario Veintitres de este Circulo
hago constar que esta fotocopia coincide
con su fotocopia autentica que he tenido
a la vista.
113 AGO 2007
WILLY VALE KMORA
NOTARIO VEINTITRES
Bogotá D.C., Colombia



El Notario Tercero de Cali

Dr. JORGE ENRIQUE CAICEDO ZAMORANO





D1
199

12

EUROPEAN PATENT APPLICATION

21 Application number: 90314360.0

51 Int. Cl.⁵: A61K 31/557

22 Date of filing: 28.12.90

30 Priority: 28.12.89 US 458137

43 Date of publication of application:
03.07.91 Bulletin 91/27

84 Designated Contracting States:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

71 Applicant: ALLERGAN, INC.
2525 Dupont Drive, P.O. Box 19534
Irvine, California 92713-9534 (US)

72 Inventor: Wheeler, Larry A.
18 Valley View
Irvine, California 92715 (US)

74 Representative: Hutchins, Michael Richard et
al
Graham Watt & Co. London Road Riverhead
Sevenoaks, Kent TN13 2BN (GB)

64 The use of inclusion complexes of prostaglandins with cyclodextrins in the treatment of ocular hypertension.

57 This invention relates to the use of an inclusion complex formed from a cyclodextrin and a prostaglandin compound, which compound is capable of reducing intraocular pressure, for the manufacture of an ophthalmic medicament for the treatment of ocular hypertension.

EP 0 435 682 A2

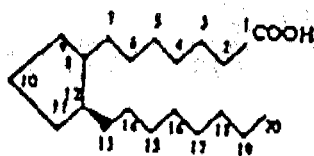
THE USE OF INCLUSION COMPLEXES OF PROSTAGLANDINS WITH CYCLODEXTRINS IN THE TREATMENT OF OCULAR HYPERTENSION

Field of the Invention

The present invention relates to the use of inclusion complexes of prostaglandins with cyclodextrins in the treatment of ocular hypertension. More particularly, this invention relates to a method of treating ocular hypertension by using inclusion complexes of prostaglandins capable of decreasing intraocular pressure with cyclodextrins. The present invention further relates to the use of such prostaglandin-cyclodextrin inclusion complexes in the preparation of pharmaceutical compositions useful in the treatment of ocular hypertension.

Background of the Invention

"Prostaglandin" (with usual abbreviation "PG") is a general term used to designate a group of compounds which can be described as derivatives of prostanoic acid. The structural formula of prostanoic acid is as follows:



Various types of prostaglandins are known (including the types E, F, A, B, C, D), depending on the structure of and the substituents carried on the alicyclic ring of the prostanoic acid carbon skeleton. Further classification is based on the number of unsaturated bonds in the side chain indicated by numerical subscripts after the generic type of prostaglandin [e.g. prostaglandin E₁ (PGE₁), prostaglandin E₂ (PGE₂)], and on the configuration of the substituents on the alicyclic ring indicated by α or β [e.g. prostaglandin F_{2 α} (PGF_{2 α})].

Prostaglandins were earlier regarded as potent ocular hypertensives, however, evidence accumulated in the last decade shows that some prostaglandins are highly effective ocular hypotensive agents, and are ideally suited for the long-term medical management of glaucoma (see, for example, Bito, L. Z. Biological Protection With Prostaglandins Cohen, M. M., ed., Boca Raton, Fla, CRC Press Inc., 1985, pp. 231-252; and Bito, L. Z., Applied Pharmacology in the Medical Treatment of Glaucomas Drance, S. M. and Neufeld, A. H. eds., New York, Grune & Stratton, 1984, pp. 477-505). Such prostaglandins include PGF_{2 α} , PGF_{1 α} , PGE₂, and certain lipid-soluble esters, such as 1-isopropyl ester of such compounds. The isopropyl ester of PGF_{2 α} has been shown to have significantly greater hypotensive potency than the parent compound, presumably as a result of its more effective transfer through the cornea. This compound has recently been described as "the most potent ocular hypotensive agent ever reported" [(see, for example, Bito, L. Z., Arch. Ophthalmol. 105, 1036 (1987), and Siebold et al., Prodrugs 5, 3 (1989)]. According to co-pending European Patent Application No. 90 30 8268.3 [corresponding to USSN Ser. No. 386,835 (filed July 27, 1989)], the disclosure of which is hereby expressly incorporated by reference, certain 11-acyl-prostaglandins, such as 11-pivaloyl, 11-acetyl, 11-isobutyryl, 11-valeryl, and 11-isovaleryl PGF_{2 α} , are also potent hypotensives and are, therefore, useful in the management of glaucoma. Similarly, 11,15-9,16- and 9,11-diester of prostaglandins, for example 11,15-dipivaloyl PGF_{2 α} are known to have ocular hypotensive activity. See the co-pending European patent applications numbers 90 30 8269.1, 90 30 8289.9 and 90 30 8270.9 [corresponding to USSN Nos. 385,645, 386,312 and 385,834 (all filed July 27, 1989)], the disclosures of which are hereby expressly incorporated by reference. Although the precise mechanism is not yet known, recent experimental results indicate that the prostaglandin-induced reduction in intraocular pressure results from increased oculoscleral outflow [Nilsson et al., Invest. ophthalmol. Vis. Sci. 28 (suppl), 284 (1987)].

Whereas prostaglandins appear to be devoid of significant intraocular side effects, ocular surface (conjunctival) hyperemia and foreign-body sensation have been consistently associated with the topical ocular use of such compounds, in particular PGF_{2 α} and its prodrugs, e.g. its 1-isopropyl ester, in humans. The clinical potentials of prostaglandins in the management of conditions associated with increased ocular pressure, e.g. glaucoma are greatly limited by these side effects.

Summary of the Invention

204
201

The present invention is based on the surprising discovery that if the prostaglandin compounds are applied to the eye as inclusion complexes with cyclodextrins (also referred to as "cyclodextrin clathrates"), their ability to decrease intraocular pressure is substantially increased, whereas the main side-effect, causing ocular surface hyperemia is greatly reduced. Although the underlying mechanism is not entirely understood yet, this favorable effect that greatly facilitates the clinical use of prostaglandins in the management of glaucoma, is probably due to the preferential delivery of the complexed prostaglandins to the cornea, versus the conjunctiva which contains the vascular receptors responsible for hyperemia.

In one aspect, the present invention relates to a method for treating ocular hypertension, by applying to the eye an ophthalmic formulation containing a therapeutically effective amount of at least one prostaglandin compound capable of reducing intraocular pressure, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the form of its inclusion complex with one or more cyclodextrins.

In another aspect, the present invention relates to the use of inclusion complexes of prostaglandin compounds or pharmaceutically acceptable salts thereof with cyclodextrins in the preparation of pharmaceutical formulations for treating ocular hypertension, which comprises admixing a therapeutically effective amount of inclusion complex of at least one prostaglandin compound capable of reducing intraocular pressure, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, with one or more cyclodextrins, with an ophthalmically acceptable excipient.

Cyclodextrins are cyclic molecules consisting of six, seven or eight D-glucopyranose units forming α -1,4-glucoside units. α , β and gamma-cyclodextrins are composed of six, seven, and eight D-glucopyranose units, respectively. Cyclodextrins are of hydrophilic character on the outside, and are, therefore, water-soluble, and have a hydrophobic "pocket" (cavity) inside. Consequently, molecules which are less polar than water and are of appropriate shape and size to penetrate the cavity of the cyclodextrin molecule, generally complex with cyclodextrins, resulting inclusion complexes (cyclodextrin clathrates). Various cyclodextrin derivatives with improved properties, such as dimethylcyclodextrin, water-soluble polymers of cyclodextrins, products of the condensation of cyclodextrins with propylene oxide (2-hydroxypropylcyclodextrins), are also known in the art.

Cyclodextrins are widely used in the food industry, for example as food flavour stabilizers, and in the pharmaceutical industry, primarily for solubilization and stabilization of lipophilic drugs. Inclusion complexes of prostaglandins or their analogues with cyclodextrins are, for example, disclosed in the U. S. Patents Nos. 3,816,393; 4,054,736; 4,140,712 4,232,009; and 4,623,641. There is nothing in the art that would suggest that inclusion complexes of prostaglandins with cyclodextrins would have a substantially increased intraocular pressure-reducing activity. Similarly, nothing in the art suggests that prostaglandins and cyclodextrins interact in such a way that the accessibility of prostaglandins to conjunctival vascular receptors that cause hyperemia, is masked, whereas their ability to decrease intraocular pressure is substantially enhanced. In view of the fact that both the cornea and conjunctiva are hydrophobic cell membranes, the preferential delivery of the cyclodextrin-prostaglandin inclusion complexes to the cornea is entirely unexpected.

Detailed Description of the Invention

1. Definitions

The term "prostaglandin" and grammatical variants thereof, as used herein, refer to a group of naturally occurring or synthetic compounds which contain the carbon skeleton of prostanoic acid, their derivatives and analogues having a carbon skeleton similar to that of prostanoic acid, and derivatives of such analogues. The term includes "prodrugs" of prostaglandins, that are metabolized to provide pharmaceutically active prostaglandin compounds. The prostaglandins used according to the present invention have a functional definition, and are defined as prostaglandin compounds "capable of reducing intraocular pressure". The use of any such compound, known in the art or discovered hereinafter, in accordance with the appended claims, is within the scope of the present invention.

The term "cyclodextrin" as used herein, refers to α , β and gamma-cyclodextrins, and their derivatives, including but not limited to their substituted derivatives, water-soluble polymers of cyclodextrins, products of the condensation of cyclodextrins with propylene oxide (2-hydroxypropylcyclodextrins).

The term "inclusion complex" of prostaglandins with cyclodextrins is used to refer to complexes comprising cyclodextrin "host" molecules and prostaglandin "guests" included in the cavity of the cyclodextrin molecules. The mutual affinity between the guest and host is reflected by the dissociation constants of such complexes, which is the concentration at which the complex is about half dissociated. The dissociation constant is a function of the specific cyclodextrin type and of the included cyclodextrin molecule.

The term "therapeutically effective amount" is used to indicate an amount of cyclodextrin that is capable of reducing intraocular pressure when applied to the eye in the form of its cyclodextrin complex.

2. Description of Preferred Embodiments

For the purpose of the present invention, cyclodextrin compounds capable of reducing intraocular pressure are complexed with cyclodextrin compounds, and the obtained inclusion complexes are applied to the eye in therapeutically effective amounts. It has been experimentally found that the prostaglandin compounds, when applied to the eye in the form of inclusion complexes with cyclodextrins, substantially increase their intraocular pressure-reducing activity, and at the same time, cause significantly lower and shorter-lasting ocular surface hyperemia than when applied in uncomplexed form.

Preferably, prostaglandin compounds that are known to have strong ocular hypotensive activity are used in accordance with the present invention. Particularly preferred are prostaglandins compounds of the D, E and F types, such as PGE₂, PGF_{2α} and their derivatives, preferably 11-monoesters, and 11,15-9,15-, and 9,11-diester, such as 11,15-dipivaloyl esters of PGF_{2α}. Also preferred are lipid-soluble carbon 1-esters of prostaglandins, in particular, PGF_{2α}-1-isopropyl ester. Such prostaglandin compounds are known in the art, and are commercially available or can be prepared from commercially available compounds in a conventional manner.

For the inclusion of prostaglandin compounds, α-, β- and gamma-cyclodextrins and mixtures thereof may be equally used. Preferred are derivatives of the parent cyclodextrins, exhibiting improved solubility, including 2-hydroxypropylcyclodextrins. These compounds are, for example, described in the U. S. Patent No 3,459,731. Presently, only 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin is commercially available, however, the corresponding α- and gamma-homolog are also well known [see e.g. Pitha, J., Neurotransmissions V(1), 1-4 (1989)].

The inclusion complexes of prostaglandins with cyclodextrins may be prepared by methods known in the art. Usually, in preparing the inclusion complexes, cyclodextrin is dissolved in water, in an aqueous buffer solution, and/or in a water-miscible organic solvent, simply by stirring briefly at ambient or slightly elevated temperature. For example, 2-hydroxypropylcyclodextrins of suitable average degree of substitution (about 4 to 8 hydroxypropyl groups per cyclodextrin molecule) are readily soluble in aqueous media, in 95% ethanol or dimethyl sulfoxide.

The obtained clear solution may then be affixed with a solution of the desired prostaglandin compound in a water-miscible organic solvent. The ratios of the two solutions may vary according to the solubilities of the starting materials and of the products. The inclusion complexes are usually formed upon heating the mixture till the formation of a clear solution. Preferably, the temperature is not allowed to exceed about 70°C, during the preparation of cyclodextrin inclusion complexes.

Alternatively, the prostaglandin compound to be complexed may be pulverized and added, in excess, to the clear solution of the cyclodextrin compound, and the obtained suspension is stirred at ambient temperature. The dissolution of a drug, e.g. a prostaglandin compound, is usually linearly proportional to the concentration of the employed cyclodextrin solution. Generally, about 0.05 to 50%, preferably about 1% to 50%, more preferably about 5% to 50% cyclodextrin concentrations are recommended. Hydrophobic interactions drive the prostaglandin molecule into the cavity of the cyclodextrin, forming the guest-host inclusion complex. The equilibrium dissolution may take from several minutes to several hours to establish. Thereafter, the remaining, uncomplexed prostaglandin compound may be removed, for example by centrifugation or ultrafiltration, which clarifies and sterilizes the solution.

The obtained solutions of the prostaglandin-cyclodextrin complexes may be directly suitable for medical purposes, or the complexed drug can be precipitated from the solutions by conventional techniques, for example by cooling, or by concentration under reduced pressure. The complexed prostaglandins can also be freeze dried, and the obtained powder may be manufactured into solid pharmaceutical preparations, e.g. tablets. The solid pharmaceutical preparations usually have much higher stability than the uncomplexed drugs, and fully dissolve in water within minutes.

Cyclodextrins have been excessively tested for safety in various animal models and clinical trials, and have been found to be without any significant side-effects. 20% (w/w) solutions of 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin caused no irritation on rabbit eyes [Pitha, J., Supra].

Pharmaceutical compositions may be prepared by combining a therapeutically efficient amount of an inclusion complex of at least one prostaglandin compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, with at least one cyclodextrin, as an active ingredient, with conventional pharmaceutical excipient. For ophthalmic application, preferably solutions are prepared using a physiological saline solution as a major vehicle. The pH of such ophthalmic solutions should preferably be maintained between 6.5 and 7.2 with an appropriate buffer system. The formulations may also contain conventional, pharmaceutically acceptable preservatives and stabilizers.

Preferred preservatives that may be used in the pharmaceutical compositions used according to the present invention include, but are not limited to, benzalkonium chloride, chlorobutanol, thimerosal, phenylmercuric acetate and phenylmercuric nitrate.

203

Likewise, various preferred vehicles may be used in the ophthalmic preparations used in the methods of the present invention. These vehicles include, but are not limited to, polyvinyl alcohol, povidone, hydroxypropyl methyl cellulose, poloxamers, carboxymethyl cellulose, hydroxyethyl cellulose and purified water.

Tonicity adjustors may be added as needed or convenient. They include, but are not limited to, salts, particularly sodium chloride, potassium chloride, mannitol and glycerin, or any other suitable ophthalmically acceptable tonicity adjustor.

Various buffers and means for adjusting pH may be used so long as the resulting preparation is ophthalmically acceptable. Accordingly, buffers include acetate buffers, citrate buffers, phosphate buffers and borate buffers. Acids or bases may be used to adjust the pH of these formulations as needed.

In a similar vein, an ophthalmically acceptable antioxidant for use in the present invention includes, but is not limited to, sodium metabisulfite, sodium thiosulfate, acetylcysteine, butylated hydroxyanisole and butylated hydroxytoluene.

Other excipient components which may be included in the ophthalmic preparations are chelating agents. The preferred chelating agent is edentate disodium, although other chelating agents may also be used in place or in conjunction with it.

The ingredients are usually used in the following amounts :

<u>Ingredient</u>	<u>Amount (% w/v)</u>
Prostaglandin (as inclusion complex)	0.1-5
Preservative	0-0.10
Vehicle	0-40
Tonicity Adjustor	1-10
Buffer	0.01-10
pH Adjustor	q.s. pH 4.5-7.5
Antioxidant	as needed
Purified Water	as needed to make 100%

The therapeutically effective concentrations of the complexed prostaglandin compounds in their topically applicable solutions usually are in the range of about 0.001% to about 5%, preferably between about 0.01% to about 5%, more preferably between about 0.1% to about 1%. The actual dose depends on the specific prostaglandin compound and cyclodextrin, and on the condition to be treated ; and the selection of the appropriate dose is well within the knowledge of the skilled physician.

The invention is further illustrated by the following non-limiting Example.

3. Example

Prostaglandin F_{2α} TRIS salt was dissolved in either distilled water or in a 5% aqueous hydroxypropyl-β-cyclodextrin solution, to provide 0.1% (w/v) solutions. Two groups of experimental New Zealand Albino rabbits, containing 6 and 8 rabbits, respectively, were treated by administering 25μl of each solution to the surface of one eye. The contralateral eye received vehicle as a control. Intraocular pressure (IOP) was measured by applanation pneumatonometry model (Model 30RT, manufactured by Digilab) at the time of administration, and at intervals of 1, 2, 3, 4, and 6 hours thereafter. The data obtained are set forth in Table I.

The data clearly show that complexation with β-cyclodextrin has substantially increased the intraocular pressure-lowering effect of PGF_{2α}. At the same time, the percentage of experimental animals that exhibited ocular surface hyperemia three hours and later following administration, was significantly lower when the prostaglandin compound was administered as an inclusion complex with β-cyclodextrin.

The foregoing description details specific methods that can be employed to practice the present invention and represents the best mode contemplated. However detailed the foregoing may appear in text, it should not be construed as limiting the overall scope hereof ; rather, the ambit of the present invention is to be governed only by the lawful construction of the appended claims.

In addition to the foregoing embodiments, it will be understood that the invention also comprehends a method for manufacturing an ophthalmic medicament, which method comprises bringing an inclusion complex

204

EP 0 435 682 A2

of a cyclodextrin and an appropriate prostaglandin into association with an ophthalmically acceptable carrier and, where necessary, adjusting the pH to a value within the range 4.5-7.5 and/or adding an ophthalmically acceptable preservative and optionally other ingredients as defined herein ; and filling the resultant composition into an appropriate container, for example a dispensing container (e.g. for dispensing eye drops or an ointment).

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

5 10 15 20 25 30 35 40 45 50

TABLE I

INTRAOCULAR PRESSURE (mmHg) CHANGES AT PREDETERMINED
TIMES (HR) AFTER PROSTAGLANDIN ADMINISTRATION

PROSTAGLANDIN

CHANGES IN INTRAOCULAR PRESSURE (mmHg)
AT PREDETERMINED TIMES (HR)

		0.5	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0
Prostaglandin F _{2α} (in 5% hydroxypropyl-β-cyclodextrin)	0.1%	-	-0.6	-11.2**	-8.1**	-8.0**	-5.7**
Prostaglandin F _{2α} (in aqueous)	0.1%	-	-6.3*	-3.0	-3.0	-1.5	0
<u>PERCENT ANIMALS EXHIBITING OCULAR SURFACE HYPEREMIA % HYPEREMIA AT PREDETERMINED TIMES (HR)</u>							
		0.5	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0
Prostaglandin F _{2α} in 5% hydroxypropyl-β-cyclodextrin	0.1%	-	100	100	66	66	33
Prostaglandin F _{2α} (in aqueous)	0.1%	-	100	100	87	100	75

* p < 0.05, ** p < 0.01 according to Students paired t test

EP 0 435 682 A2

205

206²⁰⁶

Claims

- 5 1. The use of an inclusion complex formed from a cyclodextrin and a prostaglandin compound, which compound is capable of reducing intraocular pressure, for the manufacture of an ophthalmic medicament for the treatment of ocular hypertension.
- 10 2. The use according to claim 1, wherein said prostaglandin compound is selected from the group consisting of prostaglandins of the D, E, and F types (such as PGE₂, PGE_{2α}, and their derivatives) and pharmaceutically acceptable salts thereof.
- 15 3. The use according to claim 2, wherein said derivative is selected from the group consisting of 11-monoesters, 11,15-9,15-, and 9,11-diester, and lipid-soluble carbon 1-esters of PGF_{2α}, said derivative for example being PGF_{2α} 11,15-dipivaloyl ester.
- 20 4. The use according to any one of the preceding claims, wherein said inclusion complex is formed with a cyclodextrin selected from the group consisting of α-, β- and gamma-cyclodextrin.
- 25 5. The use according to any one of claims 1 to 3, wherein said cyclodextrin is a 2-hydroxypropyl cyclodextrin, such as 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin.
6. The use according to any one of the preceding claims, wherein said ophthalmic formulation is an aqueous solution containing from about 0.001% to about 5% (w/w) (for example about 0.1% to about 1%) of said cyclodextrin compound or pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 30 7. A pharmaceutical composition adapted for topical ophthalmic administration to the exclusion of administration orally or by injection, said composition comprising an inclusion complex of a cyclodextrin and a prostaglandin compound as defined in any one of the preceding claims and an ophthalmically acceptable carrier.
- 35 8. An ophthalmic medicament comprising a dispensing container (e.g. for dispensing eyedrops or an ointment) adapted for dispensing an ophthalmic composition to the eye and, contained therein, an ophthalmic composition containing an inclusion complex of a cyclodextrin and a prostaglandin compound as defined in any one of claims 1 to 6, and an ophthalmically acceptable carrier.
- 40 9. An aqueous ophthalmic solution, suitable for use in the treatment of ocular hypertension, which solution has a pH in the range 4.5-7.5 and comprises from 0.1 to 5% (w/v) of an inclusion complex of a cyclodextrin and a prostaglandin compound as defined in any one of claims 1 to 6; an ophthalmically acceptable preservative in an amount of up to 0.1% (w/v), 0-40% (w/v) of an ophthalmically acceptable vehicle; 1-10% (w/v) of a toxicity adjuster; 0.01-10% (w/v) of a buffering agent; and sufficient purified water to make 100% (w/v).
- 45 10. A composition, medicament or solution as defined in any one of claims 7 to 9 wherein the prostaglandin is prostaglandin F_{2α} and the cyclodextrin is hydroxypropyl-β-cyclodextrin.

Research paper

Considerations in the use of hydroxypropyl- β -cyclodextrin in the formulation of aqueous ophthalmic solutions of hydrocortisone

Andrew R. Bary*, Ian G. Tucker, Nigel M. Davies

Formulation and Drug Delivery Group, School of Pharmacy, University of Otago, Dunedin, New Zealand

Received 23 February 2000; accepted in revised form 5 May 2000

Abstract

The in vivo ocular bioavailability of hydrocortisone (HC) in the NZW rabbit was determined following topical administration of solutions containing HC (1%) with hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP- β -CD) alone, or containing the mucoadhesive, viscosity enhancing polymers sodium hyaluronate (0.2 and 0.5% w/v) or Carbopol 934P (0.1% w/v). A 1% HC suspension was used as control. Formulation of HC as a solution with HP- β -CD in the absence of polymer increased the bioavailability of HC in the aqueous humour by approximately 55% and cornea by 75% when compared to suspension. Inclusion of either polymer did not result in any further increase in ocular bioavailability over that noted for the polymer-free solution. The in vitro corneal permeability of HC was also evaluated. A linear relationship ($r^2 = 0.999$) was noted between corneal permeability and the concentration of free (uncomplexed) HC in solution. Permeability was greatest when formulated either as a suspension, or as an HP- β -CD solution in which the concentration of free (uncomplexed) HC is equivalent to that of a saturated solution. Thus, when using cyclodextrins in the reformulation of ophthalmic suspensions as solutions, consideration must be given to the concentration of cyclodextrin used and to the benefits of including viscosity enhancing polymers. © 2000 Elsevier Science B.V. All rights reserved.

Keywords: Hydrocortisone; Hydroxypropyl- β -cyclodextrin; Complexation; Polymers; Ocular bioavailability; Corneal permeability

1. Introduction

Topically administered corticosteroids are used to treat various ocular inflammatory disorders. Owing to their poor aqueous solubility, they are formulated either as ophthalmic suspensions of the lipophilic parent compound or as aqueous solutions of a water-soluble derivative such as the sodium phosphate salt. Steroids formulated as suspensions or solutions have low corneal permeability due, in part, to either low aqueous solubility of the steroid in the case of suspension or poor partitioning of the hydrophilic steroid derivative into the lipophilic epithelium in the case of the water-soluble salt [1,2]. Consequently, the ocular bioavailability of topically administered steroids has been estimated at less than 0.5% [3–5]. Formulation of steroids as ophthalmic solutions, however, offers a number of advantages over suspensions. Solutions are physically stable, free from potentially irritating particles, can be readily sterilized

and, being homogeneous molecular dispersions, do not suffer from variability in the administered dose [6].

To exploit the advantages of solution formulation and retain the partitioning characteristics of the lipophilic parent steroid, cyclodextrins (CDs) have received attention as potential solubilizing agents for topical ophthalmic delivery [7–10]. CDs are capable of forming water-soluble inclusion complexes with many poorly water-soluble compounds such as steroids by taking up the molecule in part or in its entirety into its relatively hydrophobic cavity [11]. No covalent bonds are formed between the drug guest and CD host and the complex is in rapid equilibrium with free drug in solution [12]. The size and hydrophilicity of CDs hinder their absorption across biological membranes [13,14]. Consequently, they can potentially serve as a drug reservoir, replenishing the free drug concentration at a membrane surface by rapid dissociation as equilibrium is disturbed following drug absorption. The driving concentration for drug absorption can thus be maintained, provided the formulation is retained at the membrane surface.

Literature reports concerning the effect of reformulating ophthalmic suspensions as solutions using CDs are, however, conflicting. Papers have reported both an increase in ocular bioavailability [7,15] and a decrease [10,16–18]

* Corresponding author. School of Pharmacy, University of Otago, Adam Building, Frederick Street, P.O. Box 913, Dunedin, New Zealand. Tel.: +64-3-479-7240; fax: +64-3-479-7034.

E-mail address: andrew.bary@stonebow.otago.ac.nz (A.R. Bary).

208
157

when compared to suspension having the same total drug concentration. The reason for these conflicting reports is presently unclear. Previously we have reported that a 1% solution of hydrocortisone (HC), equivalent to that used clinically, can be prepared at 30°C by the addition of a minimum of 69.7 mM hydroxypropyl- β -CD (HP- β -CD), based on an association constant (K_a) of 0.636 mM⁻¹ [10]. When only the minimum amount of CD is added, the concentration of free HC in solution ($[HC_f]$) is equivalent to that of a saturated solution ($[S_0]$), being 0.972 mM (or 0.035% w/v). The aim of the present study was to assess the ocular bioavailability of this HC/HP- β -CD solution compared to a suspension and to further understand some of the factors which influence the ocular bioavailability of steroid-CD systems including the effect of incorporating viscosity enhancing polymers in the HC/HP- β -CD solution formulations.

2. Materials and methods

2.1. Materials

Hydrocortisone was purchased from Sigma (MO) and 1,2,6,7-tritiated hydrocortisone (1 mCi/ml), tissue solubilizer (NCS-II) and aqueous and non-aqueous scintillation fluids (BCS and BCS-NA, respectively) were purchased from Amersham (Buckinghamshire, UK). HP- β -CD (average molar substitution 1 and MW 1541) was a gift from Cerestar Inc. (IN) and Carbopol 934P was from BF Goodrich (OH). Sodium hyaluronate was purchased from Acros Organics (NJ). All other materials were of at least reagent grade. Distilled, deionized water was used in the preparation of all aqueous solutions (Milli-Q[®] reagent water system, Millipore, MA). Corneas used in the *in vitro* permeability study were obtained from Large White/Duroc pigs 16–18 weeks of age and weighing approximately 50 kg. NZW rabbits of either sex, weighing between 3.5 and 5.0 kg, were used for the *in vivo* ocular bioavailability study.

2.2. Method

2.2.1. Effect of sodium hyaluronate and Carbopol 934P on HC/HP- β -CD complexation

The effect of sodium hyaluronate (SH) and Carbopol 934P (CP) on the complexation of HC with HP- β -CD was examined by phase-solubility analysis as described previously [10]. Briefly, excess HC (80 mg) was added to 5.0 ml of isotonic phosphate buffered saline (pH 7.4) (PBS) alone or containing 0.2 or 0.5% w/v SH, or 0.1% w/v CP and increasing quantities of HP- β -CD (0–100 mM). The resulting systems were ultrasonicated in a bath for 5 min and then mixed by rotating end-over-end (approximately 50 rev./min) at 30°C for 24 h. Following equilibration, the systems were filtered through 0.45 μ m cellulose acetate filters (Millipore). The supernatants were immediately diluted with water and total HC analyzed by stability indicating

HPLC assay. The HPLC system consisted of a 5 μ m, 250 $\times$ 4.6 mm CN Econosphere column (Alltech Associates, IL, USA) and mobile phase of 40% v/v acetonitrile in water run at a flow rate of 1 ml min⁻¹. A sample of 50 μ l was injected and the effluent was monitored at 254 nm. The retention time of HC under these conditions was 4.0 min, which was completely resolved from its degradation products. The intra-day and inter-day coefficients of variation for the assay were less than 1% in all cases and were not affected by the presence of HP- β -CD. The association constant (K_a) for the complex formed was estimated from the slope of the linear, ascending portion of the phase-solubility curve and the determined aqueous solubility of HC ($n = 6$).

2.2.2. Preparation and characterization of HC formulations for *in vivo* ocular bioavailability and *in vitro* corneal permeability studies

For the *in vivo* bioavailability study, 1.0% w/v HC in PBS was formulated either as a suspension (all particles <50 μ m, as confirmed by light microscopy) or as a solution with HP- β -CD (69.7 mM), with or without polymer. Tritiated hydrocortisone ($[^3H]HC$) was used to estimate the concentration of HC in ocular tissues and fluids. Tritium labelling was accomplished by the addition of 0.6 ml of $[^3H]HC$ (equivalent to 600 μ Ci) to 2 ml of 10 mg/ml non-tritiated HC in ethanol, mixed and evaporated to dryness under nitrogen. For suspension preparation, the dried residue was ground to a fine powder using a glass rod, and suspended with the aid of ultrasonication in 2.0 ml of PBS. For the HC/HP- β -CD solutions, 2.0 ml of PBS containing 69.7 mM HP- β -CD alone or with either 0.2 or 0.5% w/v SH or 0.1% w/v CP was added to the dried residue and ultrasonicated for 5 min to facilitate complete dissolution. The viscosity of each solution was determined using a Brookfield model DVIII rheometer (MA) operated at 30.0 $\pm$ 0.1°C, fitted with a small volume CP-42 cone and plate.

For the *in vitro* corneal permeability study, 0.2% w/v HC was formulated in PBS either as a suspension (all particles <50 μ m) or its complex with HP- β -CD containing either 11.9, 21.3 or 39.4 mM CD. The concentration of free HC in solution ($[HC_f]$) was therefore 0.035% w/v for the suspension and 0.035, 0.018, and 0.009% w/v, respectively, for the three solutions based on the estimated K_a . Tritium labelling and preparation were performed as described above, by adding 0.2 ml of $[^3H]HC$ (equivalent to 200 μ Ci) to 5 ml of 2 mg/ml HC in ethanol.

The concentration, chemical stability, specific activity and radiochemical purity of each formulation for both *in vivo* and *in vitro* studies was confirmed by HPLC and liquid scintillation counting (Beckman LS3801, CA). In all cases, the radiochemical purity of $[^3H]HC$ was greater than 97% and the chemical purity was greater than 99%. The specific activities of HC used in the *in vivo* and *in vitro* studies were 30 and 20 μ Ci mg⁻¹, respectively.

209

2.2.3. *In vivo* ocular bioavailability study

The study was approved by the University of Otago Animal Ethics Committee in compliance with the Institutional Code of Ethical Conduct, as required by The Animals Protection Regulations 1987 which regulate the use of animals in research, testing and teaching in New Zealand.

Twenty-five microlitres of one formulation was instilled into the lower conjunctival cul-de-sac of both eyes of each rabbit after gently pulling the lower eyelid away from the globe to form a pocket. The eyelid was then gently returned and held against the upper lid for 30 s following instillation. Both eyes were dosed within 1 min. At 20, 40, 60, 90, 120 or 180 min post-instillation, an anaesthetic dose of sodium pentobarbitone was administered via the marginal ear vein. Tears were sampled by soaking a paper strip (Periopaper[®], IDE Interstate, NY) in the lower conjunctival sac of each eye. A sample of blood was collected from the heart. Rabbits were then sacrificed by a lethal dose of sodium pentobarbitone and samples of various ocular tissues and fluids were collected. The [³H]HC level in the various fluids and digested tissues was estimated by liquid scintillation counting and converted to total HC per gram of wet tissue or fluid.

The AUC_{0–3 h} (μg min g^{−1}) of the mean HC concentration ($n = 6$) versus time curve for each wet tissue or fluid was calculated according to the method of Yuan [19] and compared by multiple comparisons *t*-test with a Bonferroni adjusted level of significance of 0.017. The mean residence time for HC in each tissue or fluid was estimated by dividing the area of the first moment profile (AUMC_{0–3 h}) by the AUC_{0–3 h} for each formulation. The ocular bioavailability of the HC/HP-β-CD solution containing CP was determined on a separate occasion to those containing SH. A 1% w/v suspension was included in both studies. No significant difference in bioavailability was observed between studies for the two suspension formulations and therefore the data was pooled and used for statistical comparison with the HC/HP-β-CD formulations.

2.2.4. *In vitro* corneal permeability studies

The diffusion of HC through porcine cornea *in vitro* was monitored using acrylic side-by-side diffusion cells based on those described by Camber [20]. The apparatus consisted of a donor compartment (epithelial side, 1.0 ml formulation) and receptor compartment (endothelial side, 3.0 ml glutathione bicarbonate Ringer (GBR)) maintained at 30°C. Corneas were clamped between each compartment exposing 0.785 cm² of the corneal surface to formulation and receptor medium. A gas mixture of 95% O₂ and 5% CO₂ was passed through both donor and receptor compartments to facilitate stirring and oxygenation. On the day of study, corneas were excised, rinsed with GBR and mounted into the cells within half an hour of sacrifice of the animal, taking care to avoid damage to the corneal surface. Test formulation and GBR were placed in the donor and receptor compartments, respectively, and at various time intervals

up to 6 h, 400 μl of receptor fluid was removed with replacement and analyzed for [³H]HC by scintillation counting. Corneas showed no visible signs of change over this period, which is in agreement with Camber et al. [21] who demonstrated that under the conditions described, corneas did not change and remained viable for at least 4 h. The apparent permeability coefficient of HC was estimated by non-linear regression of the cumulative mass of HC in the receptor fluid versus time profiles for each formulation during non-steady and steady state conditions using Eq. (1) modified from Crank [22]

$$Q_t = k_1 A [HC_t] \left(k_2 t - \frac{1}{6} - \frac{2}{\pi^2} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-1)^n}{n^2} \exp^{-k_2 n^2 \pi^2 t} \right) \quad (1)$$

where Q_t is the cumulative mass of HC diffusing across the cornea into the receptor compartment under sink conditions at time t ; $[HC_t]$ is the concentration of free HC. A is the area of cornea exposed to the donor compartment and k_1 and k_2 are given by Eq. (2) enabling the calculation of P_{app}

$$P_{app} = k_1 k_2 = \frac{DK_p}{L} \quad (2)$$

This avoids the necessity for the independent determination of the partition coefficient (K_p), diffusion coefficient (D) and the diffusion path-length (L) [23]. Implicit in this model is the assumptions that the cornea and aqueous diffusion layers are a homogeneous plane sheet, $[HC_t]$ in the donor compartment is not depleted and diffusion occurs under sink conditions.

Upon completion of the permeability studies, the cornea was removed from the cell, rinsed with GBR and blotted dry with lint-free tissue. Samples of intact cornea, cornea minus epithelium and epithelial cells (collected by gentle scraping of the corneal surface with a scalpel) were collected. The [³H]HC level in the digested tissue was estimated by liquid scintillation counting and converted to total HC per gram of wet tissue. The radiochemical purity and chemical stability of the HC in the receptor phase was again confirmed as described (see Section 2.2.2).

3. Results and discussion

3.1. Effect of SH and CP on HC/HP-β-CD complexation

HC has an aqueous solubility ($[S_0]$) of 0.972 mM in PBS at 30°C and forms a 1:1 inclusion complex with HP-β-CD having a K_a of 0.636 mM^{−1} [10]. These values were confirmed in the present investigation. The slope of the phase-solubility profile, representing complexation of HC with HP-β-CD, was not affected by addition of SH at concentrations of 0.2 or 0.5% w/v, or CP at a concentration of 0.1% w/v ($P > 0.05$) although slight increases in $[S_0]$ were observed (Table 1). The observed lack of effect of these two polymers on complexation of HC with HP-β-CD at the concentrations investigated is in contrast to that

Table 1
Physicochemical properties of HC/HP- β -CD/polymer systems determined at 30°C

Polymer	Concentration (% w/v)	$[S_0]$ (mM) ^a	K_a (mM ⁻¹) ^a	η (mPa s)
–	–	0.972 $\pm$ 0.108	0.636 $\pm$ 0.011	1.13
CP	0.1	0.978 $\pm$ 0.056	0.619 $\pm$ 0.023	1.54
SH	0.2	0.983 $\pm$ 0.117	0.644 $\pm$ 0.074	3.63
SH	0.5	0.992 $\pm$ 0.109	0.635 $\pm$ 0.055	11.17

^a Mean $\pm$ SD. $n = 6$.

noted for a number of CDs, guest compounds and polymers [8,24–26]. However, an optimum polymer concentration seems to be necessary to achieve such effects, with little effect being observed above or below this concentration [24]. Thus, the lack of effect noted in the present study may be a result of the polymer or concentration used.

At the polymer concentrations used, both SH and CP appeared to exhibit Newtonian flow behaviour over the shear rates studied. The viscosities of the resulting solutions, which were used in the *in vivo* bioavailability study, are listed in Table 1.

3.2. *In vivo* ocular bioavailability study

Fig. 1 illustrates the relative bioavailability ($AUC_{0-3\text{ h}}$) of the formulations investigated in the various ocular tissues, fluids and blood when compared to a 1% w/v suspension formulation. The relative bioavailabilities and the mean residence times in the cornea and aqueous humour are documented in Table 2.

Formulation of HC as a solution with HP- β -CD in the absence of polymer significantly increases the bioavailability of HC in aqueous humour, cornea, iris and sclera

compared to suspension (Fig. 2). An increase of approximately 75% is noted in the HC levels of the cornea, often the target tissue for corticosteroids, and 55% in the aqueous humour, which is traditionally used as a measure of the ocular bioavailability of ophthalmic formulations.

The increase in ocular bioavailability resulting from reformulation of HC as a solution with HP- β -CD is in contrast to that previously reported for an HC/HP- β -CD solution formulation [10]. In the present study, only 69.7 mM HP- β -CD was used to solubilize the HC as compared to 90 mM used by Davies et al. [10]. The addition of 69.7 mM HP- β -CD to a system containing 1% w/v HC is sufficient to complex only the amount of HC which is in excess of $[S_0]$. Thus, when HC is formulated with 69.7 mM HP- β -CD, $[HC_f]$ is equal to $[S_0]$, being 0.972 mM. Under these conditions, $[HC_f]$ is equivalent for both the solution and suspension formulations. The addition of more CD results in a reduction of $[HC_f]$ as the equilibrium between free and complexed guest depends on the concentration of both CD and the guest. Using a $[S_0]$ of 0.972 mM and a K_a of 0.636 mM⁻¹, it can be calculated that $[HC_f]$ following addition of 90 mM HP- β -CD is 0.668 mM, which represents a 31% reduction in the free concentration of HC in the system.

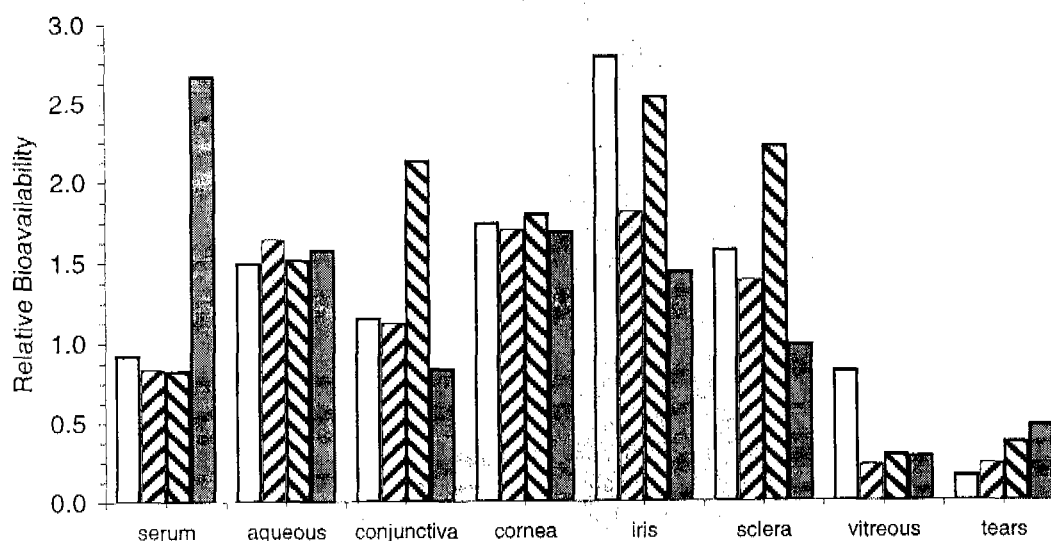


Fig. 1. Relative bioavailability of HC in various ocular tissues and fluids and serum following instillation of a 25 μ l dose of HC/HP- β -CD solution containing no polymer (□), 0.2% w/v SH (▨), 0.5% w/v SH (▩) and 0.1% CP (■) compared to suspension. Values represent mean, $n \geq 6$.

Table 2

Effect of SH and CP on the AUC_{0-3h} ($\mu\text{g min g}^{-1}$) and MRT (min) of HC in aqueous humour and cornea when formulated as a solution with HP- β -CD relative to suspension

Formulation	AUC_{0-3h} and (MRT) relative to suspension	
	Aqueous humour	Cornea
No polymer	1.49 (0.89)	1.74 (0.81)
SH 0.2% w/v	1.64 (0.88)	1.70 (0.95)
SH 0.5% w/v	1.51 (0.97)	1.79 (0.89)
CP 0.1% w/v	1.57 (0.99)	1.68 (1.03)

Thus, to exploit the beneficial effect of CDs in ocular drug delivery, it would appear that the amount of CD used must be optimized so that only the drug that is in excess of its solubility is complexed. Over-complexation by addition of excess CD appears to reduce ocular bioavailability.

Both SH and CP have received attention in ophthalmic drug delivery as a means of increasing the pre-corneal retention of solution formulations. Both are anionic polymers capable of interacting with the mucous overlying an absorbing membrane, which can lead to an increase in the retention of the formulation at that site. Consequently, the pre-ocular retention of solution formulations containing either polymer is prolonged to a greater extent than would be expected from viscosity effects alone [27,28]. The mucoadhesive property of these two polymers has been used with some success to increase the ocular bioavailability of a number of compounds formulated as solutions [28–35]. In the present study, no significant increase in relative bioavailability of HC was noted following inclusion of either CP or SH when compared to the polymer-free solution formulations. Further, no significant increase was noted in the MRT

values in either the cornea or aqueous humour for the polymer formulations, despite obvious visual signs of the presence of a polymer film in the pre-corneal area for a prolonged period commensurate with the slight increase in the AUC_{0-3h} of HC in the tears.

A possible explanation for this lack of effect may reside in the physicochemical properties of HC, which has an octanol/water partition coefficient of 35.7 [36]. Grass and Robinson [37] proposed that increasing the pre-corneal retention of lipophilic compounds having log partition coefficients ranging from 1 to 4 did not increase their ocular bioavailability as these compounds quickly partitioned into the corneal epithelium. Therefore, incorporation of viscosity enhancing polymers in solutions of poorly water-soluble drugs formulated with cyclodextrins may not yield the benefits reported for hydrophilic compounds. The results of Jarho et al. [17] for the limited effect of poly(vinyl alcohol) on the ocular bioavailability of the lipophilic prodrug *O',O'*-dipropionyl-(1,4-xylylene) bispilocarbate formulated with a modified β -cyclodextrin are in agreement with that observed in the present investigation.

Of note is that the AUC_{0-3h} of HC in the tears was significantly higher ($P < 0.05$) following administration of the suspension compared to solution (8173 and 1279 $\mu\text{g min g}^{-1}$, respectively) suggesting that HC particles may be retained in the pre-corneal area for an extended period following instillation. This is supported by the findings of Sieg and Robinson [3] who demonstrated that significant levels of fluorometholone exist in the conjunctival sac for an extended period following ocular administration of a suspension when compared to a saturated solution. Increased pre-corneal retention of HC suspension in the pre-corneal area, however, is not translated to an enhanced bioavailability in the aqueous humour or cornea when

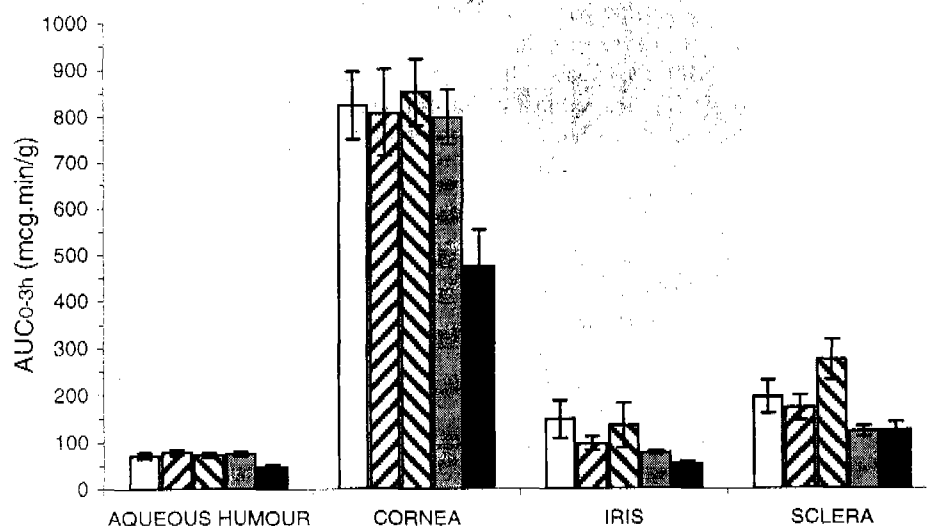


Fig. 2. AUC_{0-3h} ($\mu\text{g min g}^{-1}$) of HC in ocular tissues following instillation of a 25 μl dose of HC/HP- β -CD solution containing no polymer (□), 0.2% w/v SH (▨), 0.5% w/v SH (▩) and 0.1% CP (▤) or suspension (■). Values represent mean $\pm$ SD, $n \geq 6$.

Table 3

In vitro corneal permeability of HC at 30°C formulated as suspension or HC/HP- β -CD solution containing different concentrations of HP- β -CD

Formulation (HC 0.2% w/v) (mM)	[HC] _i (% w/v) ^a	Apparent permeability coefficient ($P_{app} \times 10^{-6}$ cm s ⁻¹) (n)
Suspension	0.035	2.97 $\pm$ 0.6 (10)
HP- β -CD (11.90)	0.035	3.12 $\pm$ 0.8 (10)
HP- β -CD (21.30)	0.018	1.57 $\pm$ 0.2 (4)
HP- β -CD (39.37)	0.009	0.72 $\pm$ 0.4 (4)

^a Calculated based on $K_a = 0.636$ mM⁻¹ and $[S_0] = 0.972$ mM.

compared to an HC/HP- β -CD solution of equal concentration.

3.3. In vitro corneal permeability studies

The permeability of HC through porcine cornea formulated as a 0.2% w/v suspension and solution formulation containing various concentrations of HP- β -CD is reported in Table 3. The addition of 11.90 mM HP- β -CD to a 0.2% w/v suspension is sufficient to complex only the fraction of HC which is in excess of $[S_0]$. Thus, $[HC]_i$ in both solution and suspension formulations is equal, being 0.972 mM. Under these conditions, the corneal permeability of HC from both formulations is equivalent. The addition of greater than 11.90 mM HP- β -CD to a system containing 0.2% w/v HC results in a reduction of $[HC]_i$. The addition of 21.30 and 39.37 mM HP- β -CD results in a 50 and 75% reduction of $[HC]_i$, respectively (Table 3). Thus, a linear relationship exists between corneal permeability and $[HC]_i$ ($r^2 = 0.999$). The y-intercept of the plot of corneal permeability versus $[HC]_i$ is not significantly different from zero ($P > 0.05$), suggesting that complexed HC does not permeate the cornea and that CD does not perturb the membrane resulting in enhanced absorption. The ocular biocompatibility and apparent inability of the CD/drug complex to permeate the cornea is in agreement with previous reports [38–40]. The observed reduction of the in vitro corneal permeability of HC by decreasing $[HC]_i$ may explain the observation of Davies et al. [10] where a decrease in the ocular bioavailability of a 1% HC formulation solubilized with 90 mM HP- β -CD was observed. The addition of excess HP- β -CD in the study resulted in a reduction of $[HC]_i$ by 31%.

Table 4 summarizes the concentration of HC in the intact cornea, epithelium and combined stroma and endothelium following completion of the in vitro permeability study (6

h). The distribution of HC in the cornea is the same for both suspension and HP- β -CD solution containing 11.90 mM CD with the lipophilic epithelium having an approximately six times higher concentration of HC than the hydrophilic stroma and endothelium. Thus, addition of HP- β -CD does not alter the distribution of HC in the cornea. In all cases the total amount of HC in the cornea and receptor compartment after 6 h was less than 1.8% of $[HC]_i$, which is equivalent to 0.3% of the total HC in the donor compartment at $t = 0$.

4. Conclusion

Formulation of 1% w/v HC as an HC/HP- β -CD solution containing 69.7 mM CD results in an approximately 60% increase in ocular bioavailability compared to suspension in the NZW rabbit. In vitro, the corneal permeability of HC is directly proportional to $[HC]_i$ and is the same whether it is formulated as a suspension or HC/HP- β -CD solution, provided that $[HC]_i = [S_0]$. This suggests that the increase in ocular bioavailability in vivo is not a result of enhancement of corneal permeability. The linear relationship between permeability and $[HC]_i$ may explain the reduced in vivo ocular bioavailability of HC when formulated with 90 mM HP- β -CD compared to suspension noted by Davies et al. [10]. Thus, it is critical when formulating ophthalmic solutions of poorly water-soluble compounds using CDs that the amount of CD used in the formulation is limited to that required to complex only the fraction of drug which is in excess of $[S_0]$. As such, the free concentration, and hence driving concentration, of the drug is maintained at its maximum. The amount of CD required can be calculated knowing both the aqueous solubility of the drug and K_a , but the values should be accurately determined otherwise errors may result which can translate to reduced ocular bioavailabilities.

In the present study, the mucoadhesive, viscosity enhancing polymers SH and CP were used to increase the pre-corneal residence of HC/HP- β -CD solution formulations. Despite visual evidence of a prolonged pre-corneal residence of the polymer solutions compared to a polymer-free solution, supported by slight increases in the AUC_{0–3 h} of HC in the tear film, the inclusion of polymer did not result in any further increase in ocular bioavailability over that observed for the polymer-free solution formulation. The pre-corneal retention of drug is also enhanced by formulation as a suspension compared to a solution. However, prolonged retention of particulates in the cul-de-sac and inner canthal region does not translate to an enhanced ocular

Table 4

Concentration of HC (μ g/g $\pm$ SD, $n = 8$) in the cornea following completion of permeability studies

Formulation (HC 0.2% w/v)	Intact cornea	Cornea minus epithelium	Epithelium
Suspension	97.8 $\pm$ 11.0	65.9 $\pm$ 9.5	398.4 $\pm$ 48.7
HC/HP- β -CD solution (11.90 mM CD)	106.9 $\pm$ 9.80	66.8 $\pm$ 10.1	388.6 $\pm$ 35.2

bioavailability when compared to an HC/HP- β -CD solution where $[HC] = [S_0]$. In conclusion, HP- β -CD can be useful in the reformulation of suspensions of poorly soluble compounds as solutions for ocular drug delivery with associated enhancement of ocular bioavailability. The mechanism for this increase in bioavailability remains to be fully elucidated.

Acknowledgements

We would like to express our gratitude to Ccestar Inc. (IL) and B.F. Goodrich (OH) for supply of HP- β -CD and CP, respectively. Financial support from the New Zealand Pharmacy Education and Research Foundation is gratefully acknowledged.

References

- [1] H.M. Leibowitz, A. Kupferman, Bioavailability and therapeutic effectiveness of topically administered corticosteroids, *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otol.* 79 (1975) 78–88.
- [2] D.G. Musson, A.M. Bidgood, O. Olejnik, An in vitro comparison of the permeability of prednisolone, prednisolone sodium phosphate, and prednisolone acetate across the NZW rabbit cornea, *J. Ocul. Pharmacol.* 8 (2) (1992) 139–150.
- [3] J.W. Sieg, J.R. Robinson, Vehicle effects on ocular drug bioavailability I: evaluation of fluorometholone, *J. Pharm. Sci.* 64 (1975) 931–936.
- [4] R.D. Schoenwald, P. Stewart, Effect of particle size on ophthalmic bioavailability of dexamethasone suspensions in rabbits, *J. Pharm. Sci.* 69 (4) (1980) 391–394.
- [5] C.N. McGhee, D.G. Watson, J.M. Midgley, M.J. Noble, G.N. Dutton, A.I. Fern, Penetration of synthetic corticosteroids into human aqueous humour, *Eye* 4 (3) (1990) 526–530.
- [6] M. Diestelhorst, K.A. Kwon, R. Süverkrüp, Dose uniformity of ophthalmic suspensions, *J. Cat. Refr. Surg.* 28 (5) (1998) 672–677.
- [7] A. Usayapant, A.H. Karara, M.M. Narurkar, Effect of 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin on the ocular absorption of dexamethasone and dexamethasone acetate, *Pharm. Res.* 8 (1991) 1495–1499.
- [8] T. Loftsson, H. Friðriksdóttir, S. Thórisdóttir, E. Stefánsson, Effect of hydroxypropyl methylcellulose on the release of dexamethasone from aqueous 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin formulations, *Int. J. Pharm.* 104 (1994) 181–184.
- [9] J.K. Kristinsson, H. Friðriksdóttir, S. Thórisdóttir, A.M. Sigurðardóttir, E. Stefánsson, T. Loftsson, Dexamethasone-cyclodextrin-polymer co-complexes in aqueous eye drops. Aqueous humor pharmacokinetics in humans, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 37 (6) (1996) 1199–1203.
- [10] N.M. Davies, G. Wang, I.G. Tucker, Evaluation of a hydrocortisone/hydroxypropyl- β -cyclodextrin solution for ocular drug delivery, *Int. J. Pharm.* 156 (1997) 201–209.
- [11] J. Szejtli, *Cyclodextrin Technology*, 1st Edition, Kluwer, Dordrecht, 1988.
- [12] A. Hersey, B. Robinson, H. Kelly, Mechanism of inclusion-compound formation for binding of organic dyes, ions and surfactants to α -cyclodextrin studied by kinetic methods based on competition experiments, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* 82 (1986) 1271–1287.
- [13] K.M. Uekama, Y. Otagiri, Cyclodextrins in drug carrier systems, *CRC Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Sys.* 3 (1) (1987) 1–40.
- [14] M. Tanaka, Y. Iwata, Y. Kouzuki, K. Taniguchi, H. Matsuda, H. Arima, S. Tsuchiya, Effect of 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin on percutaneous absorption of methylparaben, *J. Pharm. Pharmacol.* 47 (1995) 897–900.
- [15] B. Siefert, U. Pleyer, M. Muller, C. Hartmann, S. Keipert, Influence of cyclodextrins on the in vitro corneal permeability and in vivo ocular distribution of thalidomide, *J. Ocul. Pharmacol.* 15 (5) (1999) 429–438.
- [16] P. Suhonen, T. Jarvinen, K. Lehmussaari, T. Reunamaki, A. Urtti, Ocular absorption and irritation of pilocarpine prodrug is modified with buffer, polymer, and cyclodextrin in the eyedrop, *Pharm. Res.* 12 (1995) 529–533.
- [17] P. Jarho, K. Jarvinen, A. Urtti, V.J. Stella, T. Jarvinen, Modified β -cyclodextrin (SBE7- β -CyD) with viscous vehicle improves the ocular delivery and tolerability of pilocarpine prodrug in rabbits, *J. Pharm. Pharmacol.* 48 (1996) 263–269.
- [18] K. Masuda, M. Tohno, Y. Konishi, H. Kojima, M. Matsumura, Ocular penetration of flurbiprofen, an anti-inflammatory drug, in rabbits after topical instillation, *Atarashi Ganka* 2 (3) (1985) 441–443.
- [19] J. Yuan, Estimation of variance for AUC in animal studies, *J. Pharm. Sci.* 82 (7) (1993) 761–763.
- [20] O. Camber, An in vitro model for determination of drug permeability through the cornea, *Acta Pharm. Suec.* 22 (1985) 335–342.
- [21] O. Camber, C. Rehinder, T. Nikkila, P. Edman, Morphology of the pig cornea in normal conditions and after incubation in a perfusion apparatus, *Acta Vet. Scand.* 28 (2) (1987) 127–134.
- [22] J. Crank, *The Mathematics of Diffusion*, Oxford University Press, Oxford, 1956.
- [23] H. Okamoto, H. Komatsu, M. Hashida, H. Sezaki, Effects of β -cyclodextrin and di-O-methyl- β -cyclodextrin on the percutaneous absorption of butylparaben, indomethacin and sulfanilic acid, *Int. J. Pharm.* 30 (1986) 35–45.
- [24] T. Loftsson, H. Friðriksdóttir, A.M. Sigurðardóttir, H. Ueda, Effect of water-soluble polymers on drug-cyclodextrin complexation, *Int. J. Pharm.* 110 (1994) 169–177.
- [25] T. Loftsson, T.K. Guðmundsdóttir, H. Friðriksdóttir, The influence of water-soluble polymers and pH on hydroxypropyl- β -cyclodextrin complexation of drugs, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 22 (1996) 401–405.
- [26] A.M. Sigurðardóttir, T. Loftsson, The effect of polyvinylpyrrolidone on cyclodextrin complexation of hydrocortisone and its diffusion through hairless mouse skin, *Int. J. Pharm.* 126 (1995) 73–78.
- [27] R. Gurny, H. Ibrahim, A. Aebi, P. Buri, C.G. Wilson, N. Washington, P. Edman, O. Camber, Design and evaluation of controlled release systems for the eye, *J. Control. Release* 6 (1987) 367.
- [28] N.M. Davies, S.J. Farr, J. Hadgraft, I.W. Kellaway, Evaluation of mucoadhesive polymers in ocular drug delivery, Part I. Viscous solutions, *Pharm. Res.* 8 (1991) 1039–1043.
- [29] O. Camber, P. Edman, R. Gurny, Influence of sodium hyaluronate on the miotic effect of pilocarpine in rabbits, *Curr. Eye Res.* 6 (1987) 779–784.
- [30] O. Camber, P. Edman, Sodium hyaluronate as an ophthalmic vehicle: some factors governing its effect on the ocular absorption of pilocarpine, *Curr. Eye Res.* 8 (1989) 563–567.
- [31] M.F. Saettone, B. Giannaccini, B. Guiducci, P. Savigni, Semisolid ophthalmic vehicles, III. An evaluation of four organic hydrogels containing pilocarpine, *Int. J. Pharm.* 31 (1986) 261–270.
- [32] M.F. Saettone, P. Chetoni, M. Torracca, S. Burgalassi, B. Giannaccini, Evaluation of muco-adhesive properties and in vivo activity of ophthalmic vehicles based on hyaluronic acid, *Int. J. Pharm.* 51 (1989) 203–212.
- [33] M.F. Saettone, B. Giannaccini, P. Chetoni, M.T. Torracca, D. Monti, Evaluation of high- and low-molecular-weight fractions of sodium hyaluronate and an ionic complex as adjuvants for topical ophthalmic vehicles containing pilocarpine, *Int. J. Pharm.* 72 (1991) 131–139.
- [34] S.F. Bernatchez, C. Tabatabay, R. Gurny, Sodium hyaluronate 0.25% used as a vehicle increases the bioavailability of topically administered gentamicin, *Graef. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 231 (1993) 157–161.
- [35] M. Nomura, M.A. Kubota, R. Kawamori, Y. Yamasaki, T. Kamada, H. Abe, Effect of addition of hyaluronic acid to highly concentrated

- insulin on absorption from the conjunctiva in conscious diabetic dogs, *J. Pharm. Pharmacol.* 46 (1994) 768–770.
- [36] D.B. Jack, *Handbook of Clinical Pharmacokinetic Data*, Macmillan, London, UK, 1992.
- [37] G.M. Grass, J.R. Robinson, Relationship of chemical structure to corneal penetration and influence of low-viscosity solution on ocular bioavailability, *J. Pharm. Sci.* 73 (1984) 1021–1027.
- [38] B. Siefert, S. Keipert, Influence of α -cyclodextrin and hydroxyalkylated β -cyclodextrin derivatives on the in vitro corneal uptake and permeation of aqueous pilocarpine-HCl solutions, *J. Pharm. Sci.* 86 (1997) 716–720.
- [39] T. Jansen, B. Xhonneux, J. Mesens, M. Borgers, β -cyclodextrins as vehicles in eye-drop formulations: an evaluation of their effects on rabbit corneal epithelium, *Lens Eye Tox. Res.* 7 (1990) 459–468.
- [40] K.A. Freedman, J.W. Klein, C.E. Crosson, β -cyclodextrins enhance bioavailability of pilocarpine, *Curr. Eye Res.* 12 (1993) 641–647.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C., 04/09/2010

Abogado
Emilio Ferrero
(Apoderado)

ASUNTO	Radicación	06 128576
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	
	Folios	011

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 5 a 20
Folios: 37 a 40 ANEXOS EPI
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 21 a 25
Folios: 42 a 45 ANEXOS EPI
Folios: 151 y 152 Memorial de 05/02/2009
- 1.3. Dibujos: Folio: 26
- 1.4. Datos PCT:
- | | |
|-----------------------------|-----------------|
| Solicitud Internacional: | PCT/MX04/000034 |
| Capítulo II | |
| Fecha Sol. Internacional: | 26/05/2004 |
| Publicación. Internacional: | WO05/115401 |
| Fecha Pub. Internacional: | 08/12/2005 |
| Fecha Inicio Fase Nacional: | 26/12/2006 |
| Fecha Sol. Nacional: | 22/12/2006 |
- 1.5. Oposiciones: Folios: 75 a 136 Memorial de 13/03/2008
- 1.6. Contestación Oposición: Folios: 143 a 152 Memorial de 05/02/2009

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud

Método para preparar una solución oftálmica de latanoprost y solución resultante

Reivindicaciones (modificaciones folios 151 y 152)

Reivindicaciones 1 y 2: Se reivindica una solución oftálmica acuosa caracterizada porque comprende latanoprost, hidroxipropilbetaciclodextrinas y hialuronato de sodio.

La solución oftálmica comprende:

7,5kg de hidroxipropilbetaciclodextrinas
700g de fosfato monobásico de sodio monohidratado
600g de fosfato dibásico
200g de hialuronato de sodio y
44g de cloruro de benzalconio

Reivindicación 3: Se reivindica un método para solubilizar el latanoprost para preparar una solución oftálmica acuosa químicamente estable caracterizada porque comprende:

- colocar en un recipiente 5,000g de latanoprost
- agregar al recipiente aproximadamente 15L de una solución que contiene 7,5% de hidroxipropilbetaciclodextrinas, 0,7% de fosfato monobásico de sodio monohidratado, 0,6% de fosfato dibásico de sodio anhidro y 0,2% de hialuronato de sodio, y agitar de 500 a 550rpm para disolver el latanoprost.
- esperar a que se disuelva por completo y agregar a la solución de 0,005% a 0,02% de cloruro de benzalconio, enjuagando siempre con la misma solución con que se disolvió el latanoprost, y
- Agitar hasta que se homogenice la solución.

Reivindicaciones 4 a 6: Se reivindica un método para preparar una solución oftálmica acuosa de latanoprost, químicamente estable a temperatura ambiente que comprende los siguientes pasos:

a) Solubilizar latanoprost mediante:

- colocar 5,000g de latanoprost en un recipiente de capacidad suficiente y agregar 15L de una solución que contiene 7,5% de hidroxipropilbetaciclodextrinas, 0,7% de fosfato monobásico de sodio monohidratado, 0,6% de fosfato dibásico de sodio anhidro y 0,2% de hialuronato de sodio, y agitar de 500 a 550rpm para disolver el latanoprost; y
- esperar a que se disuelva por completo la solución anterior y agregar de 0,005 a 0,02% de cloruro de benzalconio, agitando por aproximadamente 5 minutos para que se homogenice la solución

b) preparar una solución acarreadora y

c) mezclar hasta que la solución mencionada arriba este completamente disuelta y agregar 0,005% a 0,02% de cloruro de benzalconio, agitar por 5 minutos hasta que la solución este homogenizada

La preparación de la solución acarreadora comprende las etapas de:

- a) en un tanque de acero inoxidable se vierten 70L de agua purificada a $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.
- b) se inicia agitación de 500 a 550rpm y se mantiene constante durante todo el proceso de preparación
- c) se agregan 7,5kg de hidroxipropilbetaciclodextrinas manteniendo la agitación por aproximadamente 10 minutos para permitir que se disuelva,
- d) se agregan 700g de fosfato monobásico de sodio monohidratado y se espera aproximadamente 5 minutos a que se disuelva por completo,
- e) se agregan 600g de fosfato dibásico de sodio anhidro y se espera aproximadamente 5 minutos a que se disuelva por completo,
- f) se separan 30L de esta solución para usarse en la fase de solubilización del latanoprost, y para los enjuagues posteriores, y al resto de la solución se agregan las siguientes materias primas.
- g) se agregan lentamente 200g de hialuronato de sodio manteniendo la agitación por 25 a 35 minutos, y
- h) se agregan 44g de cloruro de benzalconio (solución a 50%) previamente disueltos en agua purificada y se espera aproximadamente 5 minutos a que se integre por completo.

Además, después de mezclar la solución de latanoprost y la solución acarreadora se continúa la agitación de 500 a 550rpm por aproximadamente una hora.

Sustento Descriptivo

La invención se relaciona con una fórmula y un método para preparar una solución oftálmica de latanoprost químicamente estable a temperatura ambiente que permite ofrecer mayor eficacia, seguridad y rendimiento en el tratamiento de diversas afecciones en el ojo.

El latanoprost es un análogo de la prostaglandina $\text{F}_{2\alpha}$ que se usa para el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto, es un agonista selectivo del receptor prostanoide FP, el cual reduce la presión intraocular incrementando el flujo de salida del humor acuoso.

La diferencia de la nueva solución oftálmica frente a aquellas conocidas radica en que con la inclusión de las ciclodextrinas y el hialuronato de sodio se estabiliza la molécula de la prostaglandina haciendo que la nueva solución permanezca estable a temperaturas hasta de 40°C durante un periodo de 3 meses. Por el contrario, otras soluciones conocidas de latanoprost deben someterse a refrigeración y sufren degradación evidente cuando se exponen a alta temperatura.

- Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: **A 61 K³¹/5575** // **A 61 P²⁷/06** de la **Clasificación Internacional de Patentes**.

4. De la Oposición:

Mediante memorial de fecha 13/03/2008 la Doctora Eliana Isaura Moreno Bohorquez en calidad de apoderada de la Sociedad PROCAPS S.A. formuló oposición y observaciones de orden técnico frente a la posible concesión del privilegio de

patente a la materia contenida en la solicitud de patente objeto del presente estudio (ver folios 76 a 136).

Al respecto esta Superintendencia se permite señalar que los documentos de patente aportados por el señor opositor US2002/103255 y WO9729752 en torno a los cuales fundamentó la oposición y las observaciones forman parte del informe de búsqueda internacional emitido por la autoridad de búsqueda para el caso de la solicitud internacional PCT/MX2004/000034, de la cual se reivindica prioridad de fecha 26/05/2004.

Sin embargo, dentro de la solicitud obran modificaciones a las reivindicaciones originalmente aportadas y allegadas con motivo de la respuesta a las oposiciones, por lo tanto, aún cuando la autoridad internacional de búsqueda catalogó las citadas publicaciones como documentos que afectaban la novedad de la materia originalmente reivindicada en los folios 21 a 25, esta situación se encuentra superada con las modificaciones presentadas por el señor solicitante mediante memorial de fecha 05/02/2009 (ver folios 151 y 152), por lo que esta Superintendencia no los considera pertinentes para efectos del examen de patentabilidad en razón a las siguientes consideraciones:

La publicación US2002/0103255 revela composiciones farmacéuticas para la administración de prostaglandinas sintéticas cuya actividad como agonistas selectivos del receptor FP prostanoide permite que se utilicen como agentes hipotensores para el tratamiento de enfermedades como hipertensión ocular y glaucoma. En el ejemplo 4 de la citada publicación se establece la composición cuali-cuantitativa de las formulaciones de latanoprost que consiste en combinar efectivamente agentes de tensión superficial como polisorbato 80 con un agente acomplejante como EDTA disódico y lo único que tienen en común con el contenido de las nuevas reivindicaciones aportadas por el señor solicitante es el sistema regulador utilizado (buffer de fosfato sódico monobásico/fosfato sódico dibásico) y el agente de preservación (cloruro de benzalconio), tal y como se evidencia a partir de las formulaciones específicas reveladas en la publicación (ver folios 103 y 104).

Componente	Concentración (%p/p)
Inhibidor de la síntesis de PG	0,01 – 0.5%
Latanoprost	0,005%
Polisorbato 80	0,01%
Cloruro de Benzalconio	0,01% +10% en exceso
EDTA disódico	0,1%
Fosfato sódico monobásico	0,03%
Fosfato sódico dibásico	0,1%
Cloruro de sodio	290 – 300 Osm/kg
Ajuste de pH con NaOH y/o HCl	pH 4,2 - 7,4
Agua	100% c.s.p.

Y en la publicación nada se menciona respecto del método para lograr solubilizar el agente activo latanoprost mediante la utilización de hidroxipropil-β-ciclodextrinas y su incorporación en una solución final o portadora.

En lo que respecta a las enseñanzas de la publicación WO9729752 es preciso señalar que los métodos utilizados allí para solubilizar prostaglandinas dentro de los sistemas de entrega farmacéuticos tipo líquido se basan en la utilización de aceite de ricino polietoxilado en combinación con polietilenglicol 200 y así lo evidencian los ejemplos específicos revelados por el antecedente en el folio 120 donde se mezclan los siguientes componentes:

Ingrediente	Formulación (%p)		
	A	B	C
Compuesto 2	0,01	-	0,01
Compuesto 3	-	0,01	-
Aceite de ricino polietoxilado (CREMOPHOR® EL)	0,5	0,5	0,5
Acetato de sodio trihidrato	0,07	0,07	-
Trometamina	-	-	0,12
Ácido bórico	-	-	0,3
Manitol	4,6	4,6	4,6
EDTA disódico	0,1	0,1	0,1
cloruro de benzalconio	0,01	0,01	0,01
NaOH y/o HCl	c.s.p pH 5	c.s.p pH 5	c.s.p pH 7
Agua purificada	c.s.p 100%	c.s.p 100%	c.s.p 100%

Así las cosas, lo único que tendrían en común las composiciones reveladas por la publicación y la materia reivindicada consiste en la utilización del agente de preservación cloruro de benzalconio, por lo que esta Superintendencia tampoco considera pertinentes sus enseñanzas en virtud de las modificaciones alegadas, dado que el nuevo juego de reivindicaciones limita la materia originalmente reivindicada a la composición que combina efectivamente el agente solubilizante hidroxipropil-β-ciclodextrinas con hialuronato de sodio como agente viscosante (ver memorial de fecha 05/02/2009 folios 143 a 153):

Materia Reivindicada (folios 151 y 152)		
Cláusula independiente 1	Cláusula dependiente 2	Cantidad
Solución oftálmica acuosa caracterizada porque comprende:	Solución oftálmica acuosa conforme a la cláusula 1 que comprende	
Latanoprost	Latanoprost	
hidroxipropil-β-ciclodextrinas	hidroxipropil-β-ciclodextrinas	7,5Kg
Hialuronato de sodio	Hialuronato de sodio	200g
	Cloruro de benzalconio	44g
	fosfato monobásico de sodio monohidratado	700g
	fosfato dibásico	600g

5. De la solicitud de Patente

5.1 Reivindicaciones (artículo 30 D. 486)

En virtud de las modificaciones presentadas al contenido del pliego reivindicatorio esta Superintendencia se permite señalar lo siguiente:

- El término solución acarreadora para identificar la solución final o vehículo al que se incorpora la fracción solubilizada de latanoprost no es de uso común por lo que el señor solicitante debe incorporar un término que permita identificarla por su función como solución transportadora final, tal es el caso de solución portadora.

La recomendación anterior se formula en virtud de las disposiciones normativas del artículo 30 decisión 486 sobre claridad y precisión del lenguaje utilizado para definir el contenido de la materia reivindicada.

6. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la

cual se reivindica prioridad es: 26/05/2004, se procedió a efectuar la búsqueda de documentos relacionados en el estado de la técnica con fecha de publicación anterior a ésta.

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	EP0435682	"The use of inclusion complexes of prostaglandins with cyclodextrins in the treatment of ocular hypertension"	03/07/1991
D2	Artículo 1	"Considerations in the use of hydroxypropyl-β-cyclodextrin in the formulation of aqueous ophthalmic solutions of hydrocortisone"	05/05/2000
D3	WO2002/38158	"Improved treatment"	16/05/2002

Anterioridades D1 y D2 en los folios 199 a 214, anterioridad D3 en los folios 164 a 167.

7. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D. 486)

7.1 Nivel inventivo (artículo 18 D. 486)

El nivel inventivo del objeto reclamado se evaluó por análisis comparativo entre las características esenciales de la composición reivindicada y los elementos de las composiciones reveladas por el arte previo.

• Se reivindica:

- 1. Una solución oftálmica acuosa caracterizada porque comprende latanoprost, hidroxipropilbetaciclodextrinas y hialuronato de sodio.

La solución oftálmica comprende:

- 7,5kg de hidroxipropilbetaciclodextrinas
- 700g de fosfato monobásico de sodio monohidratado
- 600g de fosfato dibásico
- 200g de hialuronato de sodio y
- 44g de cloruro de benzalconio

- 2. Un método para solubilizar el latanoprost y para preparar una solución oftálmica acuosa químicamente estable caracterizada porque comprende:

- a) colocar en un recipiente 5,000g de latanoprost
- b) agregar al recipiente aproximadamente 15L de una solución que contiene 7,5% de hidroxipropilbetaciclodextrinas, 0,7% de fosfato monobásico de sodio monohidratado, 0,6% de fosfato dibásico de sodio anhidro y 0,2% de hialuronato de sodio, y agitar de 500 a 550rpm para disolver el latanoprost.
- c) esperar a que se disuelva por completo y agregar a la solución de 0,005% a 0,02% de cloruro de benzalconio, enjuagando siempre con la misma solución con que se disolvió el latanoprost, y
- d) Agitar hasta que se homogenice la solución.

3. Un método para preparar una solución oftálmica acuosa de latanoprost, químicamente estable a temperatura ambiente que comprende los siguientes pasos:

a) Solubilizar latanoprost mediante:

1. colocar 5,000g de latanoprost en un recipiente de capacidad suficiente y agregar 15L de una solución que contiene 7,5% de hidroxipropilbetaciclodextrinas, 0,7% de fosfato monobásico de sodio monohidratado, 0,6% de fosfato dibásico de sodio anhidro y 0,2% de hialuronato de sodio, y agitar de 500 a 550rpm para disolver el latanoprost; y

2. esperar a que se disuelva por completo la solución anterior y agregar de 0,005 a 0,02% de cloruro de benzalconio, agitando por aproximadamente 5 minutos para que se homogenice la solución

b) preparar una solución acarreadora y

c) mezclar hasta que la solución mencionada arriba este completamente disuelta y agregar 0,005% a 0,02% de cloruro de benzalconio, agitar por 5 minutos hasta que la solución este homogenizada

La preparación de la solución acarreadora de la etapa **b)** comprende las etapas de:

a) en un tanque de acero inoxidable se vierten 70L de agua purificada a $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.

b) se inicia agitación de 500 a 550rpm y se mantiene constante durante todo el proceso de preparación

c) se agregan 7,5kg de hidroxipropilbetaciclodextrinas manteniendo la agitación por aproximadamente 10 minutos para permitir que se disuelva,

d) se agregan 700g de fosfato monobásico de sodio monohidratado y se espera aproximadamente 5 minutos a que se disuelva por completo,

e) se agregan 600g de fosfato dibásico de sodio anhidro y se espera aproximadamente 5 minutos a que se disuelva por completo,

f) se separan 30L de esta solución para usarse en la fase de solubilización del latanoprost, y para los enjuagues posteriores, y al resto de la solución se agregan las siguientes materias primas.

g) se agregan lentamente 200g de hialuronato de sodio manteniendo la agitación por 25 a 35 minutos, y

h) se agregan 44g de cloruro de benzalconio (solución a 50%) previamente disueltos en agua purificada y se espera aproximadamente 5 minutos a que se integre por completo.

Además, después de mezclar la solución de latanoprost y la solución acarreadora se continúa la agitación de 500 a 550rpm por aproximadamente una hora.

- El estado del arte previo a la invención presenta los siguientes documentos:

Anterioridad D1:

La publicación **D1** revela soluciones oftálmicas acuosas para el tratamiento de la hipertensión ocular que se encuentran en un rango de pH entre 4,5 y 7,5 e incorporan un complejo de inclusión de ciclodextrina-prostaglandina en un porcentaje que oscila entre 0,1 y 5%. El vehículo de la formulación está compuesto por un agente de preservación al 0,1%p/v, una solución amortiguadora del pH en proporción del 0,01 al 10%p/v y agua purificada en cantidad suficiente para 100%p/v.

Anterioridad D2:

La publicación **D2** hace referencia a un estudio realizado con el ánimo de determinar las condiciones biofarmacéuticas más relevantes durante el uso de hidroxipropil-β-ciclodextrinas en soluciones acuosas para uso oftálmico que contienen el agente activo hidrocortisona.

En el citado estudio se evalúa la influencia de hialuronato de sodio (SH) y Carbopol sobre la capacidad acomplejante del excipiente hidroxipropil-β-ciclodextrina sobre el fármaco hidrocortisona.

Y el procedimiento para fabricar las soluciones consiste en que el agente activo hidrocortisona se encuentra en solución junto con una solución reguladora isotónica de fosfatos con el fin de mantener el pH controlado en 7,4 a la cual, se adiciona 0,2 a 0,5%p/v de hialuronato de sodio o 0,1% de Carbopol y luego gradualmente se adicionaron cantidades de hidroxipropil-β-ciclodextrina hasta alcanzar concentraciones de 0-10mM. La solución resultante fue ultrasonificada en un baño durante 5 minutos y luego mezclada por rotación (50rev/min) a una temperatura de 30°C y por espacio de 24horas. Luego el sistema fue filtrado en un filtro de acetato de celulosa tamaño de poro 0,45µm y el sobrenadante fue diluido con agua.

La publicación también hace referencia a los ensayos realizados *in vivo* vía ocular con el fin de determinar la biodisponibilidad e *in vitro* con el fin de determinar la permeabilidad corneal.

Anterioridad D3:

La publicación **D3** revela una composición farmacéutica para administración oftálmica que comprende los siguientes elementos característicos:

Ingredientes	Cantidad /ml
Latanoprost	50µg
Timolol maleato (equivalente a 5mg de timolol)	6,83mg
Polisorbato 80	0,05mg
Cloruro de Benzalconio	0,10mg
Fosfato disódico anhidro	2,89mg
Dihidrógeno fosfato de sodio monohidratado	6,39mg
cloruro de sodio	4,10mg
Agua para inyección	c.s.p. 1,00ml

Tabla 1. Comparación técnica

Materia Reivindicada (folios 151 y 152)			D1 (EP0435682)	D2 (Artículo)	D3 (WO02/38158)
Cláusula independiente 1	Cláusula dependiente 2	Cantidad			
Solución oftálmica acuosa caracterizada porque comprende:	Solución oftálmica acuosa conforme a la cláusula 1 que comprende		Solución oftálmica	Soluciones oftálmicas	Solución oftálmica

Materia Reivindicada (folios 151 y 152)			D1	D2	D3
Latanoprost	Latanoprost (análogo de prostaglandina F2a)		Prostaglandina	Hidrocortisona	Latanoprost
hidroxipropil-β-ciclodextrinas	hidroxipropil-β-ciclodextrinas	7,5Kg	Hidroxipropil-β-ciclodextrina	Hidroxipropil-β-ciclodextrina	-
Hialuronato de sodio	Hialuronato de sodio	200g	-	Hialuronato de sodio	-
	Cloruro de benzalconio	44g	Cloruro de benzalconio	-	Cloruro de benzalconio
	fosfato monobásico de sodio monohidratado	700g	Buffer borato	Buffer Fosfato pH 7,4	Dihidrógeno fosfato de sodio monohidratado
	fosfato dibásico	600g			Fosfato disódico anhidro

Análisis de Diferencias Técnicas:

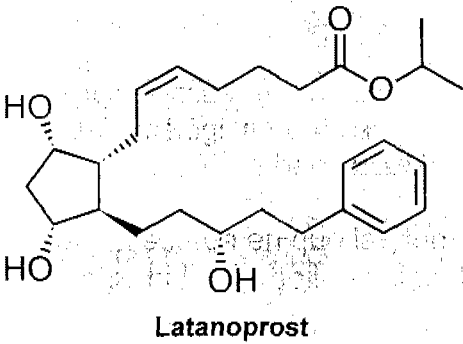
Con respecto a **D1** la diferencia estriba en que las formulaciones allí divulgadas no comprenden latanoprost ni hialuronato de sodio como agente viscosante.

Con respecto a **D2** la diferencia estriba en que las formulaciones allí divulgadas no comprenden como agente farmacológicamente activo latanoprost y no incorporan un agente de conservación como cloruro de benzalconio.

Con respecto a **D3** la diferencia estriba en que las formulaciones allí divulgadas no incorporan una ciclodextrina tipo hidroxipropil-β-ciclodextrina ni hialuronato de sodio como agente viscosante.

Del problema técnico objetivo y del efecto inesperado:

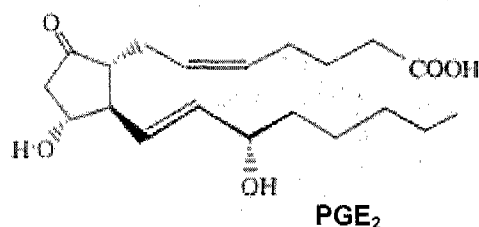
De acuerdo con la memoria descriptiva la solución oftálmica objeto de la presente solicitud se diferencia de aquellas conocidas en el estado del arte en que con la inclusión de las ciclodextrinas y el agente hialuronato de sodio se logra estabilizar la molécula del análogo de prostaglandina: latanoprost y se superan los prejuicios técnicos relacionados con la necesidad de conservar refrigeradas las formulaciones debido a la degradación evidente que sufrían por exposición a altas temperaturas.



En concordancia con lo expuesto en la memoria descriptiva y en los ensayos de estabilidad que la acompañan esta Superintendencia se permite indicar que en efecto el problema técnico subyacente a la invención estriba en la necesidad de lograr composiciones estables de latanoprost.

Al respecto es preciso señalar que si bien el estado del arte no divulga un sistema o

vehículo farmacéutico portador con características idénticas al señalado por el señor solicitante y conforme a las modificaciones aportadas al pliego reivindicatorio, tal y como aparecen en los folios 151 y 152, si se logra establecer que en el estado del arte existían vehículos o sistemas portadores análogos aplicados a las prostaglandinas D, E y F, y más específicamente al caso de las prostaglandinas PGE_2 , $\text{PGE}_{2\alpha}$, cuya estructura es como aparece a continuación:



Así las cosas, en virtud de las enseñanzas divulgadas por las publicaciones del estado del arte, en particular de lo enseñado por el documento **D1** es posible anticipar la solución técnica al problema esbozado por el señor solicitante, en razón a que la falta estabilidad de estructuras tan complejas generaba problemas de solubilidad dentro de las formulaciones, por lo que fue necesario acudir a sistemas que incluía ciclodextrinas y agentes viscosantes para lograr administrarlas en sistemas líquidos estables por vía oftálmica.

Y si a las enseñanzas de la publicación **D1** se suman las reveladas por el documento **D3** es posible anticipar todos los elementos esenciales y característicos de las composiciones reivindicadas, toda vez que el sistema o solución reguladora de tipo fosfatos y el agente de conservación: cloruro de benzalconio ha sido convencionalmente aceptado para la formulación de diversos fármacos que requieren un nivel cero de contaminación biológica y el control de pH y a este hecho no escapa el agente activo latanoprost como claramente se evidencia en el folio 177.

Por otra parte, si se suman las enseñanzas de las publicaciones **D2** y **D3** también es posible anticipar los elementos característicos de las formulaciones toda vez que el documento **D2** indica claramente la aplicación de un agente acomplejante específico como hidroxipropil- β -ciclodextrina en asociación con hialuronato de sodio para lograr estabilizar moléculas complejas como hidrocortisona, la que además se encuentra presente en un sistema buffer tipo fosfatos, mientras que la publicación **D3** señala la posibilidad de formular por vía oftálmica latanoprost en un sistema buffer tipo fosfatos y en presencia de un agente de conservación pero recurriendo a otra alternativa para solubilizar el activo mediante la combinación de polisorbato 80 y timolol.

Ahora bien, en lo que respecta al método para solubilizar el agente activo reivindicado en la cláusula 3 y el método para preparar una solución portadora conforme a las cláusulas 4 a 6 es preciso señalar que en virtud de las enseñanzas del antecedente **D2** se hace evidente que las etapas cruciales del proceso corresponden a las de mezcla y disolución, por lo que se recurre a lo metodologías como ultrasonido y rotación para asegurar que el principio activo se encuentran en su estado soluble. Y en consideración a las enseñanzas de **D2** una persona versada en ciencias farmacéuticas se encontraría en capacidad de derivar la secuencia lógica de etapas señalada por el señor solicitante, por lo que se considera que el objeto de la presente solicitud carece de altura inventiva.

Por las razones expuestas anteriormente esta dependencia encuentra que la materia reivindicada no cumple las disposiciones normativas señaladas en el artículo 18 de la Decisión comunitaria 486.

8. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	EP0435682	1 a 6	Nivel Inventivo
D2	Artículo 1	1 a 6	Nivel Inventivo
D3	WO2002/38158	1 a 6	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ÁLIX CARMENZA GESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha _____

CONCEPTO TÉCNICO No. 3160	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202044
----------------------------------	---