

No. 07-033651- -00005-0000

Fecha: 2008-03-31 16:08:53 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 57

ón

FORMULARIO UNICO DE OPOSICION
2000-12

1

OPOSICION A:

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

2

**SOLICITUD
PUBLICADA**

Número del expediente: 07-033-651
Solicitante: LES LABORATOIRES SERVIER
Apoderado: JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO
Título de la nueva creación o denominación del signo:
**NUEVAS SALES DE ESTRONCIO DE ÁCIDOS SULFÓNICOS, SU
PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES
FARMACÉUTICAS QUE LAS CONTIENEN.**
Gaceta: 584 de 28 de diciembre de 2007, número de publicación 250.

3

OPOSICION PRESENTADA POR:

OPOSITOR	Nombre: TECNOQUIMICAS S.A., Sociedad comercial organizada y existente a las leyes Colombianas, con domicilio y sede principal en la Ciudad de Cali Valle. Dirección: Calle 23 # 7-39 Cali - Valle Teléfono: 882 5555 Fax: 883 8859 E-mail: Domicilio: Cali - Valle	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☒ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 890.300.466-5
REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: José Luis Reyes Villamizar Dirección: Cra. 17 No. 88-23, Of. 205 Teléfono: 621.26.31 E-mail: info@reyes-abogados.com Fax: 621.25.42 Domicilio: Bogotá, D.C.	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 79'152.473 de Usaquén TP 44655

4

FUNDAMENTOS DE LA OPOSICION:

Causal: Incumplimiento de requisitos de patentabilidad (Título II, Capítulo I, Decisión 486 de 2000). Se violan los artículos 14, (las patentes de invención deben ser nuevas, tener nivel inventivo y ser susceptibles de aplicación industrial) 16 y 18 (una invención tiene nivel inventivo si no es obvia para una persona versada en la materia).

Justificación: VER ANEXO

842

5

Comprobante de pago No. 08-26131 (Oposición) Fecha Marzo 31 de 2008
(Prórroga) Fecha _____

6

Anexos:

☒

Comprobante de pago de la tasa

☒

Poderes, si fuere el caso

☒

Pruebas de los fundamentos de la oposición

☒

Certificado de existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas

☐

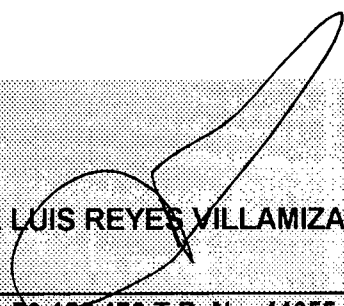
Documentos que acrediten el legítimo interés, si fuere el caso

☒

Copia de la oposición para el traslado al solicitante.

7

NOMBRE: JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

FIRMA: 

C.C.No. 79.152.473 T.P. No. 44655

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF:

Expediente 07-033-651 ✓

TÍTULO SOLICITADO: NUEVAS SALES DE ESTRONCIO DE ÁCIDOS
SULFÓNICOS, SU PROCEDIMIENTO DE
PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES
FARMACÉUTICAS QUE LAS CONTIENEN.

PUBLICACIÓN:

Gaceta 584 de 28 de diciembre de 2007, número de
publicación 250.

PRIORIDAD:

FR 0603224 de 12/04/2006 ✓

SOLICITANTE:

LES LABORATOIRES SERVIER ✓

APODERADO:

JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO ✓

TRÁMITE:

PRESENTACIÓN DE OPOSICION ✓

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al
pie de mi firma, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional número 44655
del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en calidad de apoderado de la
sociedad **TECNOQUÍMICAS S.A.**, en desarrollo de lo dispuesto por los artículos
42 y siguientes de la Decisión 486 de 2000 de la Comunidad Andina de Naciones,
me permito solicitarle, muy respetuosamente, dar curso a la siguiente

I. PETICIÓN

Negar el beneficio patentario a la solicitud contenida en el expediente **07-033-651**,
por no cumplir con los requisitos de patentabilidad a que se refieren los artículos

14 y 18 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, con base en los fundamentos de hecho y de derecho que me permito exponer a continuación.

II. LEGÍTIMO INTERÉS

Asiste a **TECNOQUÍMICAS S.A.**, legítimo interés para presentar esta oposición, pues la eventual concesión de la solicitud restringiría injustificadamente el empleo de ciertas sustancias y composiciones farmacéuticas carentes de novedad y nivel inventivo, en detrimento de sus legítimos intereses comerciales y de la libre competencia.

III. FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN

La solicitud de la referencia, la cual se refiere a sales de estroncio de la fórmula A-B-SO₃H que incluye 1,3-propanodisulfonato de estroncio; bis(3-amino-1-propanosulfonato) de estroncio; sulfonatoacetato de estroncio; bis(2-amino-1-etanosulfonato) de estroncio; 1,4-butanodisulfonato de estroncio y 1,2-bencenodisulfonato de estroncio; su método de preparación y la utilidad de las mismas en la fabricación de medicamentos útiles en el tratamiento de artrosis y/o osteoporosis no merece recibir el privilegio de patente de invención, tal y como lo demuestran los siguientes argumentos:

3.1. Cualquier persona medianamente versada en la materia, reconoce que la primera definición de ácido y base fue acuñada en la década de 1880 por Savane Arrhenius quien los definió como sustancias que pueden donar protones (H⁺) o iones hidróxido (OH⁻) respectivamente. Una definición mas general fue propuesta en 1923 por Johannes Brönsted y Thomas Lowry quienes enunciaron que una sustancia ácida es aquella que puede donar H⁺, y definieron a una base como una sustancia que puede aceptar protones; finalmente, una definición mas completa de ácidos y bases fue propuesta por Gilbert Lewis quien describió que un ácido es una sustancia que puede aceptar un par de electrones y una base es aquella que puede donar ese par.

Así mismo es necesario destacar que las reacciones entre ácidos y bases (denominadas reacciones de neutralización) son reacciones descritas ampliamente y conforman un conjunto de reacciones sencillas cuyos

resultados están sujetos a los valores de pKa que manejen los reactivos correspondientes, reactivos que se pueden clasificar como ácidos fuertes y débiles, y bases fuertes o débiles.

En el caso de la solicitud colombiana en trámite, tanto la reacción entre el ácido sulfónico de fórmula A-B-SO₃H con hidróxido de estroncio de la reivindicación 8, como la reacción entre la sal de potasio o de sodio del ácido sulfónico de fórmula A-B-SO₃H con cloruro de estroncio, se ajustan a las características ampliamente conocidas de este tipo de reacciones ácido-base, por lo cual, el método de obtención de sales de estroncio de dicha solicitud en trámite carece irrefutablemente de nivel inventivo.

- 3.2. Adicionalmente a lo descrito anteriormente, existen publicaciones de carácter científico y otros documentos que contiene la información necesaria para sustentar que la utilidad del estroncio (en sales) en trastornos óseos se reconoce con anterioridad, y que por lo tanto obtener cualquier otro tipo de sal o compuesto donador de estroncio, como en el caso de la solicitud colombiana, carece totalmente de nivel inventivo, veamos:

➤ La publicación científica "Strontium: New Drug. Postmenopausal Osteoporosis: Too Many Unknowns¹" revela:

Abstract:

Strontium ranelate is marketed in the European Union for the treatment of postmenopausal osteoporosis. Strontium, a cation closely related to calcium, was already used for this purpose in the 1950s but was abandoned because it caused bone mineralization disorders (mainly due to the high doses used at the time). Strontium has only been compared with placebo: there are no clinical trials versus a diphosphonate. On the basis of bone mineral density, two dose-finding studies suggested that, in women who are also taking calcium and vitamin D, the effective minimal dose of strontium is 1 g/day for primary prevention and 2 g/day for secondary prevention. In secondary prevention, a randomised, double-blind trial (SOTI) involving 1649 postmenopausal women who had already had an osteoporotic fracture and were also taking calcium + vitamin D, showed that 2 g strontium daily reduced the risk of symptomatic vertebral fractures compared with placebo (11.3% versus 17.4%) after three years of treatment. Another randomised, double-blind trial (TROPOS) involved 5091 women with osteoporosis of the femur. After three years of treatment with calcium, vitamin D, and either 2 g/day strontium or placebo, the risk of non vertebral osteoporotic fracture was lower in the strontium arm (10.9% versus 9.1%; relative risk 0.85, 95% confidence interval 0.71-1.01), although the difference was only just significant (p = 0.05). This trial failed to show that

¹ Strontium: new drug. Postmenopausal osteoporosis: too many unknowns. Fuente: (eng; includes abstract), Prescrire International [Prescrire Int], ISSN: 1167-7422, 2005 Dec; Vol. 14 (80), pp. 207-11; PMID: 16397977 En: Medline - EBSCO

strontium reduced the risk of femoral fracture. A retrospective subgroup analysis raised the possibility of a preventive effect on hip fracture in patients aged over 74 years, but again the difference had only borderline significance (relative risk 0.64, confidence interval 0.412-0.997). The SOTI and TROPOS studies were subsequently pooled for analysis. A retrospective subgroup analysis of women aged over 80 suggested some efficacy on non vertebral fractures, but this remains to be confirmed in a comparative trial with relevant outcome measures. The reports of these trials include little information on the adverse effects of strontium. Strontium caused a 50% increase in the risk of venous thromboembolism (including pulmonary embolism). Strontium also increased serum creatine kinase activity in 30% of patients. Strontium can affect mental functions, and this effect needs to be quantified. Neurological and muscular adverse effects were inadequately documented, although disorders of this type were observed in animals. The long-term adverse effects of strontium on bone (osteomalacia, pathological fractures, etc.) are unknown. Data from experimental studies and dialysis patients with renal failure raise the possibility of these adverse effects. In practice, there are too many unknowns surrounding the potential risks of strontium while there is not enough evidence of clinical advantages over diphosphonates.

➤ La publicación científica "Strontium As Therapy For Osteoporosis²" revela:

Abstract:

Osteoporosis is characterized by low bone mass and increased susceptibility to fracture. Recent in vitro studies showed that strontium ranelate, a novel agent containing two strontium atoms, acts as an effective anti-osteoporotic drug by inhibiting bone resorption by osteoclasts and promoting osteoblast replication and bone formation. Studies in animals demonstrated that strontium ranelate increases bone mass, microarchitecture and strength in intact rodents and prevents bone loss in osteopenic animals. Clinical studies show that strontium ranelate reduces the risk of vertebral and non-vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis. Together, these recent advances point to unique effects of strontium ranelate on bone cells and show that strontium ranelate has significant clinical benefits in the treatment of postmenopausal osteoporosis.

➤ La publicación científica "Deposition Of Strontium Salts In Hypertrophic Cartilage In Vitro³" revela:

Abstract:

The deposition of strontium salts in hypertrophic cartilage in vitro, by immersion of the cartilage in solutions containing strontium, inorganic phosphate and carbonate ions, has been confirmed, using spectroscopically pure strontium salts and cartilage dissected away from all calcified tissue. The deposits so formed have been shown by spectrum analysis to consist largely of a strontium phosphate or carbonatophosphate. We are very greatly indebted to Mr H. Ramage and to Dr N. Lucas for their advice and generous help in carrying out the numerous spectrographic analyses.

² Strontium as therapy for osteoporosis. Autores: Marie PJ Fuente: Current Opinion In Pharmacology [Curr Opin Pharmacol], ISSN: 1471-4892, 2005 Dec; Vol. 5 (6), pp. 633-6; En: Medline - EBSCO

³ Título: Deposition of strontium salts in hypertrophic cartilage in vitro. Autores: Robison R Fuente: Law KA, Rosenheim AH, The Biochemical Journal [Biochem J], ISSN: 0264-6021, 1936 Jan; Vol. 30 (1), pp. 66-8; En: Medline - EBSCO.



- La publicación científica "The Biological Role Of Strontium⁴" revela:

Abstract:

This review summarises old and more recent literature on the biological role of the bone-seeking trace metal strontium (Sr). It covers areas of chemistry, nutrition, toxicity, transport across biological membranes, homeostasis, general physiology, calcium-strontium interactions, and particularly the role of strontium in bone. The promoting action of strontium on calcium uptake into bone at moderate strontium supplementation, and the rachitogenic action of strontium at higher dietary strontium levels are emphasised. The literature is summarised of the novel antiosteoporotic drug strontium ranelate, which appears to act by a combination of reduced bone resorption and increased uptake of calcium into bone.

- La publicación científica "Delay Of Natural Bone Loss By Higher Intakes Of Specific Minerals And Vitamins" revela:

Abstract:

For early prevention or inhibition of postmenopausal and age-related bone loss, nutritional interventions might be a first choice. For some vitamins and minerals an important role in bone metabolism is known or suggested. Calcium and vitamin D support bone mineral density and are basic components in most preventive strategies. Magnesium is involved in a number of activities supporting bone strength, preservation, and remodeling. Fluorine and strontium have bone-forming effects. However, high amounts of both elements may reduce bone strength. Boron is especially effective in case of vitamin D, magnesium, and potassium deficiency. Vitamin K is essential for the activation of osteocalcin. Vitamin C is an important stimulus for osteoblast-derived proteins. Increasing the recommended amounts (US RDA 1989), adequate intakes (US DRI 1997), or assumed normal intakes of mentioned food components may lead to a considerable reduction or even prevention of bone loss, especially in late postmenopausal women and the elderly.

- La publicación científica "The Divalent Strontium Salt S12911 Enhances Bone Cell Replication And Bone Formation In Vitro⁵" revela:

Abstract:

In this study, we have determined the effect of the divalent strontium salt S12911 on bone cell replication and bone formation in two culture systems. In the first series of experiments, half-calvariae of newborn rats were cultured with S12911 from 24 to 96 h and labeled with 3H-thymidine for the last 6 h of culture or treated with S12911 for 24 h and labeled for 24 h with 3H-proline 24-48 h after the removal of the agent. Calvariae were then processed for histomorphometry. S12911 at 10(-3) M increased the replication of preosteoblastic cells by 30-50% after 24 h and by 60% after 96 h of treatment. This effect was specific, since the number of labeled osteoblasts and of periosteal cells was not changed. A transient 24 h treatment with S12911 at 10(-3) M increased bone formation 24 and 48 h after the removal of the agent.

⁴ The biological role of strontium. Pors Nielsen S. Department of Clinical Physiology, Hillerød Hospital, DK-3400 Hillerød, Denmark. spni@fa.dk. Bone. 2004 Sep;35(3):583-8.

⁵ The divalent strontium salt S12911 enhances bone cell replication and bone formation in vitro. Canalis E, Hott M, Deloffre P, Tsouderos Y, Marie PJ. Bone. 1996 Jun;18(6):517-23.

3H-proline labeled surfaces and bone formation rates were increased by 20%-35%. In the second series of experiments, sequential collagenase digestions were used to isolate cell populations enriched in fibroblasts or osteoblasts (Ob) from 22 day fetal rat calvariae. Treatment with S12911 at 10^{-3} M for 24 h enhanced DNA synthesis by three- to fourfold in cell populations enriched in fibroblasts and preosteoblastic cells. The effect was less pronounced and inconsistent in Ob cells. S12911 at 10^{-3} M for 24 h also increased collagen and non-collagen protein synthesis by 35% in Ob cells. These data indicate that the divalent strontium salt S12911 enhances bone cell replication and bone formation in vitro, an effect that may contribute to the previously reported effects of S12911 on trabecular bone mass in vivo.

➤ La publicación científica "Strontium distribution and interactions with bone mineral in monkey iliac bone after strontium salt (S 12911) administration"⁶ revela:

Abstract:

The analysis of the interaction of strontium (Sr) with bone mineral is of interest because a new agent containing Sr (S 12911) has shown positive effects on bone mass in various animal models of osteoporosis and is currently being developed for preventive and curative treatment of postmenopausal osteoporosis. Iliac bone samples were obtained from 20 male monkeys: 4 untreated control animals, 12 animals sacrificed at the end of a 13-week treatment with high dose levels of S 12911 (750, 275, or 100 mg/kg/day orally), and 4 animals sacrificed 6 weeks after the end of a 13-week treatment with S 12911 (750 or 100 mg/kg/day orally). The distribution of Sr was determined and quantified by X-ray microanalysis. Changes at the crystal level were evaluated by X-ray diffraction and Raman microspectrometry. In the control animals, traces of Sr were found to be homogeneously distributed throughout the bone tissue. In the treated monkeys, Sr could only be detected in calcified matrix. In monkeys sacrificed at the end of the treatment, Sr was found to be dose-dependently incorporated into the mineral substance of the compact and cancellous bone. Sr was heterogeneously distributed with three to four times more Sr in new than in old compact bone, and approximately two and a half times more Sr in new than in old cancellous bone. The bone Sr content dramatically decreased in the animals sacrificed 6 weeks after the end of the treatment. Diffraction showed no significant changes in the characteristics of the crystal lattice. Sr appeared to be easily exchangeable from bone mineral and was slightly linked to mature crystals through ionic substitutions. Even at the highest dose level tested, less than 1 calcium ion out of 10 was substituted by 1 Sr ion in each crystal. In conclusion, taken up by bone, Sr was heterogeneously distributed with a higher concentration in new than in old bone but induced no major modifications of the bone mineral (crystallinity, crystal structure) at the crystal level. As a result, a treatment with S 12911 Sr salt should not induce any alteration of bone mineral.

➤ La patente americana US 5,856,356 publicada el 05 de Enero de 1999 y titulada "USE OF STRONTIUM SALTS AND PHARMACEUTICAL

⁶ Strontium distribution and interactions with bone mineral in monkey iliac bone after strontium salt (S 12911) administration. Boivin G, Deloffre P, Perrat B, Panczer G, Boudeulle M, Mauras Y, Allain P, Tsouderos Y, Meunier PJ. J Bone Miner Res. 1996 Sep;11(9):1302-11.

COMPOSITIONS THEREOF FOR THE TREATMENT OF ARTHROSIS"

revela:

The applicant has now discovered that strontium, in the form of inorganic or organic salts, has remarkable pharmacological properties and finds application in therapy which is completely beneficial in the prevention and treatment of arthrosis.

Indeed, it has been discovered that strontium salts stimulate the synthesis, by human chondrocytes, of proteoglycans and of type II collagen.

These molecules are the two major components of the extracellular cartilaginous matrix. It is the combination of a high concentration of proteoglycans encrusted in a fibrous collagen network which confers on the tissue its mechanical properties.

Since the synthesis and the secretion of proteoglycans decrease with age, strontium salts are therefore of great interest in the prevention and treatment of arthrosis. Strontium salts are therefore particularly effective during the repair process which occurs in the initial phase of the disease.

(...)

Among the organic acids used to salify strontium in order to obtain the salts according to the present invention, there may be mentioned more particularly tartaric, malic, maleic, malonic, fumaric, gluconic, oxalic, lactic, succinic, methanesulfonic, ethanesulfonic, camphoric and citric acids as well as 2-[N,N-di(carboxymethyl)amino]-3-cyano-4-carboxymethylthiophene-5-carboxylic acid.

(...)

By way of example and with no limitation being implied, the present invention relates to the use, according to the invention, of the following strontium salts:

- 1) distrontium salt of 2-[N,N-di(carboxymethyl)amino]-3-cyano-4-carboxymethylthiophene-5-carboxylic acid,
- 2) strontium citrate,
- 3) strontium camphorate,
- 4) strontium ethanesulfonate,

(...)

- 5) strontium methanesulfonate,
- 6) strontium succinate,
- 7) strontium lactate,
- 8) strontium oxalate,
- 9) strontium gluconate,
- 10) strontium fumarate,
- 11) strontium malonate,
- 12) strontium maleate,
- 13) strontium malate,
- 14) strontium tartrate,
- 15) strontium phosphate,
- 16) strontium carbonate,
- 17) strontium nitrate,
- 18) strontium sulfate,
- 19) strontium chloride.

(...)

These pharmaceutical compositions will be provided in forms suitable for administrations by the oral, parenteral, transcutaneous, nasal, rectal or perlingual route, and especially in the form of injectable solutions, tablets, sublingual tablets, glossettes, gelatin capsules, capsules, lozenges, suppositories, creams, ointments, skin gels and the like.

In addition to a strontium salt, the pharmaceutical compositions according to the invention contain one or more excipients or vehicles chosen from diluents, lubricants, binders, disintegrating agents, absorbents, colorants, sweeteners and the like.

Como se puede apreciar, estas publicaciones y anterioridades recogen información referente al mecanismo a través del cual el estroncio ejerce su actividad sobre el tejido óseo, a las sales que forma y que se utilizan para el tratamiento de condiciones relacionadas a trastornos osteoporóticos (específicamente se hace mención de etanodisulfonato y metanosulfonato de estroncio que, si bien es cierto no son las mismas reveladas en la solicitud colombiana en trámite en sus reivindicaciones, si están estrechamente relacionadas con las mismas por provenir del ácido sulfónico), así mismo, su inclusión en formulaciones farmacéuticas que pueden utilizarse como medicamentos en el tratamiento de dichos trastornos (incluyendo osteoporosis y artrosis, que son los dos trastornos mencionados por la solicitud colombiana en su reivindicaciones 11 y 12).; con lo cual se ve seriamente afectado el nivel inventivo, puesto que toda esta información

conduce de manera obvia a todo lo planteado por el capítulo reivindicatorio de la solicitud en trámite.

Además, cabe señalar, que siendo el ranelato de estroncio⁷ una de las sales más representativas y utilizadas en el tratamiento de trastornos de este tipo, y teniendo en cuenta la información hasta aquí expuesta, es obvio para una persona medianamente versada en la materia que, a través de simples y conocidas reacciones ácido-base puede el Estroncio generar otro tipo de sales, las cuales deben ser evaluadas para determinar su actividad farmacológica y pueden ser incluidas en medicamentos para tratar osteoporosis y/o artrosis, en consecuencia, queda demostrada la ausencia de nivel inventivo de la solicitud colombiana en trámite.

Por lo expuesto respetuosamente llamo la atención sobre el hecho de que la solicitud de la referencia, en todas sus reivindicaciones, no cumple con los requisitos dispuestos en la Decisión 486 de 2000, por tal razón no puede ser objeto de privilegio de patente de invención.

IV. FUNDAMENTOS DE DERECHO

Son fundamentos de derecho el Capítulo I, artículos 14 y 18 (Requisitos de Patentabilidad), el artículo 30 (Reivindicaciones) y el artículo 42 (Oposiciones) de la Decisión 486 de 2000.

V. PRUEBAS

Ruego que se tengan como tales, sin perjuicio de que el Despacho considere oficiosamente, en particular de las allegadas por el suscrito a los expedientes mencionados en este escrito, las siguientes:

- Abstracts de las publicaciones científicas del numeral 3.2 del acápite de fundamentos de la oposición.
- La patente americana US 5,856,356 publicada el 05 de Enero de 1999 y titulada "USE OF STRONTIUM SALTS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS THEREOF FOR THE TREATMENT OF ARTHROSIS".

⁷ <http://www.sinab.unal.edu.co:2080/muse/servlet/MusePeer>

- Páginas impresas de la búsqueda de artículos científicos relacionados a ranelato de estroncio encontradas en el buscador de <http://www.sinab.unal.edu.co:2080/muse/servlet/MusePeer>

VII. ANEXOS

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

1. Certificados de existencia y representación legal de Tecnoquímicas S.A.
2. Poderes para actuar.
3. Constancia de pago de las tasas de tramitación de oposición.
4. Copia para correr traslado al solicitante.
5. Las mencionadas en el acápite de pruebas

VIII. NOTIFICACIONES

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

Señor Superintendente,



JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79'152.473 de Usaquén

T.P. 44.655 de C.S.J.

13
95All Databases... PubMed... for
Search PubMed Go Clear

Links Preview/Index History Clipboard Details

Display AbstractPlus Show 20 Sort By Send to

Alt: 1 Review 0

Links

1: Prescrire Int. 2005 Dec;14(80):207-11.

Strontium: new drug. Postmenopausal osteoporosis: too many unknowns.

[No authors listed]

(1) Strontium ranelate is marketed in the European Union for the treatment of postmenopausal osteoporosis. Strontium, a cation closely related to calcium, was already used for this purpose in the 1950s but was abandoned because it caused bone mineralization disorders (mainly due to the high doses used at the time). (2) Strontium has only been compared with placebo: there are no clinical trials versus a diphosphonate. (3) On the basis of bone mineral density, two dose-finding studies suggested that, in women who are also taking calcium and vitamin D, the effective minimal dose of strontium is 1 g/day for primary prevention and 2 g/day for secondary prevention. (4) In secondary prevention, a randomised, double-blind trial (SOTI) involving 1649 postmenopausal women who had already had an osteoporotic fracture and were also taking calcium + vitamin D, showed that 2 g strontium daily reduced the risk of symptomatic vertebral fractures compared with placebo (11.3% versus 17.4%) after three years of treatment. (5) Another randomised, double-blind trial (TROPOS) involved 5091 women with osteoporosis of the femur. After three years of treatment with calcium, vitamin D, and either 2 g/day strontium or placebo, the risk of non vertebral osteoporotic fracture was lower in the strontium arm (10.9% versus 9.1%; relative risk 0.85, 95% confidence interval 0.71-1.01), although the difference was only just significant ($p = 0.05$). This trial failed to show that strontium reduced the risk of femoral fracture. A retrospective subgroup analysis raised the possibility of a preventive effect on hip fracture in patients aged over 74 years, but again the difference had only borderline significance (relative risk 0.64, confidence interval 0.412-0.997). (6) The SOTI and TROPOS studies were subsequently pooled for analysis. A retrospective subgroup analysis of women aged over 80 suggested some efficacy on non vertebral fractures, but this remains to be confirmed in a comparative trial with relevant outcome measures. (7) The reports of these trials include little information on the adverse effects of strontium. Strontium caused a 50% increase in the risk of venous thromboembolism (including pulmonary embolism). Strontium also increased serum creatine kinase activity in 30% of patients. Strontium can affect mental functions, and this effect needs to be quantified. Neurological and muscular adverse effects were inadequately documented, although disorders of this type were observed in animals. (8) The long-term adverse effects of strontium on bone (osteomalacia, pathological fractures, etc.) are unknown. Data from experimental studies and dialysis patients with renal failure raise the possibility of these adverse effects. (9) In practice, there are too many unknowns surrounding the potential risks of strontium while there is not enough evidence of clinical advantages over diphosphonates.

PMID: 16397977 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Display AbstractPlus Show 20 Sort By Send to

Related Links

Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis: a systematic review. 2005

The clinical effectiveness and cost effectiveness of strontium ranelate for the prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. 2007

Teriparatide, new preparation. Osteoporosis: less well evaluated than alendronate acid. [Prescrire Int. 2005]

Strontium ranelate: a new paradigm in the treatment of osteoporosis. [Drugs Today (Berl). 2005]

A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, teriparatide and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis [Health Technol Assess. 2005]

See all Related Articles

Patient Drug Information

Alendronate (Fosamax®, Fosamax Plus D®):
Pending revision, the material in this section should be considered in light of more recently available information in the MedWatch notification at the beginning of this monograph.

View more

Write to the Help Desk

NCBI | NLM | NIH

Department of Health & Human Services

Privacy Statement | Freedom of Information Act | Disclaimer

14
96

All databases: PubMed Nucleotide Protein Genes Structure CPTN PNC Journals Books
Search PubMed for

Links Preview History Clipboard Details

Note: Performing your original search, *Strontium As Therapy For Osteoporosis*, in PubMed will retrieve 211 citations.

Display: AbstractPlus 20

1: [Curr Opin Pharmacol. 2005 Dec;5\(6\):633-6. Epub 2005 Sep 23.](#)

Strontium as therapy for osteoporosis.

Marie PJ.

INSERM U606 and University Paris 7, Lariboisière Hospital, 2 Rue Ambroise Paré, 75475 Paris cedex 10, France. pierre.marie@larib.inserm.fr

Osteoporosis is characterized by low bone mass and increased susceptibility to fracture. Recent in vitro studies showed that strontium ranelate, a novel agent containing two strontium atoms, acts as an effective anti-osteoporotic drug by inhibiting bone resorption by osteoclasts and promoting osteoblast replication and bone formation. Studies in animals demonstrated that strontium ranelate increases bone mass, microarchitecture and strength in intact rodents and prevents bone loss in osteopenic animals. Clinical studies show that strontium ranelate reduces the risk of vertebral and non-vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis. Together, these recent advances point to unique effects of strontium ranelate on bone cells and show that strontium ranelate has significant clinical benefits in the treatment of postmenopausal osteoporosis.

PMID: 16183330 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Display: AbstractPlus 20

Related Links

- Strontium ranelate in osteoporosis [Curr Opin Bone Joint. 2007]
- Strontium ranelate: a new paradigm in the treatment of osteoporosis. [Lancet Today (Onc.). 2007]
- Strontium ranelate: a dual mode of action rebalancing bone turnover in favour of bone formation. 2006]
- [Strontium ranelate: a novel concept for the treatment of osteoporosis] [Wien Klin Wochenschr. 2003]
- The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. [N Engl J Med. 2006]

[See all Related Articles...](#)

[Write to the Help Desk](#)

[NCBI | NLM | NIH](#)

[Department of Health & Human Services](#)

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

f5-
97

XIII. DEPOSITION OF STRONTIUM SALTS IN HYPERTROPHIC CARTILAGE *IN VITRO*.

By ROBERT ROBISON, KATHLEEN ALICE O'DELL LAW
AND ADELE HELEN ROSENHEIM.

From the Biochemical Department, the Lister Institute, London.

(Received November 30th, 1935.)

EXPERIMENTS on the deposition of barium, strontium and magnesium salts in bone slices *in vitro* have been previously reported [Robison and Rosenheim, 1934] and have shown that the calcifying mechanism is not entirely specific for the calcium salt of bone, although the properties of this salt are very specially appropriate to the function which it fulfils. Deposits of the phosphates (or carbonato-phosphates) of these allied metals were produced in the matrix of the hypertrophic cartilage by agency of the phosphatase mechanism. The behaviour of strontium showed further resemblance to that of calcium in that its salts could also be deposited in the cartilage from supersaturated inorganic solutions, in absence of added phosphoric ester, that is, by the agency of the second mechanism.

This reaction of hypertrophic cartilage towards strontium salts gained interest as a result of the experiments of Sobel *et al.* [1934] who showed that the substitution of SrCO_3 for CaCO_3 in a rickets-producing diet caused the development in rats of a severe type of rickets which was not cured by vitamin D therapy. Bone slices from these rats also failed to become calcified *in vitro* in artificial sera which produced good deposits in bone slices from rats suffering from rickets of the usual type. It was subsequently shown [Sobel *et al.*, 1935, 1, 2] that there is a marked diminution, but not a complete destruction, of the calcifying power of the bones of animals suffering from strontium rickets and that the activity of the calcifying mechanism can be restored both *in vivo* and *in vitro* by bathing the bone cells in fluids free from strontium. It was shown that Sr^{++} strongly inhibits calcification *in vitro* but does not affect the activity of phosphatase even in concentrations as high as 80 mg. $\text{Sr}/100$ ml. These authors suggest that Sr combines with a factor in the bone whose concentration plays a part in calcification.

In view of these results it appears worth while to describe briefly some further experiments which confirm and extend our previous findings although they do not provide the full information for which we sought, namely the exact composition of the deposits. We first investigated the possibility that the deposits obtained in the earlier experiments and presumed to consist of strontium salts were in reality calcium salts, the calcium being derived either from the strontium chloride used in preparing the solutions or from the calcified portions of the bone slices themselves. Specimens of the strontium chloride previously used were submitted to spectrographic analysis and were found to contain appreciable amounts of calcium; the deposits produced in hypertrophic cartilage by solutions prepared from this salt were however shown to contain strontium. It is a reasonable assumption that even if the values of the product $\text{Ca} \times \text{P}$ in these solutions were high enough for calcification *in vitro* in absence of Sr (and this is very unlikely), calcification would have been completely inhibited by the high concentration of Sr.

Other specimens of strontium chloride, supplied by well-known firms, were also found to contain calcium; but a satisfactory specimen ("Specpure") was

obtained from Messrs A. Hilger, Ltd. The degree of purity of this salt was 99.993%; it contained only 0.0013% Ca reckoned on its Sr content. With this salt our further experiments were carried out.

The technique was similar to that previously described. Slices from the heads of the tibiae and humeri of rachitic rats were immersed for periods of 10–22 hours in the solutions at 37° and p_H 7.2–7.3; this p_H was slightly lower than usual in order to lessen the marked tendency of the strontium solutions to spontaneous precipitation. With 0.01 *M* or 0.005 *M* Sr, dense deposits extending through most of the zone of hypertrophic cartilage were uniformly obtained with solutions containing glycerophosphoric ester equivalent to 30 mg. P/100 ml. but no inorganic phosphate. Deposits were also obtained with regularity in absence of ester with solutions containing Sr and inorganic phosphate in suitable concentrations. The Sr × P product (500–900) was much higher than the Ca × P product required for calcification *in vitro*. For deposition in absence of ester a basal solution containing 0.6% NaHCO₃ and 0.6% or 0.4% NaCl was again found to give the best results. Basal solution B, similar to that used for calcification *in vitro* [Robison and Rosenheim, 1934, p. 685] and containing 0.22% NaHCO₃ but no sulphate, gave rather poor deposits with general precipitation. Typical results of these experiments are shown in Table I.

Table I. *Deposition of Sr salts in hypertrophic cartilage in vitro.*

Concentration of SrCl ₂ ("Specpure")	g. per 100 ml. NaHCO ₃	mg. per 100 ml.		Deposition in cartilage (max. 10 $\equiv$)	Sr × P
		P inorganic	P organic		
0.01 <i>M</i>	0.6	7	0	8 $\equiv$, 9 $\equiv$	616
0.01 <i>M</i>	"	8	0	9 $\equiv$, 6 $\equiv$	704
0.005 <i>M</i>	"	12	0	6 $\equiv$, 5 $\equiv$	524
0.005 <i>M</i>	"	16	0	7 $\equiv$, 7 $\equiv$	706
0.0025 <i>M</i>	"	30	0	8 $\equiv$	660
0.0025 <i>M</i>	"	40	0	7 $\equiv$	880
0.01 <i>M</i>	0.22 (B)	9	0	1 $\equiv$	792
0.01 <i>M</i>	"	10	0	5 $\equiv$	880
0.005 <i>M</i>	"	16	0	2 $\equiv$	706
0.0025 <i>M</i>	"	30	0	2 $\equiv$	660
0.0025 <i>M</i>	"	40	0	3 $\equiv$	830
0.01 <i>M</i>	0.05	0	30	9 $\equiv$, 9 $\equiv$, 10 $\equiv$	
0.05 <i>M</i>	"	0	30	5 $\equiv$	

Deposition in hypertrophic cartilage free from calcified tissue.

In order to eliminate as far as possible the objection that calcium might be derived from the bone slice itself, experiments were also carried out with segments of cartilage dissected from the metaphyses of tibiae and free from all calcified tissue. Deposition occurred in these segments as regularly and as heavily as in the usual bone slices. Spectrographic analysis showed that these cartilage segments, when removed from the bone, contained only traces of calcium, in amounts of the order 0.001–0.003 mg.

Nature of the deposits formed in hypertrophic cartilage in vitro with the experimental strontium solutions.

The spectrographic examination of the deposits obtained in the earlier experiments was carried out by the method of Ramage [1929; Sheldon and Ramage, 1931]. In the later experiments a method of spark spectrum analysis was employed, using copper electrodes. The zone of hypertrophic cartilage containing the deposit was dissected under a binocular microscope and placed in 0.5 ml. *N* HCl; after 16–20 hours 0.5 ml. H₂O was added. Inorganic phosphate

was estimated colorimetrically in 0.5 ml. of this extract. Tests carried out by ashing the residual cartilage showed that extraction was complete. For the spectrographic examination, 0.01 ml. of the extract was pipetted on to the electrode and evaporated by gentle warming; three successive exposures, each of 15 sec., were made. The standard solutions contained Sr, Ca, inorganic phosphate and HCl in concentrations as close as possible to those present in the cartilage extracts. The presence of phosphate had a very marked effect in reducing the intensity of the Ca and Sr lines.

Table II shows some typical results obtained with segments of hypertrophic cartilage from which all calcified cartilage and bone had been dissected away. Three of these segments were immersed for 17 hours in a solution containing

Table II. *Composition of deposits formed in hypertrophic cartilage.*

Composition of solution			Composition of deposits (HCl extracts of cartilage)		
Sr (M)	Inorganic phosphate mg. P/100 ml.	Deposition in cartilage	Sr (mg.)	Ca (mg.)	P (mg.)
0.0025	10	—	0	0.003	0.001
"	"	—	0	"	"
"	"	—	0	"	"
"	40	+	0.26	"	0.040
"	"	+	0.20	"	0.022
"	"	+	0.24	"	0.030

0.0025 M Sr, 40 mg. P/100 ml. as inorganic phosphate, 0.6 g. NaHCO₃ and 0.6 g. NaCl per 100 ml. The other three segments, which served as controls, were immersed for a similar period in a solution containing too low a concentration of phosphate (10 mg. P/100 ml.) to yield any deposit in the cartilage. Great accuracy cannot be claimed for the values for Sr so far obtained by this method, but they undoubtedly prove that the deposits formed in cartilage consist largely of strontium phosphate or carbonatophosphate. The values of the ratio Sr : P suggest that the proportion of carbonate may be higher in these deposits than in the bone salt, but a definite opinion on this point cannot be expressed until more reliance can be placed on the results of the spectrographic analyses. It would seem that the cartilage itself firmly retains a trace of calcium which is not removed by immersion in the strontium solutions.

SUMMARY.

1. The deposition of strontium salts in hypertrophic cartilage *in vitro*, by immersion of the cartilage in solutions containing strontium, inorganic phosphate and carbonate ions, has been confirmed, using spectroscopically pure strontium salts and cartilage dissected away from all calcified tissue.
2. The deposits so formed have been shown by spectrum analysis to consist largely of a strontium phosphate or carbonatophosphate.

We are very greatly indebted to Mr H. Ramage and to Dr N. Lucas for their advice and generous help in carrying out the numerous spectrographic analyses.

REFERENCES.

- Ramage (1929). *Nature*, 123, 601.
 Robison and Rosenheim (1934). *Biochem. J.* 28, 684.
 Sheldon and Ramage (1931). *Biochem. J.* 25, 1608.
 Sobel, Cohen and Kramer (1935, 1). *Biochem. J.* 29, 2640.
 ——— (1935, 2). *Biochem. J.* 29, 2646.
 ——— Goldfarb and Kramer (1934). *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 31, 869.

NCBI

PubMed A service of the U.S. National Library of Medicine
and the National Institutes of Health

My NCBI

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

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

Search PubMed

for

[Go](#) [Clear](#)

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

Display AbstractPlus

Show 20

Sort By

Send to



All: 1



Review: 1

[Click to change filter selection through MyNCBI](#)☐ 1: [Bone. 2004 Sep;35\(3\):583-8.](#) [ELSEVIER](#) [Links](#)

The biological role of strontium.

[Pors Nielsen S.](#)

Department of Clinical Physiology, Hillerød Hospital, DK-3400 Hillerød, Denmark. spni@fa.dk

This review summarises old and more recent literature on the biological role of the bone-seeking trace metal strontium (Sr). It covers areas of chemistry, nutrition, toxicity, transport across biological membranes, homeostasis, general physiology, calcium-strontium interactions, and particularly the role of strontium in bone. The promoting action of strontium on calcium uptake into bone at moderate strontium supplementation, and the rachitogenic action of strontium at higher dietary strontium levels are emphasised. The literature is summarised of the novel antiosteoporotic drug strontium ranelate, which appears to act by a combination of reduced bone resorption and increased uptake of calcium into bone.

PMID: 15336592 [PubMed - indexed for MEDLINE]

101

Related Links

- [Long-term strontium ranelate administration in monkeys preserves characteristics of bone mineral crystals and degree of mineralization of bone. \[J Bone Miner Res. 2005\]](#)
- [Strontium ranelate: an increased bone quality leading to vertebral antifracture efficacy at all stages. \[Bone. 2006\]](#)
- [\[Strontium ranelate: a novel concept for the treatment of osteoporosis\] \[Wien Klin Wochenschr. 2005\]](#)
- [Strontium ranelate, a dual mode of action rebalancing bone turnover in favour of bone formation. \[Curr Opin Rheumatol. 2006\]](#)
- [Strontium ranelate: a novel mode of action optimizing bone formation and resorption. \[Osteoporos Int. 2005\]](#)

• [» See all Related Articles...](#)

Display AbstractPlus



Show 20



Sort By



Send to



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

2/0
102

NCBI

PubMed A service of the U.S. National Library of Medicine
and the National Institutes of Health

My NCBI

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

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

Search PubMed

for

Go

Clear

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

Display AbstractPlus

Show 20

Sort By

Send to



All: 1



Review: 1

[Click to change filter selection through MyNCBI.](#)☐ 1: [Bone. 2004 Sep;35\(3\):583-8.](#) [ELSEVIER](#) [Links](#)

The biological role of strontium.

[Pors Nielsen S.](#)

Department of Clinical Physiology, Hillerød Hospital, DK-3400 Hillerød, Denmark. spni@fa.dk

This review summarises old and more recent literature on the biological role of the bone-seeking trace metal strontium (Sr). It covers areas of chemistry, nutrition, toxicity, transport across biological membranes, homeostasis, general physiology, calcium-strontium interactions, and particularly the role of strontium in bone. The promoting action of strontium on calcium uptake into bone at moderate strontium supplementation, and the rachitogenic action of strontium at higher dietary strontium levels are emphasised. The literature is summarised of the novel antiosteoporotic drug strontium ranelate, which appears to act by a combination of reduced bone resorption and increased uptake of calcium into bone.

PMID: 15336592 [PubMed - indexed for MEDLINE]

31
103

Related Links

- [Long-term strontium ranelate administration in monkeys preserves characteristics of bone mineral crystals and degree of mineralization of bone. \[J Bone Miner Res. 2005\]](#)
- [Strontium ranelate: an increased bone quality leading to vertebral antifracture efficacy at all stages. \[Bone. 2006\]](#)
- [\[Strontium ranelate: a novel concept for the treatment of osteoporosis\] \[Wien Klin Wochenschr. 2005\]](#)
- [Strontium ranelate: a dual mode of action rebalancing bone turnover in favour of bone formation. \[Curr Opin Rheumatol. 2006\]](#)
- [Strontium ranelate: a novel mode of action optimizing bone formation and resorption. \[Osteoporos Int. 2005\]](#)

• [» See all Related Articles...](#)

Display AbstractPlus

Show 20 Sort By Send to

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

22
104

NCBI

PubMed A service of the U.S. National Library of Medicine
and the National Institutes of Health

My NCBI ☐

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

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

Search for

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

Display Show Sort By Send to

All: 1 Review: 1 [Click to change filter selection through MyNCBI.](#)

☐ 1: [Crit Rev Food Sci Nutr. 2001 May;41\(4\):225-49. Links](#)

Delay of natural bone loss by higher intakes of specific minerals and vitamins.

[Schaafsma A](#), [de Vries PJ](#), [Saris WH](#).

Friesland Coberco Dairy Foods, Dep. of Research & Development Leeuwarden, The Netherlands.
a.schaafsma@fdf.nl

For early prevention or inhibition of postmenopausal and age-related bone loss, nutritional interventions might be a first choice. For some vitamins and minerals an important role in bone metabolism is known or suggested. Calcium and vitamin D support bone mineral density and are basic components in most preventive strategies. Magnesium is involved in a number of activities supporting bone strength, preservation, and remodeling. Fluorine and strontium have bone-forming effects. However, high amounts of both elements may reduce bone strength. Boron is especially effective in case of vitamin D, magnesium, and potassium deficiency. Vitamin K is essential for the activation of osteocalcin. Vitamin C is an important stimulus for osteoblast-

283
105

- derived proteins. Increasing the recommended amounts (US RDA 1989), adequate intakes (US DRI 1997), or assumed normal intakes of mentioned food components may lead to a considerable reduction or even prevention of bone loss, especially in late postmenopausal women and the elderly.

PMID: 11401244 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Related Links

- [The role of vitamins in the prevention of osteoporosis--a brief status report.](#) [Int J Vitam Nutr Res. 1999]
- [Calcium and vitamin D nutrition and bone disease of the elderly.](#) [Public Health Nutr. 2001]
- [Osteoporosis: the role of micronutrients.](#) [Am J Clin Nutr. 2005]
- [Vitamin D and bone health in postmenopausal women.](#) [J Womens Health (Larchmt). 2003]
- [\[Osteoporosis and intake of vitamins\]](#) [Clin Calcium. 2005]

• [» See all Related Articles](#)

Patient Drug Information

- [Potassium \(Glu-K®, K+ 10®, K+ 8®, ...\)](#) Potassium is essential for the proper functioning of the heart, kidneys, muscles, nerves, and digestive system. Usually the food you eat supplies all of the potassium you need. However, certain diseases (e.g., kidney dis...
[» read more ...](#)
- [Ascorbic Acid \(Cecon® Drops, Cenolate®, Cevi-Bid®, ...\)](#) Ascorbic acid is used to prevent and treat scurvy, a disease caused by a lack of vitamin C in the body.
[» read more ...](#)

Display [AbstractPlus](#) [Show](#) 20 [Sort By](#) [Send to](#)

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

24
106

NCBI

PubMed A service of the U.S. National Library of Medicine
and the National Institutes of Health

My NCBI

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

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

Search PubMed

for

[Go](#) [Clear](#)

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

Display AbstractPlus

Show 20

Sort By

Send to



All: 1



Review: 0

[Click to change filter selection through MyNCBI](#)☐ 1: [Bone. 1996 Jun;18\(6\):517-23](#) [ELSEVIER](#) [Links](#)

The divalent strontium salt S12911 enhances bone cell replication and bone formation in vitro.

[Canalis E](#), [Hott M](#), [Deloffre P](#), [Tsouderos Y](#), [Marie PJ](#).

Saint Francis Hospital and Medical Center, Department of Research, Hartford, CT 06105-1299, USA.

In this study, we have determined the effect of the divalent strontium salt S12911 on bone cell replication and bone formation in two culture systems. In the first series of experiments, half-calvariae of newborn rats were cultured with S12911 from 24 to 96 h and labeled with 3H-thymidine for the last 6 h of culture or treated with S12911 for 24 h and labeled for 24 h with 3H-proline 24-48 h after the removal of the agent. Calvariae were then processed for histomorphometry. S12911 at 10(-3) M increased the replication of preosteoblastic cells by 30-50% after 24 h and by 60% after 96 h of treatment. This effect was specific, since the number of labeled osteoblasts and of periosteal cells was not changed. A transient 24 h treatment with

38
107

S12911 at 10(-3) M increased bone formation 24 and 48 h after the removal of the agent. 3H-proline labeled surfaces and bone formation rates were increased by 20%-35%. In the second series of experiments, sequential collagenase digestions were used to isolate cell populations enriched in fibroblasts or osteoblasts (Ob) from 22 day fetal rat calvariae. Treatment with S12911 at 10(-3) M for 24 h enhanced DNA synthesis by three- to fourfold in cell populations enriched in fibroblasts and preosteoblastic cells. The effect was less pronounced and inconsistent in Ob cells. S12911 at 10(-3) M for 24 h also increased collagen and non-collagen protein synthesis by 35% in Ob cells. These data indicate that the divalent strontium salt S12911 enhances bone cell replication and bone formation in vitro, an effect that may contribute to the previously reported effects of S12911 on trabecular bone mass in vivo.

PMID: 8805991 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Related Links

- [An uncoupling agent containing strontium prevents bone loss by depressing bone resorption and maintaining bone formation in estrogen-deficient rats. \[J Bone Miner Res. 1993\]](#)
- [Platelet-derived growth factor enhances bone cell replication, but not differentiated function of osteoblasts. \[Endocrinology. 1994\]](#)
- [Normal matrix mineralization induced by strontium ranelate in MC3T3-E1 osteogenic cells. \[Metabolism. 2004\]](#)
- [S12911-2 reduces bone loss induced by short-term immobilization in rats. \[Bone. 2003\]](#)
- [Effects of deflazacort on aspects of bone formation in cultures of intact calvariae and osteoblast-enriched cells. \[J Bone Miner Res. 1992\]](#)

• [» See all Related Articles...](#)

Display AbstractPlus

Show

20

Sort By

Send to

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

26
108

NCBI

PubMed A service of the U.S. National Library of Medicine
and the National Institutes of Health

My NCBI

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

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

Search PubMed

for

Go

Clear

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

Display AbstractPlus

Show 20

Sort By

Send to



All: 1



Review: 0

[Click to change filter selection through MyNCBI.](#)☐ 1: [J Bone Miner Res. 1996 Sep;11\(9\):1302-11.](#) [Links](#)

Strontium distribution and interactions with bone mineral in monkey iliac bone after strontium salt (S 12911) administration.

Boivin G, Deloffre P, Perrat B, Panczer G, Boudeulle M, Mauras Y, Allain P, Tsouderos Y, Meunier PJ.

Laboratoire d'Histodynamique Osseuse, Faculte A. Carrel, Lyon, France.

The analysis of the interaction of strontium (Sr) with bone mineral is of interest because a new agent containing Sr (S 12911) has shown positive effects on bone mass in various animal models of osteoporosis and is currently being developed for preventive and curative treatment of postmenopausal osteoporosis. Iliac bone samples were obtained from 20 male monkeys: 4 untreated control animals, 12 animals sacrificed at the end of a 13-week treatment with high dose levels of S 12911 (750, 275, or 100 mg/kg/day orally), and 4 animals sacrificed 6 weeks after the end of a 13-week treatment with S 12911 (750 or 100 mg/kg/day orally). The distribution of Sr

was determined and quantified by X-ray microanalysis. Changes at the crystal level were evaluated by X-ray diffraction and Raman microspectrometry. In the control animals, traces of Sr were found to be homogeneously distributed throughout the bone tissue. In the treated monkeys, Sr could only be detected in calcified matrix. In monkeys sacrificed at the end of the treatment, Sr was found to be dose-dependently incorporated into the mineral substance of the compact and cancellous bone. Sr was heterogeneously distributed with three to four times more Sr in new than in old compact bone, and approximately two and a half times more Sr in new than in old cancellous bone. The bone Sr content dramatically decreased in the animals sacrificed 6 weeks after the end of the treatment. Diffraction showed no significant changes in the characteristics of the crystal lattice. Sr appeared to be easily exchangeable from bone mineral and was slightly linked to mature crystals through ionic substitutions. Even at the highest dose level tested, less than 1 calcium ion out of 10 was substituted by 1 Sr ion in each crystal. In conclusion, taken up by bone, Sr was heterogeneously distributed with a higher concentration in new than in old bone but induced no major modifications of the bone mineral (crystallinity, crystal structure) at the crystal level. As a result, a treatment with S 12911 Sr salt should not induce any alteration of bone mineral.

PMID: 8864905 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Related Links

- [The mineralization of bone tissue: a forgotten dimension in osteoporosis research.](#) [Osteoporos Int. 2003]
- [Long-term strontium ranelate administration in monkeys preserves characteristics of bone mineral crystals and degree of mineralization of bone.](#) [J Bone Miner Res. 2005]
- [Strontium ranelate in osteoporosis.](#) [Curr Pharm Des. 2002]
- [Strontium ranelate: a new paradigm in the treatment of osteoporosis.](#) [Drugs Today (Barc). 2003]
- [Strontium ranelate: dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis--a 2-year randomized placebo controlled trial.](#) [J Clin Endocrinol Metab. 2002]

• [» See all Related Articles...](#)

Display ☐ AbstractPlus ☐ Show 20 ☐ Sort By ☐ Send to ☐

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



US005856356A

United States Patent [19]

Tsouderos et al.

[11] **Patent Number:** 5,856,356[45] **Date of Patent:** Jan. 5, 1999

[54] **USE OF STRONTIUM SALTS AND
PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS
THEREOF FOR THE TREATMENT OF
ARTHRISIS**

[75] **Inventors:** Yannis Tsouderos, La Celle Saint
Cloud; Pascale Deloffre, Courbevoie;
Michel Wierzbicki, L'Etang la Ville,
all of France

[73] **Assignee:** Adir et Compagnie, Courbevoie,
France

[21] **Appl. No.:** 873,117

[22] **Filed:** Jun. 11, 1997

[30] **Foreign Application Priority Data**

Jun. 17, 1996 [FR] France 96 07475

[51] **Int. Cl.⁶** A61K 31/28

[52] **U.S. Cl.** 514/492

[58] **Field of Search** 514/492; 424/600,
424/665

[56] **References Cited****U.S. PATENT DOCUMENTS**

4,152,431	5/1979	Klein	424/245
4,939,164	7/1990	Wierzbicki et al.	514/423
5,128,367	7/1992	Wierzbicki et al.	514/447

OTHER PUBLICATIONS

W.P. Saunders, "Dorland's Illustrated Medical Dictionary"
27th Edition, pp. 147, 148, 1197, and 1200 (1988).

Primary Examiner—Kevin E. Weddington
Attorney, Agent, or Firm—The Firm of Gordon W.
Hueschen

[57] **ABSTRACT**

The invention relates to the use of strontium salts and
pharmaceutical compositions thereof for the treatment of
arthritis through stimulation of the synthesis of proteogly-
cans and type II collagen by chondrocytes.

4 Claims, No Drawings

1

USE OF STRONTIUM SALTS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS THEREOF FOR THE TREATMENT OF ARTHROSIS

The present invention relates to the use of strontium salts for the production of pharmaceutical compositions intended for the prevention and treatment of arthrosis.

BACKGROUND OF THE INVENTION

The use of strontium salts for therapeutic purposes has already been the subject of numerous publications and patents. By way of example, U.S. Pat. No. 4,152,431 describes alkali metal salts which can be used in the treatment of inflammation. Patent WO-A-94/09798 presents sulfate complexes of various metals which are active in the treatment of skin diseases. The work by Olle Svensson et al. (*Acta Path. Microbiol. Immunol. Scand., Sect. A*, 93, (1985), 115-120) shows that strontium plays a role in certain cases of rickets.

DESCRIPTION OF INVENTION

The applicant has now discovered that strontium, in the form of inorganic or organic salts, has remarkable pharmacological properties and finds application in therapy which is completely beneficial in the prevention and treatment of arthrosis.

Indeed, it has been discovered that strontium salts stimulate the synthesis, by human chondrocytes, of proteoglycans and of type II collagen.

These molecules are the two major components of the extracellular cartilaginous matrix. It is the combination of a high concentration of proteoglycans encrusted in a fibrous collagen network which confers on the tissue its mechanical properties.

Since the synthesis and the secretion of proteoglycans decrease with age, strontium salts are therefore of great interest in the prevention and treatment of arthrosis. Strontium salts are therefore particularly effective during the repair process which occurs in the initial phase of the disease.

The present invention relates to the use of divalent strontium salts of organic or inorganic acids for the production of pharmaceutical compositions intended for the prevention and treatment of arthrosis.

Among the inorganic acids used to salify strontium in order to obtain the salts according to the present invention, there may be mentioned more particularly hydrochloric, sulfuric, nitric, carbonic and phosphoric acids.

Among the organic acids used to salify strontium in order to obtain the salts according to the present invention, there may be mentioned more particularly tartaric, malic, maleic, malonic, fumaric, gluconic, oxalic, lactic, succinic, methanesulfonic, ethanesulfonic, camphoric and citric acids as well as 2-[N,N-di(carboxymethyl)amino]-3-cyano-4-carboxymethylthiophene-5-carboxylic acid.

By way of example and with no limitation being implied, the present invention relates to the use, according to the invention, of the following strontium salts:

- 1) distrontium salt of 2-[N,N-di(carboxymethyl)amino]-3-cyano-4-carboxymethylthiophene-5-carboxylic acid,
- 2) strontium citrate,
- 3) strontium camphorate,
- 4) strontium ethanesulfonate,

2

- 5) strontium methanesulfonate,
- 6) strontium succinate,
- 7) strontium lactate,
- 8) strontium oxalate,
- 9) strontium gluconate,
- 10) strontium fumarate,
- 11) strontium malonate,
- 12) strontium maleate,
- 13) strontium malate,
- 14) strontium tartrate,
- 15) strontium phosphate,
- 16) strontium carbonate,
- 17) strontium nitrate,
- 18) strontium sulfate,
- 19) strontium chloride.

The preferred strontium salt of the present invention is the distrontium salt of 2-[N,N-di(carboxymethyl)amino]-3-cyano-4-carboxymethylthiophene-5-carboxylic acid which has been described in patent EP-B-0 415 850 for its antios-teoporotic properties and its use in the treatment of skin and vascular ageing, of hepatic conditions and of dental conditions.

Arthrosis is anatomically characterized by an initial and primary destruction of the articular cartilages.

Under normal conditions, the renewal of the cartilage is a very slow process consisting of a phase of resorption by the chondrocytes which is directly compensated by a phase of formation by these same chondrocytes.

Under pathological conditions, the renewal of the cartilage may accelerate, leading to an early cartilage repair reaction followed by a cellular decompensation and a degradation of the cartilage. The repair reaction results from a clonal multiplication of the chondrocytes and from their increased synthesis of the matrix components of cartilage (D. Hamerman et al., *N. Eng. J. Med.*, (1989), 320 (20), 1322-1330).

This homeostatic reaction is not appropriate and depends on systemic hormones and growth factors the secretions of which decrease with age. The resorption of the cartilage is regulated by enzymes and free radicals produced by adjacent tissues, but also and especially by the chondrocyte itself.

It is therefore most particularly advantageous to have pharmaceutical compositions which make it possible to act on the chondrocytic metabolism, both on chondroformation and on chondroresorption.

These pharmaceutical compositions will be provided in forms suitable for administrations by the oral, parenteral, transcutaneous, nasal, rectal or perlingual route, and especially in the form of injectable solutions, tablets, sublingual tablets, glossettes, gelatin capsules, capsules, lozenges, suppositories, creams, ointments, skin gels and the like.

In addition to a strontium salt, the pharmaceutical compositions according to the invention contain one or more excipients or vehicles chosen from diluents, lubricants, binders, disintegrating agents, absorbents, colorants, sweeteners and the like.

By way of example and with no limitation being implied, there may be mentioned:

for the diluents: lactose, dextrose, sucrose, mannitol, sorbitol, cellulose, glycerin,

for the lubricants: silica, talc, stearic acid and its magnesium and calcium salts, polyethyleneglycol,

for the binders: aluminum and magnesium silicate, starch, gelatin, tragacanth, methyl-cellulose, sodium carboxymethylcellulose and polyvinylpyrrolidone, for the disintegrants: agar, alginic acid and its sodium salt, effervescent mixtures.

The useful dosage varies according to the patient's sex, age and weight, the route of administration, the nature of the condition and the treatments which may be associated, and is between 25 mg and 3 g of strontium per 24 hours, for example between 100 mg and 2 g of strontium per 24 hours.

The following examples illustrate the invention without, however, limiting it in any way.

PHARMACOLOGICAL STUDY

Example A

Studies of the Effects of the Strontium Salts According to the Invention on the Metabolism of the Chondrocytes

A) Procedure

a) Culture of Human Chondrocytes

The chondrocytes are cultured for a period of short duration in order to preserve their phenotype. In this method, the cartilage is removed from the knees of human corpses immediately after death. An excision of the superficial and median layers is performed, avoiding the calcified layer. The cartilage is cut into small pieces and then subjected to enzymatic digestion. The cartilage fragments are then successively treated with hyaluronidase, pronase and collagenase. First, the cartilage pieces are incubated with the hyaluronidase, previously dissolved in Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM, ICN Biomedical) (0.5 mg/ml; 3 g of cartilage per 10 ml of enzymatic solution), for 30 minutes at 37° C. and with constant stirring (200 revolutions per minute).

Secondly, the cartilage fragments are placed in a pronase solution (1 mg/ml in DMEM; 3 g of cartilage per 10 ml of enzymatic solution) and incubated with this enzyme for one hour at 37° C.

The cartilage fragments are then incubated with collagenase 51 mg/ml; 3 g per 10 ml of enzymatic solution) dissolved in DMEM containing 1% Ultrosor G (serum substitute from Gibco, Gand, Belgium), for 20 hours at 37° C. and with constant stirring (200 revolutions per minute). The cells are filtered on nylon tulle (pore diameter: 25 μ m), washed 3 times, counted (number ranging from 1×10^6 to 5×10^6 cells/ml depending on the scope of the study) and then resuspended in an appropriate culture medium. The cells are thus maintained in suspension with constant stirring in a gyratory mixer (100 revolutions per minute) and under an atmosphere composed of 95% air and 5% carbon dioxide gas. The cells and the supernatant are separated by centrifugation (1000 revolutions per minute for 5 minutes). The cell aggregates and the supernatant are stored at -20° C.

b) Treatments of the chondrocytic cultures

The chondrocytes ($\pm 1.5 \times 10^6$ cells/ml) are cultured for 24, 48 and 72 hours in the absence or in the presence of a strontium salt to be tested, at the concentrations of 10^{-4} M, 5×10^{-4} M and 10^{-3} M. For each concentration of compound to be tested and for the corresponding controls, a batch of three culture flasks was used. Each flask contains ± 1 to 1.5×10^6 chondrocytes. The experiment was repeated twice on two different donors. The proteoglycans and the collagen II are measured in the supernatants and in the cellular phases.

c) Parameters studied

1. Chondroformation Parameters

The cultures are performed in DMEM supplemented with 1% ITS+ and ascorbate at 50 μ g/ml. ITS+ contains: 6.25 μ g/ml of insulin, 625 μ g/ml of transferrin, 6.25 μ g/ml of selenium, 1.25 mg/ml of bovine serum albumin and 535 μ g of linoleic acid. The proteoglycans and the type II collagen are directly assayed in the supernatant previously supplemented with protease inhibitors. Before the measurements, the cell aggregates are homogenized by ultrasonic dissociation (3 pulses of 10 seconds) in PBS (phosphate buffered saline) containing the protease inhibitors. The protease inhibitors used in this study are 6-aminohexanoic acid (0.1M), benzamidine hydrochloride (0.05M), a trypsin inhibitor (5×10^{-4} M), EDTA (0.01M) and sodium nitride (6.7×10^{-3} M).

*Radioimmunological assay, (RIA) of the proteoglycans
The proteoglycans released into the culture medium (CM) and present in the chondrocytic aggregates (CA) are assayed according to the method described by P. Gysen and P. Franchimont (*J. Immunoassay*, (1984), 5, 221-243). The analytical sensitivity of RIA is 0.6 ng/tube.

The intra- and inter-assay coefficients of variation are less than 10 and 20% respectively, along the linear portion of the curve. The antibodies are directed solely against the antigenic determinant of the protein core. The sum of the proteoglycans in the CM and in the CA corresponds to the total production of the molecule.

*Synthesis of sulfated glycomnoglycans
This method evaluates the production of sulfated proteoglycans by incorporation of $^{35}\text{SO}_4$. The chondrocytes treated with strontium salts are cultured in the presence of $\text{Na}_2^{35}\text{SO}_4$ for 24 hours. The cells are separated by centrifugation and rinsed. The glycosaminoglycans present in the culture medium and the cells are extracted in the presence of protease inhibitors. The total production of sulfated glycosaminoglycans during the 24 hours of culture is evaluated by counting the radioactivity. The extracts are subjected to chromatography on Sepharose CL 2B (agarose-dextran chromatography matrix from Pharmacia Biotech) in order to study their physicochemical structure.

*Radioimmunological assay (RIA) of the type II collagen
The type II collagen released into the culture medium and present in the cellular phase is assayed according to the RIA method described by Y. Henrotin et al. (*J. Immunoassay*, (1990), 11, 555-578). The detection limit for the assay is 3 ng/tube. The intra- and inter-assay coefficients of variation are 8 and 15% respectively. The antibodies are directed against the helical part of the native molecule.

2. Chondroresorption Parameters

The cultures are performed in DMEM supplemented with 1% TS+ and ascorbate at 50 μ g/ml. TS+ contains: 625 μ g/ml of transferrin, 6.25 μ g/ml of selenium, 1.25 mg/ml of bovine serum albumin and 535 μ g of linoleic acid. The proteoglycans and the type II collagen are directly assayed in the supernatant previously supplemented with protease inhibitors. Before the measurements, the cell aggregates are homogenized by ultrasonic dissociation (3 pulses of 10 seconds) in PBS containing protease inhibitors.

*Assay of the Stromelysin Activity

The case in degradation activity is assayed using the labeled resorufin-case in obtained from cows' milk (Boehringer Mannheim). In this study, the activation of latent stromelysin is produced by addition of APMA (para-aminophenylmercuric acetate), Sigma Chemie, Deisenhofen, Germany) at the final concentration of 2 mM. The conditioned medium of chondrocytes is incubated for 4

hours at 37° C. The activated culture medium is incubated with 20 µg of labeled resorufin-casein for 18 hours at 37° C. in a titrated buffer solution (0.2M Tris-HCl; pH 7.8) containing 0.02M calcium chloride. After this incubation, the enzymatic reaction is stopped by addition of trichloroacetic acid at the final concentration of 1.6%. The sample is centrifuged at 7000 g for 15 minutes. Under these conditions, the uncleaved casein is completely precipitated, whereas more than 95% of the cleaved casein remains in the supernatant. The measurements are performed by fluorescence. The excitation wavelength is 574 nm and the emission wavelength is 584 nm.

The standard curve is obtained by incubating increasing quantities of purified stromelysine. In parallel, samples containing 10 mM EDTA added before the incubation are treated in a similar manner, providing control values which are subtracted from the values obtained with the active medium. The control values never exceed 5% of the fluorescence measured in the active medium. All the assays are carried out in duplicate.

B) Results

The results are expressed as ratios of proteoglycans and type II collagen released into the culture media and present in the cellular phases, per µg of DNA. The mean values ± the standard deviations of the mean values are calculated. The comparisons between the groups are formed using the non-paired Student's t test; the differences are considered to be statistically significant when $p < 0.05$.

1. Chondroformation parameters

*Radioimmunological assay (RIA) of the proteoglycans

The following results show the effects, at various concentrations, of the distronium salt of 2-[N,N-di(carboxymethyl)amino]-3-cyano-4-carboxymethylthiophene-5-carboxylic acid on the total production (culture medium + cellular phase) of proteoglycans after 24, 48 and 72 hours of culture.

Culture time	Concentration	ng/µg DNA*	Student's t test**
24 hours	0 (control)	83.4 ± 4.1	—
	10 ⁻⁴ M	79.8 ± 3.5	NS
	5 · 10 ⁻⁴ M	78.5 ± 3.4	NS
	10 ⁻³ M	89.7 ± 4.1	NS
48 hours	0 (control)	104 ± 7.65	—
	10 ⁻⁴ M	111 ± 15.4	NS
	5 · 10 ⁻⁴ M	123 ± 3.6	$p < 0.05$
	10 ⁻³ M	136 ± 13.8	$p < 0.05$
72 hours	0 (control)	120 ± 8.5	—
	10 ⁻⁴ M	155 ± 2.51	$p < 0.05$
	5 · 10 ⁻⁴ M	173 ± 3	$p < 0.05$
	10 ⁻³ M	176 ± 11.3	$p < 0.05$

*mean ± standard deviation

**NS = not significant

*Production of sulfated glycosaminoglycans

The results confirm, by a second method, the effects of the distronium salt of 2-[N,N-di(carboxymethyl)amino]-3-cyano-4-carboxymethylthiophene-5-carboxylic acid (compound A) on the synthesis of proteoglycans and show that strontium chloride exhibits the same effects, which indicates that strontium is responsible for this stimulation of the chondroformation by the human chondrocytes.

The results obtained after 24 hours of culture are presented in the table below:

Compound/concentration	c.p.m./10 ⁶ cells	Student's t test
Control	43 871 ± 1124	—
Compound A/10 ⁻³ M	52 005 ± 983	$p < 0.05$
SrCl ₂ /210 ⁻³ M	52 839 ± 489	$p < 0.05$

The chromatographic profiles obtained with the two strontium salts and in particular with the compound A show an increased synthesis of high-molecular weight glycosaminoglycans. The table below presents the distribution (%) of the proteoglycans synthesized according to their molecular weight.

	High molecular weight Kd < 0.13	0.13 < Kd < 0.7	Low molecular weight Kd > 0.7
Control	27	42	30
Compound A/10 ⁻³ M	68	19	13
SrCl ₂ /2 · 10 ⁻³ M	36	36	28

*Radioimmunological assay (RIA) of the type II collagen

The following results show the effects, at various concentrations, of the distronium salt of the acid (compound A) on the production of the type II collagen released into the culture medium 10 after 24, 48 and 72 hours of culture.

Culture time	Concentration	ng/µg DNA*	Student's t test**
24 hours	0 (control)	4.8 ± 0.2	—
	10 ⁻⁴ M	5 ± 0.2	NS
	5 · 10 ⁻⁴ M	5.3 ± 0.3	NS
	10 ⁻³ M	5.1 ± 0.4	NS
48 hours	0 (control)	6.1 ± 0.5	—
	10 ⁻⁴ M	6.6 ± 0.3	NS
	5 · 10 ⁻⁴ M	7.2 ± 0.5	NS
	10 ⁻³ M	8.6 ± 0.2	$p < 0.05$
72 hours	0 (control)	6.4 ± 0.25	—
	10 ⁻⁴ M	5.9 ± 0.8	NS
	5 · 10 ⁻⁴ M	7.4 ± 0.3	$p < 0.05$
	10 ⁻³ M	8.8 ± 0.4	$p < 0.05$

*mean ± standard deviation

**NS = not significant

2. Chondroresorption parameters

*Assay of the stromelysine ability

The following results show the effects, at various concentrations, of the distronium salt of 2-[N,N-di(carboxymethyl)amino]-3-cyano-4-carboxymethylthiophene-5-carboxylic acid on the production of stromelysine after 24, 48 and 72 hours of culture.

Culture time	Concentration	ng/µg DNA*	Student's t test**
24 hours	0 (control)	0.69 ± 0.021	—
	10 ⁻⁴ M	0.73 ± 0.072	NS
	5 · 10 ⁻⁴ M	0.72 ± 0.026	NS
	10 ⁻³ M	0.75 ± 0.026	NS
48 hours	0 (control)	1.43 ± 0.025	—
	10 ⁻⁴ M	1.45 ± 0.077	NS
	5 · 10 ⁻⁴ M	1.48 ± 0.071	NS
	10 ⁻³ M	1.51 ± 0.010	NS
72 hours	0 (control)	1.79 ± 0.065	—

7

-continued

Culture time	Concentration	ng/ μ g DNA*	Student's t test**
72 hours	10^{-4} M	1.87 ± 0.025	NS
	$5 \cdot 10^{-4}$ M	1.78 ± 0.15	NS
	10^{-3} M	2.05 ± 0.16	$p < 0.05$

*mean $\pm$ standard deviation

**NS - not significant

Example B

Pharmaceutical Composition: Tablets

Tablets containing 500 mg doses of distrontium salt of 2-[N,N-di(carboxymethyl)amino]-3-Bass: cyano-4-carboxymethylthiophene-5-carboxylic acid, that is to say 170 mg of strontium.

Preparation formula for 1000 tablets:

Distrontium salt of	500 g
2-[N,N-di(carboxymethyl)amino]-3-cyano-4-	
carboxymethylthiophene-5-carboxylic acid	(that is to say 170 mg of strontium)

8

-continued

Preparation formula for 1000 tablets:

Wheat starch	1000 g
Lactose	800 g
Magnesium stearate	50 g
Silica	20 g
Hydroxypropylcellulose	50 g

10 We claim:

1. A method for treating arthrosis in a living animal body comprising administering to the said living body an effective amount of a strontium salt.

15 2. The method of claim 1 wherein the strontium salt is the distrontium salt of 2-3-cyano-4-carboxymethylthiophene-5-carboxylic acid.

3. The method of claim 1 wherein the strontium salt is strontium chloride.

20 4. The method of claim 1 wherein the strontium salt is administered in the form of a pharmaceutical composition thereof in which it is present together with a pharmaceutically-acceptable excipient or vehicle.

* * * * *

35
115

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
CERTIFICATE OF CORRECTION

Page 1 of 2

PATENT NO. : 5,856,356

DATED : Jan. 5, 1999

INVENTOR(S) : Y. Tsouderos, P. Deloffre, M. Wierzbicki

It is certified that error appears in the above-identified patent and that said Letters Patent is hereby corrected as shown below:

Column 3, line 43: "51" should read -- (1 --.

Column 4, line 61: "case in" should read -- casein --.

Column 4, line 62: "case in" should read -- casein --.

Column 5, line 33: "thee" should read -- the --.

Column 6, line 29: Delete "lo" after the word "medium".

Column 6, line 50: "stromelysne" should read
-- stromelysine --.

Column 7, line 15: "an-ino]-3-Bass: cyano-4-" should
read -- amino]-3-cyano-4- --.

34
116

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
CERTIFICATE OF CORRECTION

Page 2 of 2

PATENT NO. : 5,856,356
DATED : Jan. 5, 1999
INVENTOR(S) : Y. Tsouderos, P. Deloffre, M. Wierzbicki

It is certified that error appears in the above-identified patent and that said Letters Patent is hereby corrected as shown below:

Column 8, line 15: Change "2-" to -- 2-[N,N-di(carboxy-methyl)amino] --.

Signed and Sealed this
Sixth Day of April, 1999

Attest:



Q. TODD DICKINSON

Attesting Officer

Acting Commissioner of Patents and Trademarks

38
117☐ 33Registro Completo  [LinkSolver](#)

Título: Strontium ranelate: the first dual acting treatment for postmenopausal osteoporosis.

Autores: Burlet N

Fuente: Reginster JY, Clinical Orthopaedics And Related Research [Clin Orthop Relat Res], ISSN: 0009-921X, 2006 Feb; Vol. 443, pp. 55-60;

En: Medline - EBSCO

☐ 34Registro Completo  [LinkSolver](#)

Título: Strontium ranelate: a physiological approach for optimizing bone formation and resorption.

Autores: Marie PJ

Fuente: Bone [Bone], ISSN: 8756-3282, 2006 Feb; Vol. 38 (2 Suppl 1), pp. S10-4;

En: Medline - EBSCO

☐ 35Registro Completo  [LinkSolver](#)

Título: Strontium ranelate: an increased bone quality leading to vertebral antifracture efficacy at all stages.

Autores: Ortolani S

Fuente: Vai S, Bone [Bone], ISSN: 8756-3282, 2006 Feb; Vol. 38 (2 Suppl 1), pp. 19-22;

En: Medline - EBSCO

☐ 36Registro Completo  [LinkSolver](#)

Título: Strontium ranelate: a physiological approach for an improved bone quality.

Autores: Ammann P

Fuente: Bone [Bone], ISSN: 8756-3282, 2006 Feb; Vol. 38 (2 Suppl 1), pp. 15-8;

En: Medline - EBSCO

☐ 37Registro Completo  [LinkSolver](#)

Título: Strontium Ranelate: The First Dual Acting Treatment for Postmenopausal Osteoporosis

Autores: Burlet, Nansa MD; Reginster, Jean-Yves MD, PhD +

Fuente: Clinical Orthopaedics & Related Research. 443:55-60, February 2006.

En: OVID - Journals@Ovid

☐ 38Registro Completo  [LinkSolver](#)

Título: Comprehensive therapy in osteoporosis using a single drug: from ADFR to strontium ranelate.

Autores: Manette C

Fuente: Collette J, Sarlet N, Tancredi A, Zegels B, Reginster JY, Current Medicinal Chemistry [Curr Med Chem], ISSN: 0929-8673, 2006; Vol. 13 (13), pp. 1585-90;

En: Medline - EBSCO

☐ 39Registro Completo  [LinkSolver](#)

Título: [Strontium ranelate]

Autores: Masaki H

Fuente: Miki T, Clinical Calcium [Clin Calcium], ISSN: 0917-5857, 2006 Jan; Vol. 16 (1), pp. 137-44;

En: Medline - EBSCO

☐ 40Registro Completo  [LinkSolver](#)

Título: [Strontium ranelate: a novel concept for the treatment of osteoporosis]

Autores: Dimai HP

Fuente: Wiener Klinische Wochenschrift [Wien Klin Wochenschr], ISSN: 0043-5325, 2005 Nov; Vol. 117 (21-22), pp. 728-38;

En: Medline - EBSCO

Informe Mensaje De Confirmacion

MAR-21-2048 01:28 PM SAB

Numero de fax: 6212542
Nombre : REYES ABOGADOS

Nombre/numero :
Pag. : 0
H. inicio : MAR-21-2048 01:27PM SAB
Tiempo transcur.: 00'00"
Modo : EST G3
Resultado : [No contesta]

☐ 41Registro Completo  [LinkSolver](#)

Título: Long-term effect of strontium ranelate treatment on BMD.

Autores: Blake GM

Fuente: Fogelman I, Journal Of Bone And Mineral Research: The Official Journal Of The American Society For Bone And Mineral Research [J Bone Miner Res], ISSN: 0884-0431, 2005 Nov; Vol. 20 (11), pp. 1901-4;

En: Medline - EBSCO

☐ 42Registro Completo  [LinkSolver](#)

Título: Strontium Ranelate Reduces the Risk of Nonvertebral Fractures in Postmenopausal Women With Osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) Study

Autores: Reginster, J Y.; Seeman, E; Vernejoul, M C. De; Adami, S; Compston, J; Phenekos, C; Devogelaer, J P.; Curiel, M Diaz; Sawicki, A; Goemaere, S; Sorensen, O H.; Feisenberg, D; Meunier, P J

Fuente: Obstetrical & Gynecological Survey. 60(11):737-739, November 2005.

En: OVID - Journals@Ovid

☐ 43Registro Completo  [LinkSolver](#)

Título: [Commentary on] Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) Study.

Autores: (includes abstract)

Fuente: Jaffe RB Obstetrical & Gynecological Survey, 2005 Nov; 60 (11): 737-9 (journal article - abstract, commentary) ISSN: 0029-7828 CINAHL

En: CINAHL Plus with Full Text

☐ 44Registro Completo  [LinkSolver](#)

Título: [Strontium ranelate: a new therapeutic principle for postmenopausal osteoporosis]

Autores: Mosekilde L

Fuente: Nielsen LR, Vestergaard P, Ugeskrift For Laeger [Ugeskr Laeger], ISSN: 1603-6824, 2005 Sep 12; Vol. 167 (37), pp. 3485-7;

En: Medline - EBSCO

☐ 45Registro Completo  [LinkSolver](#)

Título: Long-term strontium ranelate administration in monkeys preserves characteristics of bone mineral crystals and degree of mineralization of bone.

Autores: Farlay D

Fuente: Boivin G, Panczer G, Lalande A, Meunier PJ, Journal Of Bone And Mineral Research: The Official Journal Of The American Society For Bone And Mineral Research [J Bone Miner Res], ISSN: 0884-0431, 2005 Sep; Vol. 20 (9), pp. 1569-78;

En: Medline - EBSCO

☐ 46Registro Completo  [LinkSolver](#)

Título: Strontium ranelate for the treatment of osteoporosis.

Autores: Fogelman I

Fuente: Blake GM, BMJ (Clinical Research Ed.) [BMJ], ISSN: 1468-5833, 2005 Jun 18; Vol. 330 (7505), pp. 1400-1;

En: Medline - EBSCO

☐ 47Registro Completo  [LinkSolver](#)

Título: Strontium ranelate for the treatment of osteoporosis: is useful, but changes in bone mineral density need careful interpretation.

Autores: Fogelman I

Fuente: Blake GM BMJ: British Medical Journal, 2005 Jun 18; 330 (7505): 1400-1 (journal article - editorial) ISSN: 0959-8146 PMID: 15961793 CINAHL

En: CINAHL Plus with Full Text

33
119☐ 48Registro Completo ☐ ☐ ☐ LinkSolver

Título: Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study.

Autores: Reginster JY

Fuente: Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, Devogelaer JP, Curiel MD, Sawicki A, Goemaere S, Sorensen OH, Feisenberg D, Meunier PJ, The Journal Of Clinical Endocrinology And Metabolism [J Clin Endocrinol Metab], ISSN: 0021-972X, 2005 May; Vol. 90 (5), pp. 2816-22;

En: Medline - EBSCO

☐ 49Registro Completo ☐ ☐ ☐ LinkSolver

Título: Strontium Ranelate Reduces the Risk of Nonvertebral Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) Study

Autores: Reginster, J Y.; Seeman, E; De Vernejoul, M C.; Adami, S; Compston, J; Phenekos, C; Devogelaer, J P.; Diaz Curiel, M; Sawicki, A; Goemaere, S; Sorensen, O H.; Feisenberg, D; Meunier, P J

Fuente: Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 90(5):2816-2822, May 2005.

En: OVID - Journals@Ovid

☐ 50Registro Completo ☐ ☐ ☐ LinkSolver

Título: Strontium ranelate: a new treatment for postmenopausal osteoporosis with a dual mode of action.

Autores: Reginster JY, Sarlet N, Lejeune E, Leonori L

Fuente: Current osteoporosis reports. 3(1):30-4, 2005 Mar. AN: CN-00523366

En: Evidence Based Medicine Review - EBM R

☐ 51Registro Completo ☐ ☐ ☐ LinkSolver

Título: Strontium ranelate: a new treatment for postmenopausal osteoporosis.

Fuente: Hope S Practice Nurse, 2/25/2005; 29 (4): 64-6, 68 (journal article - pictorial, tables/charts) ISSN: 0953-6612 CINAHL AN: 2005079791

En: CINAHL Plus with Full Text

☐ 52Registro Completo ☐ ☐ ☐ LinkSolver

Título: Clinical effects of strontium ranelate in women with postmenopausal osteoporosis.

Autores: Delmas PD

Fuente: Osteoporosis International: A Journal Established As Result Of Cooperation Between The European Foundation For Osteoporosis And The National Osteoporosis Foundation Of The USA [Osteoporos Int], ISSN: 0937-941X, 2005 Jan; Vol. 16 Suppl 1, pp. S16-9;

En: Medline - EBSCO

☐ 53Registro Completo ☐ ☐ ☐ LinkSolver

Título: Strontium ranelate: a novel mode of action leading to renewed bone quality.

Autores: Ammann P

Fuente: Osteoporosis International: A Journal Established As Result Of Cooperation Between The European Foundation For Osteoporosis And The National Osteoporosis Foundation Of The USA [Osteoporos Int], ISSN: 0937-941X, 2005 Jan; Vol. 16 Suppl 1, pp. S11-5;

En: Medline - EBSCO

☐ 54Registro Completo ☐ ☐ ☐ LinkSolver

Título: Strontium ranelate: a novel mode of action optimizing bone formation and resorption.

Autores: Marie PJ

Fuente: Osteoporosis International: A Journal Established As Result Of Cooperation Between The European Foundation For Osteoporosis And The National Osteoporosis Foundation Of The USA [Osteoporos Int], ISSN: 0937-941X, 2005 Jan; Vol. 16 Suppl 1, pp. S7-10;

En: Medline - EBSCO

☐ 55Registro Completo ☐ ☐ ☐ LinkSolver

38
120

Título: Prevention of vertebral fractures by strontium ranelate in postmenopausal women with osteoporosis.

Autores: Compston J

Fuente: Osteoporosis International: A Journal Established As Result Of Cooperation Between The European Foundation For Osteoporosis And The National Osteoporosis Foundation Of The USA [Osteoporos Int], ISSN: 0937-941X, 2005 Jan; Vol. 16 Suppl 1, pp. S4-6;

En: Medline - EBSCO

☐ 56

Registro Completo  [LinkSolver](#)

Título: A new treatment for post-menopausal osteoporosis: strontium ranelate.

Autores: Rizzoli R

Fuente: Journal Of Endocrinological Investigation [J Endocrinol Invest], ISSN: 0391-4097, 2005; Vol. 28 (8 Suppl), pp. 50-7;

En: Medline - EBSCO

☐ 57

Registro Completo  [LinkSolver](#)

Título: [Strontium Ranelate as a new therapeutic agent for osteoporosis.]

Autores: Imanishi Y

Fuente: Nishizawa Y, Clinical Calcium [Clin Calcium], ISSN: 0917-5857, 2005 Jan; Vol. 15 (1), pp. 25-8;

En: Medline - EBSCO

☐ 58

Registro Completo  [LinkSolver](#)

Título: Strontium ranelate: dual acting bone agent launch.

Fuente: Sayer P Geriatric Medicine, 2005 Jan; 35 (1): 32 (journal article - brief item) ISSN: 0268-201X CINAHL AN: 2005049649

En: CINAHL Plus with Full Text

☐ 59

Registro Completo  [LinkSolver](#)

Título: Strontium ranelate improves bone resistance by increasing bone mass and improving architecture in intact female rats.

Autores: Ammann P

Fuente: Shen V, Robin B, Mauras Y, Bonjour JP, Rizzoli R, Journal Of Bone And Mineral Research: The Official Journal Of The American Society For Bone And Mineral Research [J Bone Miner Res], ISSN: 0884-0431, 2004 Dec; Vol. 19 (12), pp. 2012-20;

En: Medline - EBSCO

☐ 60

Registro Completo  [LinkSolver](#)

Título: In vitro effects of strontium ranelate on the extracellular calcium-sensing receptor.

Autores: Coulombe J

Fuente: Faure H, Robin B, Ruat M, Biochemical And Biophysical Research Communications [Biochem Biophys Res Commun], ISSN: 0006-291X, 2004 Oct 29; Vol. 323 (4), pp. 1184-90;

En: Medline - EBSCO

☐ 61

Registro Completo  [LinkSolver](#)

Título: Strontium ranelate reduced the risk of vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis.

Fuente: Cheung A Evidence-Based Medicine, 2004 Sep-Oct; 9 (5): 149 (journal article - abstract, commentary, tables/charts) ISSN: 1356-5524 CINAHL AN: 2009556384

En: CINAHL Plus with Full Text

☐ 62

Registro Completo  [LinkSolver](#)

Título: [Commentary on] The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis.

29
121

Autores: (includes abstract)

Fuente: Meunier PJ; Roux C; Seeman E; Ortolani S; Badurski JE; Spector TD; Cannata J; Balogh A; Lemmel E; Pors-Nielsen S Obstetrical & Gynecological Survey, 2004 Jul; 59 (7): 526-7 (journal article - abstract, commentary)
ISSN: 0029-7828 CINAHL

En: CINAHL Plus with Full Text

☐ 63Registro Completo  Título: **Strontium ranelate treatment of osteoporosis.**

Fuente: ACOG Clinical Review, 2004 Jul-Aug; 9 (4): 11 (journal article - abstract, commentary) ISSN: 1085-6862
CINAHL AN: 2005017890

En: CINAHL Plus with Full Text

☐ 64Registro Completo  Título: **The Effects of Strontium Ranelate on the Risk of Vertebral Fracture in Women With Postmenopausal Osteoporosis**

Autores: Meunier, Pierre J.; Roux, Christian; Seeman, Ego; Ortolani, Sergio; Badurski, Janusz E.; Spector, Tim D.; Cannata, Jorge; Balogh, Adam; Lemmel, Ernst-Martin; Pors-Nielsen, Stig; Rizzoli, Rene; Genant, Harry K.; Reginster, Jean-Yves

Fuente: Obstetrical & Gynecological Survey. 59(7):526-527, July 2004.

En: OVID - Journals@Ovid

☐ 65Registro Completo  Título: **[Strontium ranelate: new therapeutic agent for postmenopausal osteoporosis]**

Autores: Meunier PJ

Fuente: Médecine Sciences: M/S [Med Sci (Paris)], ISSN: 0767-0974, 2004 Jun-Jul; Vol. 20 (6-7), pp. 631-3;

En: Medline - EBSCO

☐ 66Registro Completo  Título: **Postmenopausal osteoporosis and strontium ranelate.**

Autores: Taur Y

Fuente: Al-Tureihi F, Wolf-Klein G, The New England Journal Of Medicine [N Engl J Med], ISSN: 1533-4406, 2004 May 6; Vol. 350 (19), pp. 2001-3; author reply 2001-3;

En: Medline - EBSCO

☐ 67Registro Completo  Título: **Postmenopausal osteoporosis and strontium ranelate.**

Autores: D'Haese PC

Fuente: Santacruz F, De Broe ME, The New England Journal Of Medicine [N Engl J Med], ISSN: 1533-4406, 2004 May 6; Vol. 350 (19), pp. 2001-3; author reply 2001-3;

En: Medline - EBSCO

☐ 68Registro Completo  Título: **Postmenopausal osteoporosis and strontium ranelate... Meunier PJ, Roux C, Seeman E et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2004;350:459-68.**

Autores: D'Haese PC

Fuente: Santacruz F; De Broe ME; Taur Y; Al-Tureihi F; Wolf-Klein G; Meunier PJ New England Journal of Medicine, 2004 May 6; 350 (19): 2001-3 (journal article - commentary, letter, response) ISSN: 0028-4793 PMID: 15128903 CINAHL

En: CINAHL Plus with Full Text

☐ 69Registro Completo  Título: **The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis ***

95
122

Fuente: Obstetrics & Gynecology. 103(5, Part 1):992, May 2004.

En: OVID - Journals@Ovid

☐ 70

Registro Completo  

Título: Normal matrix mineralization induced by strontium ranelate in MC3T3-E1 osteogenic cells.

Autores: Barbara A

Fuente: Delannoy P, Denis BG, Marie PJ, Metabolism: Clinical And Experimental [Metabolism], ISSN: 0026-0495, 2004 Apr; Vol. 53 (4), pp. 532-7;

En: Medline - EBSCO

☐ 71

Registro Completo  

Título: [Preclinical evaluation of strontium ranelate in bone quality]

Autores: Ammann P

Fuente: Revue Médicale De La Suisse Romande [Rev Med Suisse Romande], ISSN: 0035-3655, 2004 Feb; Vol. 124 (2), pp. 109-10;

En: Medline - EBSCO

☐ 72

Registro Completo  

Título: Strontium ranelate--a novel therapy for osteoporosis or a permutation of the same?

Autores: El-Hajj Fuleihan G

Fuente: The New England Journal Of Medicine [N Engl J Med], ISSN: 1533-4406, 2004 Jan 29; Vol. 350 (5), pp. 504-6;

En: Medline - EBSCO

☐ 73

Registro Completo  

Título: The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis.

Autores: Meunier PJ

Fuente: Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, Cannata J, Balogh A, Lemmel EM, Pors-Nielsen S, Rizzoli R, Genant HK, Reginster JY, The New England Journal Of Medicine [N Engl J Med], ISSN: 1533-4406, 2004 Jan 29; Vol. 350 (5), pp. 459-68;

En: Medline - EBSCO

☐ 74

Registro Completo  

Título: Strontium ranelate -- a novel therapy for osteoporosis or a permutation of the same?

Fuente: El-Hajj Fuleihan G New England Journal of Medicine, 2004 Jan 29; 350 (5): 504-6 (journal article - commentary, editorial) ISSN: 0028-4793 PMID: 14749460 CINAHL AN: 2004091928

En: CINAHL Plus with Full Text

☐ 75

Registro Completo  

Título: The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis.

Autores: Meunier PJ

Fuente: Roux C; Seeman E; Ortolani S; Badurski JE; Spector TD; Cannata J; Balogh A; Lemmel E; Pors-Nielsen S New England Journal of Medicine, 2004 Jan 29; 350 (5): 459-68 (journal article - clinical trial, research, tables/charts) ISSN: 0028-4793 PMID: 14749454 CINAHL

En: CINAHL Plus with Full Text

☐ 76

Registro Completo  

Título: Design and methodology of the phase 3 trials for the clinical development of strontium ranelate in the treatment of women with postmenopausal osteoporosis.

Autores: Meunier PJ

Fuente: Reginster JY, Osteoporosis International: A Journal Established As Result Of Cooperation Between The European Foundation For Osteoporosis And The National Osteoporosis Foundation Of The USA [Osteoporos Int],

ISSN: 0937-941X, 2003; Vol. 14 Suppl 3, pp. S66-76;

En: **Medline - EBSCO**

☐ 77

Registro Completo  

Título: Strontium ranelate phase 2 dose-ranging studies: PREVOS and STRATOS studies.

Autores: Reginster JY

Fuente: Meunier PJ, Osteoporosis International: A Journal Established As Result Of Cooperation Between The European Foundation For Osteoporosis And The National Osteoporosis Foundation Of The USA [Osteoporos Int], ISSN: 0937-941X, 2003; Vol. 14 Suppl 3, pp. S56-65;

En: **Medline - EBSCO**

☐ 78

Registro Completo  

Título: Optimizing bone metabolism in osteoporosis: insight into the pharmacologic profile of strontium ranelate.

Autores: Marie PJ

Fuente: Osteoporosis International: A Journal Established As Result Of Cooperation Between The European Foundation For Osteoporosis And The National Osteoporosis Foundation Of The USA [Osteoporos Int], ISSN: 0937-941X, 2003; Vol. 14 Suppl 3, pp. S9-12;

En: **Medline - EBSCO**

☐ 79

Registro Completo  

Título: Strontium ranelate phase 2 dose-ranging studies: PREVOS and STRATOS studies.

Autores: Reginster JY, Meunier PJ

Fuente: Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. Vol.14 Suppl 3, pp.S56-65, 2003. AN: CN-00437375

En: **Evidence Based Medicine Review - EBMR**

☐ 80

Registro Completo  

Título: Design and methodology of the phase 3 trials for the clinical development of strontium ranelate in the treatment of women with postmenopausal osteoporosis.

Autores: Meunier PJ, Reginster JY

Fuente: Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. Vol.14 Suppl 3, pp.S66-76, 2003. AN: CN-00437374

En: **Evidence Based Medicine Review - EBMR**

☐ 81

Registro Completo  

Título: Prevention of early postmenopausal bone loss by strontium ranelate: the randomized, two-year, double-masked, dose-ranging, placebo-controlled PREVOS trial.

Autores: Reginster JY

Fuente: Deroisy R, Dougados M, Jupsin I, Colette J, Roux C, Osteoporosis International: A Journal Established As Result Of Cooperation Between The European Foundation For Osteoporosis And The National Osteoporosis Foundation Of The USA [Osteoporos Int], ISSN: 0937-941X, 2002 Dec; Vol. 13 (12), pp. 925-31;

En: **Medline - EBSCO**

☐ 82

Registro Completo  

Título: Prevention of early postmenopausal bone loss by strontium ranelate: the randomized, two-year, double-masked, dose-ranging, placebo-controlled PREVOS trial.

Autores: Reginster JY, Deroisy R, Dougados M, Jupsin I, Colette J, Roux C

Fuente: Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 13(12):925-31, 2002 Dec. AN: CN-00411876

En: **Evidence Based Medicine Review - EBMR**

42
124

Registro Completo  Look&Share

En: Medline - EBSCO

Registro Completo LexSolve

En: Medline - EBSCO

Registro Completo

En: OVID - Journals@Ovid

Registro Completo                                                        

Err: Evidence Based Medicine Review - EBMR

Registro Completo  LinkSol

Eg: Medline - EBSCO

Registro Completo [Link to the PDF](#)

Eng: Medline - EBSCO

Registro Completo

Fuente: Collette J, Henrotin Y, Bruyere O, Sarlet N, Reginster JY, Current Opinion In Investigational Drugs (London, England: 2000) [Curr Opin Investig Drugs], ISSN: 1472-4472, 2005 Apr; Vol. 6 (4), pp. 435-44;

En: Medline - EBSCO

☐ 90Registro Completo  [LinkSolver](#)**Título:** Strontium ranelate: a new paradigm in the treatment of osteoporosis.**Autores:** Reginster JY**Fuente:** Deroisy R, Jupsin I, Drugs Of Today (Barcelona, Spain: 1998) [Drugs Today (Barc)], ISSN: 1699-3993, 2003 Feb; Vol. 39 (2), pp. 89-101;

En: Medline - EBSCO

☐ 91Registro Completo  [LinkSolver](#)**Título:** Strontium ranelate: a new paradigm in the treatment of osteoporosis.**Autores:** Reginster JY**Fuente:** Lecart MP, Deroisy R, Lousberg C, Expert Opinion On Investigational Drugs [Expert Opin Investig Drugs], ISSN: 1744-7658, 2004 Jul; Vol. 13 (7), pp. 857-64;

En: Medline - EBSCO

☐ 92Registro Completo  [LinkSolver](#)**Título:** Preclinical assessment of gastroesophageal tolerance of the new antiosteoporotic drug strontium ranelate: an endoscopic study in monkeys.**Autores:** Fisch C**Fuente:** Attia M, Dargent F, de Jouffrey S, Dupin-Roger I, Claude JR, Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology [Basic Clin Pharmacol Toxicol], ISSN: 1742-7835, 2006 May; Vol. 98 (5), pp. 442-6;

En: Medline - EBSCO

☐ 93Registro Completo  [LinkSolver](#)**Título:** Strontium ranelate: a new treatment for postmenopausal osteoporosis with a dual mode of action.**Autores:** Reginster JY**Fuente:** Sarlet N, Lejeune E, Leonori L, Current Osteoporosis Reports [Curr Osteoporos Rep], ISSN: 1544-1873, 2005 Mar; Vol. 3 (1), pp. 30-4;

En: Medline - EBSCO

☐ 94Registro Completo  [LinkSolver](#)**Título:** Strontium ranelate--data on vertebral and nonvertebral fracture efficacy and safety: mechanism of action.**Autores:** Kendler DL**Fuente:** Current Osteoporosis Reports [Curr Osteoporos Rep], ISSN: 1544-1873, 2006 Mar; Vol. 4 (1), pp. 34-9;

En: Medline - EBSCO

☐ 95Registro Completo  [LinkSolver](#)**Título:** Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis.**Autores:** O'Donnell S**Fuente:** Cranney A, Wells GA, Adachi JD, Reginster JY, Cochrane Database Of Systematic Reviews (Online) [Cochrane Database Syst Rev], ISSN: 1469-493X, 2006 (4); Cochrane AN: CD005326;

En: Medline - EBSCO

☐ 96Registro Completo  [LinkSolver](#)**Título:** Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis.**Autores:** O'Donnell S**Fuente:** Cranney A, Wells GA, Adachi JD, Reginster JY, Cochrane Database Of Systematic Reviews (Online) [Cochrane Database Syst Rev], ISSN: 1469-493X, 2006; Vol. 3; Cochrane AN: CD005326;

En: Medline - EBSCO

☐ 97Registro Completo  [LinkSolver](#)

44
126

Título: Strontium ranelate in osteoporosis.

Autores: Reginster JY

Fuente: Current Pharmaceutical Design [Curr Pharm Des], ISSN: 1381-6128, 2002; Vol. 8 (21), pp. 1907-16;

En: Medline - EBSCO

☐ 98

Registro Completo  LinkSolver

Título: Strontium ranelate: a novel treatment for postmenopausal osteoporosis: a review of safety and efficacy.

Autores: Blake GM

Fuente: Fogelman I, Clinical Interventions In Aging [Clin Interv Aging], ISSN: 1176-9092, 2006; Vol. 1 (4), pp. 367-75;

En: Medline - EBSCO

☐ 99

Registro Completo  LinkSolver

Título: Addressing and meeting the needs of osteoporotic patients with strontium ranelate: a review.

Autores: Boonen S

Fuente: Current Opinion In Rheumatology [Curr Opin Rheumatol], ISSN: 1040-8711, 2006 Jun; Vol. 18 Suppl 1, pp. S21-7;

En: Medline - EBSCO

☐ 100

Registro Completo  LinkSolver

Título: Strontium ranelate: vertebral and non-vertebral fracture risk reduction.

Autores: Seeman E

Fuente: Current Opinion In Rheumatology [Curr Opin Rheumatol], ISSN: 1040-8711, 2006 Jun; Vol. 18 Suppl 1, pp. S17-20;

En: Medline - EBSCO



ESCRITURA NUMERO CUATRO MIL QUINIENTOS -
TREINTA Y NUEVE (No.4.539) -----
En la ciudad de Cali, Capital del Depar-
tamento del Valle del Cauca, República de
Colombia, a los VEINTITRES (23) días -
del mes de OCTUBRE del año DOS MIL UNO --

(2.001), ante mí, JORGE ENRIQUE CAICEDO ZAMORANO, Notario

E R C E R O (3o.) del Circulo de Cali, - - - - -

Como Notario Dieciocho (E) de este
Circulo, hago constar que esta
FOTOCOPIA coincide con la fotocopia
autentica que he tenido a la vista
27 DIC. 2007
Hector Fabio Ospina Ospina
NOTARIA DIECIOCHO
BOGOTA D.C.

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

Como Notario Veintiseis (E) de este
Circulo, hago constar que esta fotocopia
coincide con la fotocopia autentica que
he tenido a la vista
113 AGO 2007
WILLY VALERIO MORA
NOTARIO VEINTISEIS
BOGOTA D.C.

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

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

4539
0523

LUZ MERY CORREA
ELABORACION DE ESCRITURAS
Notaría 3ª de Cali

que en todos los asuntos arriba determinados, , tanto en los términos señalados por los artículos 42 y complementarios de la Decisión 486 de la Comunidad Andina como del artículo 70 del C.P.C pueda sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos y ceder a título gratuito y/o oneroso, licenciar, inscribir 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.-----

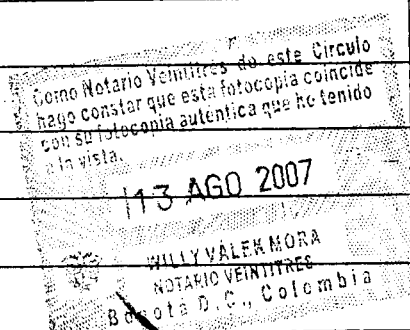
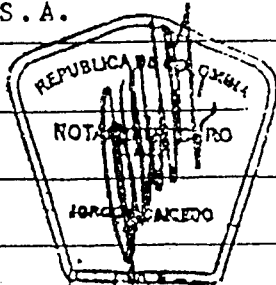
Leído el presente instrumento al otorgante, lo aprobó y en constancia firma conmigo el Notario de todo lo cual doy fe.-----

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. ENMENDA-DO "OCTUBRE" VALE.

91 *Juan m Barberi*

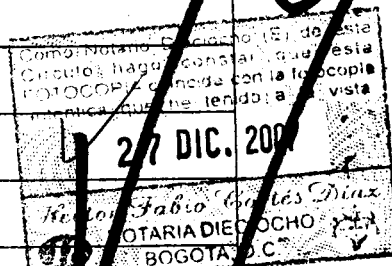
JUAN MANUEL BARBERI OSPINA

En rep. de TECNOQUIMICAS S.A.



El Notario Tercero de Cali

Dr. JORGE ENRIQUE CAICEDO ZAMORANO

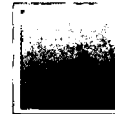




01



* 6 9 0 4 8 9 6 0 *



46
128

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20080331 Hora Certificado 11:16:33

Operacion : 02C160331039 PAGINA No. 1

EN JUNIO DE ESTE AÑO SE ELEGIRÁ JUNTA DIRECTIVA Y REVISOR FISCAL DE LA CAMARA DE COMERCIO. LAS INSCRIPCIONES DE CANDIDATOS DEBEN HACERSE EN LA PRIMERA QUINCENA DE MAYO. PARA INFORMACION DETALLADA DIRIGIRSE A LA SEDE PRINCIPAL O COMUNICARSE AL TELEFONO 8861339.

CERTIFICA:

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

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

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20080331 Hora Certificado 11:16:33

Operacion : 02C160331039 PAGINA No. 2

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 AN?NIMA BAJO EL NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S A .

CERTIFICA:

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

REFORMAS DOCUMENTO INS LIBRO	FECHA.DOC	ORIGEN	FECHA.INS	NRO.
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 22616	20/06/1961	NOTARIA PRIMERA DE CALI	07/07/1961	
E.P. 2794 22617	20/06/1961	NOTARIA PRIMERA DE CALI	07/07/1961	
E.P. 6365 23489	30/12/1961	NOTARIA PRIMERA DE CALI	23/01/1962	
E.P. 1383	21/03/1962	NOTARIA PRIMERA DE CALI	28/03/1962	

*** CONTINUA ***



01



* 6 9 0 4 8 9 6 1 *



43
129

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20080331

Hora Certificado 11:16:33

Operacion : 02C160331039

PAGINA No. 3

23850						
E.P. 3396	28/05/1963	NOTARIA PRIMERA	DE CALI			11/06/1963
26016						
E.P. 8853	30/12/1963	NOTARIA PRIMERA	DE CALI			23/01/1964
27107						
E.P. 5718	28/11/1957	NOTARIA SEGUNDA	DE CALI			10/02/1964
27181						
E.P. 2743	29/04/1964	NOTARIA PRIMERA	DE CALI			06/05/1964
27681						
E.P. 2744	29/04/1964	NOTARIA PRIMERA	DE CALI			06/05/1964
27682						
E.P. 7057	21/10/1964	NOTARIA PRIMERA	DE CALI			22/10/1964
28591						
E.P. 1693	26/04/1965	NOTARIA PRIMERA	DE CALI			28/04/1965
29569						
E.P. 1799	10/05/1966	NOTARIA PRIMERA	DE CALI			11/05/1966
31623						
E.P. 2498	18/11/1966	NOTARIA CUARTA	DE CALI			25/11/1966
32757						
E.P. 2792	27/12/1966	NOTARIA CUARTA	DE CALI			05/01/1967
33009						
E.P. 2209	25/09/1967	NOTARIA CUARTA	DE CALI			04/10/1967
34591						
E.P. 6933	20/12/1967	NOTARIA SEGUNDA	DE CALI			28/12/1967
35082						
E.P. 6363	14/11/1968	NOTARIA SEGUNDA	DE CALI			26/11/1968
37141						
E.P. 7711	31/12/1968	NOTARIA SEGUNDA	DE CALI			04/02/1969
37615						
E.P. 5597	30/09/1969	NOTARIA SEGUNDA	DE CALI			18/10/1969
39341						
E.P. 5211	27/08/1970	NOTARIA SEGUNDA	DE CALI			04/09/1970
41379						
E.P. 6576	07/10/1971	NOTARIA SEGUNDA	DE CALI			14/10/1971
44154						
E.P. 7286	08/11/1971	NOTARIA SEGUNDA	DE CALI			10/11/1971
44367						
E.P. 8042	03/12/1971	NOTARIA SEGUNDA	DE CALI			21/12/1971
44716						
E.P. 6209	05/10/1973	NOTARIA SEGUNDA	DE CALI			15/10/1973
5505 IX						
E.P. 8741	31/12/1973	NOTARIA SEGUNDA	DE CALI			08/03/1974
7636 IX						
E.P. 9270	31/12/1974	NOTARIA SEGUNDA	DE CALI			31/01/1975
11772 IX						
E.P. 9504	31/12/1974	NOTARIA SEGUNDA	DE CALI			04/04/1975
12441 IX						
E.P. 7566	05/12/1975	NOTARIA SEGUNDA	DE CALI			09/01/1976

*** CONTINUA ***

IMPRESION CAMARA DE CALI

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20080331

Hora Certificado 11:16:33

Operacion : 02C160331039

PAGINA No. 4

15581 IX					
E.P. 2671	09/05/1980	NOTARIA	SEGUNDA	DE CALI	22/10/1980
41529 IX					
E.P. 779	10/03/1982	NOTARIA	DECIMA	DE CALI	03/08/1982
54655 IX					
E.P. 4324	10/11/1982	NOTARIA	DECIMA	DE CALI	30/06/1983
61172 IX					
E.P. 1269	18/03/1986	NOTARIA	DECIMA	DE CALI	01/04/1986
83730 IX					
E.P. 5089	24/09/1986	NOTARIA	DECIMA	DE CALI	29/09/1986
87933 IX					
E.P. 7064	04/11/1987	NOTARIA	DECIMA	DE CALI	19/11/1987
2552 IX					
E.P. 7065	04/11/1987	NOTARIA	DECIMA	DE CALI	19/11/1987
2553 IX					
E.P. 5929	14/07/1989	NOTARIA	DECIMA	DE CALI	26/07/1989
20225 IX					
E.P. 8569	29/09/1989	NOTARIA	DECIMA	DE CALI	02/10/1989
22250 IX					
E.P. 10571	04/12/1992	NOTARIA	DECIMA	DE CALI	15/12/1992
60929 IX					
E.P. 10249	18/12/1995	NOTARIA	DECIMA	DE CALI	20/12/1995
10214 IX					
E.P. 2359	22/05/1997	NOTARIA	TERCERA	DE CALI	27/05/1997
3813 IX					
E.P. 2624	30/06/2000	NOTARIA	TERCERA	DE CALI	07/07/2000
4740 IX					
E.P. 3814	15/09/2000	NOTARIA	TERCERA	DE CALI	18/09/2000
6381 IX					
E.P. 3588	30/07/2004	NOTARIA	TERCERA	DE CALI	04/08/2004
8542 IX					
E.P. 2224	24/05/2006	NOTARIA	TERCERA	DE CALI	30/05/2006
6565 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

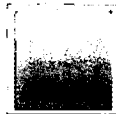
*** CONTINUA ***



01



* 6 9 0 4 8 9 6 2 *



98
130

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20080331

Hora Certificado 11:16:33

Operacion : 02C160331039

PAGINA No. 5

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

CERTIFICA:

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

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

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

FUNCIONES DE LA ASAMBLEA DE ACCIONISTAS. ENTRE OTRAS LAS SIGUIENTES: 1) ACORDAR LA FUSION DE LA SOCIEDAD, SU TRANSFORMACION, LA ENAJENACION O EL ARRENDAMIENTO DE LA EMPRESA SOCIAL, LA DISOLUCION O LA PRORROGA Y CUALQUIER REFORMA, AMPLIACION MODIFICACION DEL CONTRATO SOCIAL. 9) AUTORIZAR LA ADQUISICION DE ACCIONES PROPIAS, CON SUJECION A LOS REQUISITOS ESTABLECIDOS POR LA LEY. 10) ADOPTAR EN GENERAL, TODAS LAS MEDIDAS QUE RECLAMEN EL

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20080331

Hora Certificado 11:16:33

Operacion : 02C160331039

PAGINA No. 6

CUMPLIMIENTO DE LOS ESTATUTOS O EL INTER?S DE LA SOCIEDAD.

EN LA JUNTA DIRECTIVA SE ENTIENDE DELEGADO EL MAS AMPLIO MANDATO PARA ADMINISTRAR LA SOCIEDAD Y POR CONSIGUIENTE, TENDR? 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, TENDR? 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 POL?TICAS DE LA SOCIEDAD EN LOS DIFERENTES ORDENES DE SU ACTIVIDAD, ESPECIALMENTE EN MATERIA FINANCIERA, ECON?MICA Y LABORAL; APROBAR PLANES DE INVERSI?N Y DE PRODUCCI?N; DECIDIR SOBRE NUEVAS LINEAS DE PRODUCCI?N Y VENTA, ESTABLECER NORMAS GENERALES EN MATERIA DE PRECIOS Y DE VENTAS DE LOS PRODUCTOS ELABORADOS POR LA SOCIEDAD O DE LOS MATERIALES Y DEM?S ELEMENTOS EN QUE ELLA NEGOCIE Y DICTAR NORMAS Y REGLAMENTOS PARA LA ORGANIZACI?N Y EL FUNCIONAMIENTO DE TODAS LAS DEPENDENCIAS DE LA SOCIEDAD. G) DETERMINAR LA APLICACI?N QUE DEBA DARSE A LAS UTILIDADES QUE, CON EL CAR?CTER DE RESERVAS DE INVERSI?N, 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 RA?CES CUYA CUANT?A SEA SUPERIOR A \$100.000.000.00 MONEDA CORRIENTE; 2) CONSTITUIR PRENDA SOBRE BIENES SOCIALES O DARLOS EN ANTICRESIS PARA ACTOS O CONTRATOS CUYA CUANT?A 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 CUANT?A O SUPERIOR A CIENTO MIL D?LARES AMERICANOS (\$US100.000.00). 4) AUTORIZAR LOS CONTRATOS DE MUTUO QUE PUEDAN CELEBRAR LA SOCIEDAD LOS REPRESENTANTES LEGALES CUANDO SU CUANT?A 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 COMPA??A A LA CELEBRACI?N DE CONCORDATO PREVENTIVO CON SUS ACREEDORES. M) SERVIR DE ?RGANO CONSULTIVO Y ASESOR DE LOS REPRESENTANTES DE LA COMPA??A.

LA ADMINISTRACI?N INMEDIATA DE LA COMPA??A, SU REPRESENTACI?N LEGAL Y LA GESTI?N DE LOS NEGOCIOS SOCIALES ESTAR?N A CARGO DEL PRESIDENTE EJECUTIVO Y DE LOS TRES VICEPRESIDENTES EJECUTIVOS, DESIGNADOS POR LA JUNTA DIRECTIVA PARA PERIODOS DE UN A?O, REELEGIBLES INDEFINIDAMENTE Y REMOVIBLES LIBREMENTE POR ELLA EN CUALQUIER TIEMPO, QUIENES COMO REPRESENTANTES LEGALES PODR?N ACTUAR CONJUNTA O SEPARADAMENTE CON IGUALDAD DE FUNCIONES Y CALIDADES. TODOS LOS EMPLEADOS DE LA COMPA??A CON EXCEPCI?N DE LOS DESIGNADOS POR LA ASAMBLEA DE ACCIONISTAS Y LOS DEPENDIENTES DEL REVISOR FISCAL, SI LOS HUBIERE, ESTAR?N SOMETIDOS EN EL DESEMPE?O DE SUS CARGOS A LOS REPRESENTANTES LEGALES.

LOS REPRESENTANTES LEGALES SON MANDATARIOS CON REPRESENTACI?N INVESTIDOS DE FUNCIONES EJECUTIVAS Y ADMINISTRATIVAS Y COMO TALES TIENEN A SU CARGO LA REPRESENTACI?N LEGAL DE LA COMPA??A, LA GESTI?N COMERCIAL Y FINANCIERA, LA RESPONSABILIDAD DE LA ACCI?N ADMINISTRATIVA, LA COORDINACI?N Y LA SUPERVISI?N

*** CONTINUA ***



01



* 6 9 0 4 8 9 6 3 *



131

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20080331

Hora Certificado 11:16:33

Operacion : 02C160331039

PAGINA No. 7

GENERAL DE LA EMPRESA, LAS CUALES CUMPLIR?N CON ARREGLO A LAS NORMAS DE LOS ESTATUTOS Y A LAS DISPOSICIONES LEGALES Y CON SUJECI?N A LAS ORDENES E INSTRUCCIONES DE LA JUNTA DIRECTIVA.

COMO REPRESENTANTES LEGALES DE LA COMPA??A 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 CAR?CTER SIMPLEMENTE PREPARATORIO, ACCESORIO O COMPLEMENTARIO PARA LA REALIZACI?N 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 CONTENCIOSO ADMINISTRATIVAS EN QUE LA COMPA??A TENGA INTER?S E INTERPONER TODOS LOS RECURSOS QUE SEAN PROCEDENTES CONFORME A LA LEY; DESISTIR DE LAS ACCIONES O RECURSOS QUE INTERPONGAN; NOVAR OBLIGACIONES O CR?DITOS; DAR O RECIBIR BIENES EN PAGO; CONSTITUIR APODERADOS JUDICIALES O EXTRAJUDICIALES, DELEGARLES FACULTADES REVOCAR MANDATOS Y SUSTITUCIONES.

PARAGRAFO: LOS REPRESENTANTES LEGALES DE LA SOCIEDAD TIENEN AMPLIAS FACULTADES, SIN NINGUNA LIMITACI?N Y SIN REQUERIR AUTORIZACI?N PREVIA DE LA JUNTA DIRECTIVA, PARA ACTUAR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD EN LICITACIONES PUBLICAS, PRIVADAS O CUALQUIER OTRA MODALIDAD DE CONTRATACI?N, PRESENTAR PROPUESTAS, ACEPTAR ADJUDICACIONES Y CONTRATAR SIN LIMITACI?N DE CUANT?A ALGUNA ANTE LAS ENTIDADES PUBLICAS, EMPRESAS INDUSTRIALES Y COMERCIALES DEL ESTADO, SOCIEDADES DE ECONOM?A MIXTA, BIEN SEAN ELLAS DEL ORDEN NACIONAL, DISTRITAL, DEPARTAMENTAL O MUNICIPAL.

CERTIFICA:

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

ORIGEN: JUNTA DIRECTIVA

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

FUE(ON) NOMBRADO(S):

PRESIDENTE EJECUTIVO
FRANCISCO JOSE BARBERI OSPINA
C.C.14445880

VICEPRESIDENTE EJECUTIVO
JUAN MANUEL BARBERI OSPINA
C.C.14949561

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20080331

Hora Certificado 11:16:33

Operacion : 02C160331039

PAGINA No. 8

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

VICEPRESIDENTE EJECUTIVO
EMILIO SARDI APARICIO
C.C.14434582

CERTIFICA:

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

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

DOCUMENTO: ACTA No. 65 DEL 27 DE JULIO DE 2006
ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS
INSCRIPCION: 04 DE AGOSTO DE 2006 No. 9191 DEL LIBRO IX

FUE (RON) _NOMBRADO(S)

JUNTA DIRECTIVA

PRINCIPALES

PRIMER RENGLON
FRANCISCO JOSE BARBERI OSPINA
C.C.14445880

SEGUNDO RENGLON
JUAN MANUEL BARBERI OSPINA
C.C.14949561

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

CUARTO RENGLON
EMILIO SARDI APARICIO
C.C.14434582

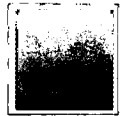
*** CONTINUA ***



01



* 6 9 0 4 8 9 6 4 *



132

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20080331

Hora Certificado 11:16:33

Operacion : 02C160331039

PAGINA No. 9

QUINTO RENGLO
DIEGO HUMBERTO QUIJANO REISSNER
C.C.16615708

SUPLENTES

PRIMER RENGLO
GUSTAVO ADOLFO SANCHEZ LESMES
C.C.16625960

SEGUNDO RENGLO
VICTOR RICARDO ROSA GARCIA
C.C.6811102

TERCER RENGLO
ANTONIO JAIRO RAMIREZ ECHAVE
C.C.16741040

CUARTO RENGLO
ERNESTO TRUJILLO PEREZ
C.C.14984104

QUINTO RENGLO
ANA MARIA ALVAREZ
C.C.31170896

CERTIFICA:

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

FUE(ON) NOMBRADO(S):

REVISOR FISCAL
DELOITTE & TOUCHE LTDA D & T LTDA
NIT.860005813-4

CERTIFICA:

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 26 DE AGOSTO DE 2004
ORIGEN: DELOITTE & TOUCHE LTDA D & T LTDA

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20080331

Hora Certificado 11:16:33

Operacion : 02C160331039

PAGINA No. 10

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

FUE(ON) NOMBRADO(S):

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

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

CERTIFICA:

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

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

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

*** CONTINUA ***



01



133

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20080331

Hora Certificado 11:16:33

Operacion : 02C160331039

PAGINA No. 11

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA NRO. 2873 DEL 10 DE JULIO DE 2001 NOTARIA TERCERA DE CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 06 DE SEPTIEMBRE DE 2001 BAJO EL NRO. 213 DEL LIBRO V MEDIANTE LA CUAL SE CONCEDE PODER ESPECIAL, AMPLIO Y SUFICIENTE A MARIA TERESA CANON DE GUZMAN, IDENTIFICADA CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 31.238.104 DE CALI, CARLOS ARTURO PENA NIETO IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 19.483.439 DE BOGOTA Y ANGELA MARIA CORREA CARDONA IDENTIFICADA CON LA CEDULA DE CIUDADANIA No.66.835.555 DE CALI, LA PRIMERA COMO PRINCIPAL Y EL SEGUNDO COMO PRIMER SUPLENTE Y LA TERCERA COMO SEGUNDA SUPLENTE, PARA QUE REPRESENTEN A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS ASUNTOS CAMBIARIOS, CON FACULTAD PARA FIRMAR DECLARACIONES DE CAMBIOS SEA POR CREDITOS EN MONEDA EXTRANJERA, POR MOVIMIENTOS DE LAS CUENTAS CORRIENTES DE COMPENSACION, IMPORTACIONES DE BIENES Y SERVICIOS, TRANSFERENCIAS Y OTROS CONCEPTOS, REGISTRO DE PRESTAMO EN MONEDA EXTRANJERA OTORGADOS A LA EMPRESA EN SU CONDICION DE RESIDENTE Y TODOS AQUELLOS DOCUMENTOS O DECLARACIONES QUE DEBAN HACERSE ANTE EL BANCO DE LA REPUBLICA U OTRAS ENTIDADES GUBERNAMENTALES RESPECTO DE OPERACIONES EN EL MERCADO CAMBIARIO. LOS APODERADOS SUSCRIBIRAN TODOS LOS DOCUMENTOS Y REALIZAR TODOS LOS ACTOS QUE OBLIGUEN A TECNOQUIMICAS S. A. ANTE LAS AUTORIDADES CAMBIARIAS, PUDIENDO IGUALMENTE NOTIFICARSE DE TODAS LAS ACTUACIONES, ACTOS ADMINISTRATIVOS, DILIGENCIAS O GESTIONES RELACIONADAS O QUE SE DERIVEN DE DICHA ACTIVIDAD Y EN GENERAL PARA QUE ASUMA LA PERSONERIA A NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A., SIEMPRE QUE LO ESTIMEN CONVENIENTE, DE MANERA QUE EN NINGUN CASO QUEDE SIN LA DEBIDA REPRESENTACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y CUMPLIMIENTO DE OBLIGACIONES DE CARACTER CAMBIARIO Y EN LOS ASUNTOS CONCERNIENTES PARA LAS MATERIAS DE QUE TRATA ESTE PODER. LOS APODERADOS SE CENIRAN RIGUROSAMENTE A LOS TERMINOS EXPRESADOS EN ESTE MANDATO QUE SE OTORGA POR TERMINO INDEFINIDO Y CUALQUIER NOTIFICACION O REVOCATORIA SE HARA EXPRESAMENTE POR ESCRITURA PUBLICA.

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 ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20080331

Hora Certificado 11:16:33

Operacion : 02C160331039

PAGINA No. 12

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 LAS ACREENCIAS, CON EXPRESAS FACULTADES PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER Y RECIBIR, FACULTADES QUE SE LIMITAN HASTA POR LA SUMA DE QUINIENTOS (500) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. 8o.) REVISE LOS EXPEDIENTES DE LOS PROCESOS JUDICIALES DE CARACTER EJECUTIVO EN QUE LA SOCIEDAD SEA PARTE DEMANDANTE, EN TODO EL TERRITORIO NACIONAL, PARA LA RECUPERACION DE SUS ACREENCIAS. 9o.) APRUEBE Y SUSCRIBA ACUERDOS PRIVADOS DE PAGO Y CONCILIACIONES DE OBLIGACIONES A FAVOR DE TECNOQUIMICAS POR LA VENTA DE SUS PRODUCTOS HASTA POR LA SUMA DE (500) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES.

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA NRO. 310 DEL 31 DE ENERO DE 2002 NOTARIA TERCERA DE CALI ,

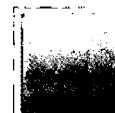
*** CONTINUA ***



01



* 6 9 0 4 8 9 6 6 *



134

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20080331

Hora Certificado 11:16:33

Operacion : 02C160331039

PAGINA No. 13

INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 13 DE FEBRERO DE 2002 BAJO EL NRO. 301 DEL LIBRO V MEDIANTE LA CUAL SE LE CONCEDE PODER ESPECIAL, PERO AMPLIO Y SUFICIENTE A CARLOS ORLANDO MUTIS, MAYOR DE EDAD, VECINO DE BUCARAMANGA, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA No. 91.200.418 DE BUCARAMANGA, GERENTE DEL DISTRITO DE VENTAS DE LA REGIONAL ORIENTE DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN BUCARAMANGA, PARA EL EJERCICIO DE LAS SIGUIENTES FACULTADES: 1) PARA QUE EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A. Y EN ASUNTOS QUE TENGA QUE VER CON EL DISTRITO DE VENTAS SE NOTIFIQUE Y PROMUEVA ACCIONES EN NOMBRE DE ESTA ANTE ENTIDADES PUBLICAS, FUNCIONARIOS O EMPLEADOS NACIONALES, DEPARTAMENTALES Y MUNICIPALES DEL ORDEN JUDICIAL, ADMINISTRATIVO POLICIVO, PENAL O DE FISCALIA, YA SEA EN PROCESOS, ACTUACIONES, SIMPLES ACTOS O DILIGENCIAS Y GESTIONES, CON FACULTADES DE DESISTIMIENTO, ALLANAMIENTO, Y CONCILIACION, EN LOS QUE EL ESTABLECIMIENTO ESTE VINCULADO COMO DEMANDANTE, DEMANDADO O TERCERO INTERVINIENTE. PARAGRAFO: LA FACULTAD DE CONCILIACION, DESISTIMIENTO Y ALLANAMIENTO SE LIMITA HASTA LA SUMA EQUIVALENTE A CINCUENTA (50) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. 2) PARA QUE OTORQUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES CIVILES, COMERCIALES Y PENALES TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACION, CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRA PROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS RELACIONADOS CON EL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL ANTERIOR. 3) PARA QUE OTORQUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA HACERSE PARTE EN LOS PROCESOS CONCORDATARIOS, DE LIQUIDACION OBLIGATORIA, O REESTRUCTURACION ECONOMICA QUE SE TRAMITEN ANTE LA SUPERINTENDENCIA DE SOCIEDADES O ANTE OTRAS SUPERINTENDENCIAS O ENTIDADES CUANDO SE TRATE DE OTRA CLASE DE DEUDORES, TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS DIVERSAS AUDIENCIAS CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRA PROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS DEL ESTABLECIMIENTO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRFO DEL NUMERAL PRIMERO. 4) PARA SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE TRABAJO Y DARLOS POR TERMINADO DEL PERSONAL VINCULADO O QUE SE VINCULE AL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 5) PARA CONSTITUIR APODERADO O APODERADOS EN DESARROLLO DE LA REPRESENTACION LABORAL, SI ASI LO CONSIDERA NECESARIO, TENIENDO SUMA DILIGENCIA PARA QUE TECNOQUIMICAS S.A. EN NINGUN CASO QUEDE SIN LA DEBIDA REPRESENTACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y OBLIGACIONES LABORALES. 6) PARA QUE EN DESARROLLO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO EJERZA LAS SIGUIENTES FACULTADES ESPECIALES: A) COMPRAR Y PERMUTAR TODA CLASE DE BIENES MUEBLES CUYA FINALIDAD SEA NECESARIA PARA EL MEJOR DESEMPEÑO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO, HASTA POR LA SUMA QUE INDIQUE LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. PARAGRAFO: ES ENTENDIDO QUE EL APODERADO, EN SU CONDICION DE GERENTE, ESTA FACULTADO PARA REALIZAR LA VENTA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS. B) MANEJAR LAS CUENTAS CORRIENTES CON FACULTADES PARA GIRAR CHEQUES HASTA POR LA CUANTIA QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD.

*** CONTINUA ***

RECIBIDO POR CAMARA DE BOGOTA

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20080331

Hora Certificado 11:16:33

Operacion : 02C160331039

PAGINA No. 14

C) OTORGAR CREDITOS EN DESARROLLO DE LAS VENTAS DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS, DE ACUERDO CON LO QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. D) RECIBIR A NOMBRE DE LA SOCIEDAD CUALQUIER SUMA DE DINERO, EXPIDIENDO LOS COMPROBANTES EN QUE CONSTE EL PAGO.

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA NRO. 309 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. 300 DEL LIBRO V MEDIANTE LA CUAL SE LE CONCEDE PODER ESPECIAL, PERO AMPLIO Y SUFICIENTE A DANIEL AMEZQUITA, MAYOR DE EDAD, VECINO DE BARRANQUILLA, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 8.681.962 DE BARRANQUILLA, GERENTE DEL DISTRITO DE VENTAS DE LA REGIONAL DE LA ZONA ATLANTICA DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN BARRANQUILLA, PARA EL EJERCICIO DE LAS SIGUIENTES FACULTADES: 1) PARA QUE EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A. Y EN ASUNTOS QUE TENGA QUE VER CON EL DISTRITO DE VENTAS SE NOTIFIQUE Y PROMUEVA ACCIONES EN NOMBRE DE ESTA ANTE ENTIDADES PUBLICAS, FUNCIONARIOS O EMPLEADOS NACIONALES, DEPARTAMENTALES Y MUNICIPALES DEL ORDEN JUDICIAL, ADMINISTRATIVO POLICIVO, PENAL O DE FISCALIA, YA SEA EN PROCESOS, ACTUACIONES, SIMPLES ACTOS O DILIGENCIAS Y GESTIONES, CON FACULTADES DE DESISTIMIENTO, ALLANAMIENTO Y CONCILIACION, EN LOS QUE EL ESTABLECIMIENTO ESTE VINCULADO COMO DEMANDANTE, DEMANDADO O TERCERO INTERVINIENTE. PARAGRAFO: LA FACULTAD DE CONCILIACION, DESISTIMIENTO Y ALLANAMIENTO SE LIMITA HASTA LA SUMA EQUIVALENTE A CINCUENTA (50) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. 2) PARA QUE OTORGUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES CIVILES, COMERCIALES Y PENALES TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACION, CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRA PROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS RELACIONADOS CON EL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL ANTERIOR. 3) PARA QUE OTORGUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA HACERSE PARTE EN LOS PROCESOS CONCORDATARIOS, DE LIQUIDACION OBLIGATORIA, O REESTRUCTURACION ECONOMICA QUE SE TRAMITEN ANTE LA SUPERINTENDENCIA DE SOCIEDADES O ANTE OTRAS SUPERINTENDENCIAS O ENTIDADES CUANDO SE TRATE DE OTRA CLASE DE DEUDORES, TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS DIVERSAS AUDIENCIAS CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRA PROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS DEL ESTABLECIMIENTO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL PRIMERO. 4) PARA SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE TRABAJO Y DARLOS POR TERMINADO DEL PERSONAL VINCULADO O QUE SE VENTILE AL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 5) PARA CONSTITUIR APODERADO O APODERADOS EN DESARROLLO DE LA REPRESENTACION LABORAL, SI ASI LO CONSIDERA NECESARIO, TENIENDO SUMA DILIGENCIA PARA QUE TECNOQUIMICAS S.A. EN NINGUN CASO QUEDE SIN

*** CONTINUA ***



* 6 9 0 4 8 9 6 7

PAGINA No. 15

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20080331

Hora Certificado 11:16:33

Operacion : 02C160331039

PAGINA No. 16

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

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA NRO. 4.202 DEL 31 DE MAYO DE 1995 NOTARIA DECIMA DE CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 24 DE SEPTIEMBRE DE 2003 BAJO EL NRO. 134 DEL LIBRO V SE CONFIERE PODER ESPECIAL A ANTONIO JAIRO RAMIREZ ECHAVE, ABOGADO TITULADO Y EN EJERCICIO, CON TARJETA PROFESIONAL No. 58.401 DEL MINISTERIO DE JUSTICIA, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NUMERO 16.741.040 DE CALI PARA QUE REPRESENTA A TECNOQUIMICAS S.A., EN LOS SIGUIENTES ACTOS: A) SOLICITAR Y ADELANTAR ANTE EL INSTITUTO COLOMBIANO AGROPECUARIO TODOS LOS TRAMITES ATINENTES A LA OBTENCION DE LICENCIAS DE VENTA Y LICENCIAS DE FUNCIONAMIENTO, RENOVACIONES, CERTIFICACIONES, AMPLIACIONES, INSCRIPCIONES Y MODIFICACIONES EN GENERAL; B) TODOS LOS TRAMITES ANTE EL INVIMA ATINENTES A LA OBTENCION DE REGISTRO SANITARIO, RENOVACION DEL MISMO, REFORMULACIONES, ADICIONES DE NUESTRA LINEA DE PRODUCTOS, CAMBIOS DE TITULAR Y DE FABRICANTE, CESIONES, CERTIFICACIONES DE FORMULA Y EXCLUSIVIDAD, MODIFICACIONES DE FABRICAR Y VENDER A IMPORTAR Y VENDER Y VICEVERSA, E IGUALMENTE CERTIFICACIONES SOBRE LA LINEA COMPLETA DE NUESTROS PRODUCTOS, A CUYO OBJETO LO FACULTO PARA DAR ANTE DICHAS AUTORIDADES TODOS LOS PASOS NECESARIOS, PRESENTAR SOLICITUDES, HACER DECLARACIONES, PAGAR DERECHOS, PROBAR EXPLOTACIONES, SOLICITAR TESTIMONIOS, RECIBIR DOCUMENTOS, FORMULAR APELACIONES Y RECLAMOS, DESISTIR Y PERCIBIR. ASI MISMO DICHO APODERADO ESTA AUTORIZADO

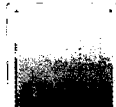
*** CONTINUA ***



01



* 6 9 0 4 8 9 6 8 *



136

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20080331

Hora Certificado 11:16:33

Operacion : 02C160331039

PAGINA No. 17

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 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 CE?IRA 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 ***

NOTARIA TERCERA DE CALI

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20080331

Hora Certificado 11:16:33

Operacion : 02C160331039

PAGINA No. 18

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 ELLA, CON FACULTAD PARA RECIBIR NOTIFICACIONES, NOMBRAR APODERADOS JUDICIALES O EXTRAJUDICIALES EN ESTOS ASUNTOS.

EL PRESENTE PODER SE CONFIERE PARA QUE LOS APODERADOS ACTUEN ANTE CUALQUIER PERSONA O AUTORIDAD ADMINISTRATIVA DEL ORDEN NACIONAL, DEPARTAMENTAL, DISTRITAL Y LOCAL; ANTE LAS AUTORIDADES CONTENCIOSO ADMINISTRATIVAS Y JUDICIALES, PARA OBTENER LA PROTECCION DE NUESTRA PROPIEDAD INTELECTUAL Y CONTRA LAS PRACTICAS RESTRICTIVAS DE LA COMPETENCIA Y LOS ASUNTOS DE COMPETENCIA DESLEAL, A CUYO EFECTO LA AUTORIZO, EN TODO LO CONCERNIENTE A LOS SIGUIENTES ASUNTOS: A) OBTENCION DE PATENTES DE INVENCION, DE MODELO DE UTILIDAD, ESQUEMAS DE TRAZADOS DE CIRCUITOS INTEGRADOS, DISEÑOS INDUSTRIALES, EL REGISTRO DE MARCAS DE PRODUCTOS O SERVICIOS; LEMAS COMERCIALES; DEPOSITO DE NOMBRES Y ENSEÑAS COMERCIALES, INDICACIONES GEOGRAFICAS; RENOVACION DE SIGNOS DISTINTIVOS, 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 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)

*** CONTINUA ***



01



* 6 9 0 4 8 9 6 9 *



137

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20080331

Hora Certificado 11:16:33

Operacion : 02C160331039

PAGINA No. 19

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:

CAPITAL AUTORIZADO: \$27,200,000,000
NUMERO DE ACCIONES: 54,400,000
VALOR NOMINAL: \$500
CAPITAL SUSCRITO: \$27,123,804,000
NUMERO DE ACCIONES: 54,247,608
VALOR NOMINAL: \$500
CAPITAL PAGADO: \$27,123,804,000
NUMERO DE ACCIONES: 54,247,608
VALOR NOMINAL: \$500

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
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

*** CONTINUA ***

NOTA: QUESA CAMARA DE COMERCIO DE CALI

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20080331

Hora Certificado 11:16:33

Operacion : 02C160331039

PAGINA No. 20

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:

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

MATRIZ: TECNOQUIMICAS S.A.

DOMICILIO: SANTIAGO DE CALI.

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

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

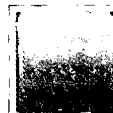
*** CONTINUA ***



01



* 6 9 0 4 8 9 7 0 *



76
138

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20080331 Hora Certificado 11:16:33

Operacion : 02C160331039 PAGINA No. 21

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 MILLONS (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 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 A?O 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 A?O 2008

CERTIFICA:

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

*** CONTINUA ***

IMPRESION CAMARA DE COMERCIO DE CALI

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20080331 Hora Certificado 11:16:33

Operacion : 02C160331039 PAGINA No. 22

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

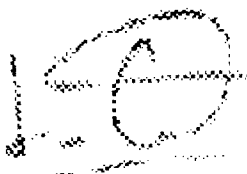
CERTIFICA:

QUE 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 31 DIAS DEL MES DE MARZO DEL AÑO 2008 HORA: 11:09:39





139

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No 07-033651-00005-0000

Fecha: 2008-03-31 13:02:50 - Cep: 208-NDLORACION

Tra: 2 - PATENTES - REGISTRO

Act: 400 - PROCESO OBSERVACIONES - Folio 57

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 26,131
FECHA : MARZO 31 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
REYES Y REYES ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2662647	31/03/2008	266,000.00
REYES Y REYES ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	3392255	31/03/2008	266,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-04	PRESENTACION DE OBSERVACIONES	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	266,000.00
		TOTAL :	\$ 266,000.00

SON: DOSCIENTOS SESENTA Y SEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia