

No. 07-033189-00002-0000

Fecha: 2008-07-30 15:36:17 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 50

**FORMULARIO UNICO DE OPOSICION
2000-12**

1

OPOSICION A:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Diseño Industrial



Esquema de Trazado para Circuitos Integrados



Marcas de Productos o Servicios



Marca Colectiva



Marca de Certificación



Lema Comercial

2

**SOLICITUD
PUBLICADA**

Número del expediente: 07 033.189

Solicitante: PROCAPS S.A.

Apoderado: LAURA CATALINA SILVA BARRERA

Título de la nueva creación o denominación del signo:

**UNA PRESENTACIÓN FARMACÉUTICA EN FORMA DE CÁPSULA
BLANDA DE GELATINA QUE INCLUYE UN ANTAGONISTA DE LOS
RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II Y UN DIURÉTICO ASÍ COMO EL
PROCESO PARA CONFORMAR DICHA PRESENTACIÓN.**

Gaceta: 591 de 30 de Abril de 2008 Número de Publicación 40.

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: (1) 621.26.31
E-mail: info@reyes-abogados.com
Fax: (1) 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), y 18 (una invención tiene nivel inventivo si no es obvia para una persona versada en la materia). Artículo 30 (Reivindicaciones) y artículo 42 (oposiciones) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Justificación: Ver Anexo

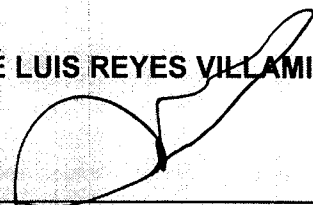
5 Comprobante de pago No. 08-60.879 (Oposición) Fecha Julio 30 de 2008
(Prórroga) Fecha _____

6 **Anexos:**

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

7

NOMBRE: JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

FIRMA: 

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF:

Expediente 07-033-189

TÍTULO SOLICITADO: UNA PRESENTACIÓN FARMACÉUTICA EN FORMA DE CÁPSULA BLANDA DE GELATINA QUE INCLUYE UN ANTAGONISTA DE LOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II Y UN DIURÉTICO ASÍ COMO EL PROCESO PARA CONFORMAR DICHA PRESENTACIÓN.

PUBLICACIÓN:

Gaceta 591 de 30 de Abril de 2008, número de publicación 40.

SOLICITANTE:

PROCAPS S.A.

APODERADO:

LAURA CATALINA SILVA BARRERA

TRÁMITE:

PRESENTACIÓN DE OPOSICIÓN

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional número 44655 del Consejo Superior de la Judicatura, actuando como agente oficioso, en nombre de la sociedad **TECNOQUÍMICAS S.A.**, de conformidad con la caución prestada, y estando dentro del plazo establecido por el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000, muy respetuosamente me permito formular la siguiente

I. PETICIÓN

Negar el beneficio patentario a la solicitud contenida en el expediente **07-033-189**, por no cumplir con los requisitos de patentabilidad a que se refieren los artículos 14, 16, 18 y 30 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, en forma contraria al Régimen Común Andino de Propiedad Industrial, el empleo de ciertas sustancias y composiciones farmacéuticas, en detrimento de sus legítimos intereses comerciales y de la libre competencia.

III. FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN

La solicitud colombiana en trámite relacionada con una composición transparente en cápsulas de gelatina blanda, conteniendo una combinación de valsartán y agentes diuréticos, preferiblemente hidroclorotiazida, incumple con los requisitos indispensables para otorgársele el privilegio de patente de invención, tal y como se demuestra con los siguientes argumentos:

- 3.1 Primero que todo, la combinación farmacológica entre antagonistas del receptor de angiotensina II y los agentes diuréticos que pretende la formulación reivindicada por la solicitud colombiana en trámite, no resulta ser más que una alternativa terapéutica en el tratamiento de la hipertensión arterial, además, es de amplio conocimiento que su acción conjunta no solo reduce los valores de presión arterial sino que reduce en el paciente los posibles daños cardiacos y fisiológicos en diversos órganos, daños derivados de dicha condición hipertensiva, veamos:

❖ **Angiotensin II Antagonists For Hypertension: Are There Differences In Efficacy¹?**

Abstract: *We compared the antihypertensive efficacy of available drugs in the new angiotensin-II-antagonist (AIIA) class. The antihypertensive efficacy of losartan,*

¹ Paul R. Conlin, J. David Spence, Bryan Williams, Arthur B. Ribeiro, Ikuo Saito, Claude Benedict⁶ and Antonius M. G. Bunt. Am J Hypertens (2000) 13, 418-426; doi: S0895-7061(99)00237-X

valsartan, irbesartan, and candesartan was evaluated from randomized controlled trials (RCT) by performing a metaanalysis of 43 published RCT. These trials involved AIIA compared with placebo, other antihypertensive classes, and direct comparisons between AIIA. A weighted-average for diastolic and systolic blood pressure reduction with AIIA monotherapy, dose titration, and with addition of low-dose hydrochlorothiazide (HCTZ) were calculated. Weighted-average responder rates were also determined. The metaanalysis assessed a total of 11,281 patients. The absolute weighted-average reductions in diastolic (8.2 to 8.9 mm Hg) and systolic (10.4 to 11.8 mm Hg) blood pressure reductions (not placebo-corrected) for AIIA monotherapy were comparable for all AIIA. Responder rates for AIIA monotherapy were 48% to 55%. Dose titration resulted in slightly greater blood pressure reduction and an increase in responder rates to 53% to 63%. AIIA/hydrochlorothiazide combinations produced substantially greater reduction in systolic (16.1 to 20.6 mm Hg) and diastolic (9.9 to 13.6 mm Hg) blood pressure reductions than AIIA monotherapy and responder rates for AIIA/HCTZ combinations were 56% to 70%. This comprehensive analysis shows comparable antihypertensive efficacy within the AIIA class, a near-flat AIIA-dose response when titrating from starting to maximum recommended dose, and substantial potentiation of the antihypertensive effect with addition of HCTZ.

❖ **Influence Of The Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan On Diuretic-Induced Metabolic Effects In Elderly Hypertensive Patients: Comparison With A Calcium Channel Blocker².**

Abstract: **OBJECTIVE:** Diuretic therapy frequently induces undesirable biochemical changes and side effects. We compared metabolic effects of a low-dose diuretic (D) given in combination with an angiotensin II receptor antagonist, losartan (L), with those resulting from a diuretic given in combination with a calcium channel blocker, slow-release nifedipine (N). **MATERIAL AND METHODS:** Thirty-seven elderly patients with mild to moderate hypertension (mean age: 71 +/- 3 years) were treated with either L+D (n = 18) or N+D (n = 19) for 1 year. Diuretic therapy included low-dose trichlormethiazide or low-dose furosemide in numbers of patients that were similar between L+D and N+D groups. Blood pressure, serum electrolytes, uric acid, blood glucose, renal function and lipid parameters were measured at baseline, 6 months and 1 year. **RESULTS:** Effective blood pressure control was observed in both groups at 6 months, and with further improvement at 1 year. Serum potassium was significantly decreased from baseline at 6 months ($p < 0.01$) and 1 year ($p < 0.01$) in the N+D group, but not in the L+D group. Serum uric acid was significantly increased from baseline at 6 months ($p < 0.01$) and 1 year ($p < 0.01$) in the N+D group, but had minimally decreased at 1 year in the L+D group ($p < 0.1$). Blood glucose, renal function and lipid parameters did not change in either group. **CONCLUSION:** The combination of losartan and low-dose diuretics effectively treated hypertension in elderly patients while minimizing the metabolic consequences of diuretic therapy. Larger trials will be necessary to confirm this finding.

❖ **Angiotensin II Receptor Antagonists Alone And Combined With Hydrochlorothiazide: Potential Benefits Beyond The Antihypertensive Effect³.**

² Ohnishi K, Kohno M, Yukiiri K, Masugata H, Wada Y, Takagi Y, Ohmori K. Int J Clin Pharmacol Ther. 2001 Oct;39(10):417-22.

³ Meredith PA. Am J Cardiovasc Drugs. 2005;5(3):171-83.

Abstract: Angiotensin II receptor antagonists (angiotensin receptor blockers; ARBs) and thiazide diuretics have an accepted place in the management of hypertension. Most patients require combination therapy with two or more drugs to adequately control blood pressure to targets recommended by European and international guidelines. ARBs and the thiazide diuretic hydrochlorothiazide have complementary modes of action. Fixed-dose combinations of an ARB and low-dose hydrochlorothiazide provide a convenient and effective treatment option for patients who do not achieve blood pressure targets on monotherapy, without compromising the placebo-like tolerability of ARBs. In Europe, fixed-dose combinations with hydrochlorothiazide currently are available for the ARBs candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, telmisartan, and valsartan. Recently, a number of studies have focused on the use of ARBs in monotherapy and in combination therapy, in conditions including congestive heart failure, post-myocardial infarction management, hypertension with cardiovascular risk factors, and diabetic and non-diabetic nephropathy. Evidence from these studies suggests a beneficial role beyond the antihypertensive effect of these therapies in providing protection against cardiovascular, renovascular, and cerebrovascular events.

❖ **Combination Antihypertensive Drugs: Recommendations For Use⁴.**

Abstract: The recommendation for first-line therapy for hypertension remains a beta blocker or diuretic given in a low dosage. A target blood pressure of less than 140/90 mm Hg is achieved in about 50 percent of patients treated with monotherapy; two or more agents from different pharmacologic classes are often needed to achieve adequate blood pressure control. Single-dose combination antihypertension therapy is an important option that combines efficacy of blood pressure reduction and a low side effect profile with convenient once-daily dosing to enhance compliance. Combination antihypertensives include combined agents from the following pharmacologic classes: diuretics and potassium-sparing diuretics, beta blockers and diuretics, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and diuretics, angiotensin-II antagonists and diuretics, and calcium channel blockers and ACE inhibitors.

❖ **Angiotensin II AT1 Receptor Antagonism Prevents Detrimental Renal Actions Of Acute Diuretic Therapy In Human Heart Failure⁵.**

Abstract: Although effective in relieving symptoms of edema in congestive heart failure (CHF), diuretic-induced natriuresis may be associated with reductions in glomerular filtration rate (GFR) and effective renal plasma flow (ERPF), which subsequently may reduce the duration of natriuresis. Moreover, recent studies have reported that the preservation of GFR is an important predictor of survival in human CHF. We hypothesized that the acute detrimental renal hemodynamic and tubular responses to furosemide in symptomatic human CHF will be attenuated by AT1 receptor blockade with losartan. We defined the renal hemodynamic and tubular actions and aldosterone responses to furosemide (40 mg, orally) in the presence of acute AT1 receptor antagonism (losartan, MSD, 50 mg orally) vs. placebo in 10 subjects with CHF (New York Heart Association II-III) in a double-blind, placebo-controlled crossover study. Furosemide with placebo increased sodium excretion and reduced ERPF and GFR ($P < 0.05$ vs. baseline). After 4 h, sodium excretion compared with baseline was decreased ($P < 0.05$). In contrast, furosemide with losartan resulted in a greater increase in sodium excretion but

⁴ Skolnik NS, Beck JD, Clark M. Am Fam Physician. 2000 May 15;61(10):3049-56.

⁵ Horng H. Chen, Margaret M. Redfield, Linda J. Nordstrom, Alessandro Cataliotti, and John C. Burnett, Jr. AJP-Renal Physiol • VOL 284 • MAY 2003 • www.ajprenal.org.

without reductions in ERPF and GFR ($P < 0.05$ vs. placebo). After 4 h, sodium excretion was greater compared with the placebo group. Importantly, plasma aldosterone tended to increase in the placebo group, whereas it was decreased ($P < 0.05$ vs. baseline) only in the losartan group. These studies underscore the pathophysiological role of the AT1 receptor in mediating detrimental renal and adrenal properties of diuretics in human CHF. AT1 receptor antagonism preserves GFR and renal blood flow and enhances sodium excretion during acute diuretic therapy in addition to inhibiting aldosterone secretion. These findings support the use of AT1 receptor blockade for human CHF requiring acute diuretics to improve renal hemodynamic and tubular function and to suppress aldosterone.

No siendo suficiente exponer que la combinación farmacológica entre los mismas clases de fármacos que la solicitud colombiana en trámite reivindica es ampliamente reconocida y utilizada en el tratamiento de la hipertensión, existen publicaciones de carácter científico que además mencionan explícitamente los mismos fármacos que son preferenciales en la combinación de la solicitud colombiana en trámite, veamos:

❖ Valsartan/Hydrochlorothiazide⁶.

Abstract: Valsartan/hydrochlorothiazide (HCTZ) combines an angiotensin II AT1 receptor blocker with a thiazide diuretic to produce additive blood pressure reductions without major effects on heart rate. HCTZ did not significantly alter valsartan pharmacokinetics; during combination therapy, HCTZ pharmacokinetics differed from those seen with HCTZ monotherapy. In clinical trials in patients with essential hypertension, adding HCTZ 12.5 or 25 mg/day to valsartan 80 mg/day resulted in a greater blood pressure reduction than increasing the valsartan dosage from 80 to 160 mg/day. The valsartan/HCTZ combination was generally more effective than either drug given alone. Efficacy of the combination was maintained during up to 3 years of treatment. Valsartan/HCTZ was well tolerated in both short and long term trials. The most common adverse events were dizziness, headache and fatigue. The overall incidence of adverse events with the combination was similar to that with placebo. HCTZ-induced hypokalaemia was less common during combination therapy.

❖ Pulse Pressure Responses In Patients Treated With Valsartan And Hydrochlorothiazide Combination Therapy⁷.

Abstract: In a randomized, double-blind, parallel-group study of middle-aged and elderly patients, we examined the effects of treatment with the angiotensin receptor blocker valsartan (Val) in combination with hydrochlorothiazide (HCTZ) on pulse pressure (PP). After a 2-week washout period, patients entered a 4-week single-blind Val 160 mg once daily run-in period before randomization to one of three treatment groups: Val 160 mg ($n = 666$), Val 160 mg/HCTZ 12.5 mg ($n = 670$) or Val 160 mg/HCTZ 25 mg ($n = 666$), once daily for eight weeks. Sitting PP at

⁶ Langtry HD, McClellan KJ. Drugs. 1999 May;57(5):751-5; discussion 756-8.

⁷ Carretta R, Trenkwalder P, Martinez F, Tykarski A, Teitelbaum I, Fagan T, Oddou P, Mallion J. J Int Med Res. 2003 Sep-Oct;31(5):370-7.

baseline was similar in all groups. From baseline to randomization, Val monotherapy reduced PP by 4.7 +/- 10.2 mmHg (mean +/- SD). At the end of the study, overall reductions in PP were 6.7 mmHg for Val 160/HCTZ 12.5 and 7.5 mmHg for Val 160/HCTZ 25. Val monotherapy reduced PP in mild-to-moderate hypertensive patients. Val combined with HCTZ provides an additional dose-related reduction in PP.

❖ Valsartan/Hydrochlorothiazide: A Review Of Its Use In The Management Of Hypertension⁸.

Abstract: Valsartan/hydrochlorothiazide is a fixed-dose (valsartan 80, 160 or 320mg plus hydrochlorothiazide 12.5 or 25mg) angiotensin II receptor blocker/diuretic drug combination indicated for the treatment of patients with essential hypertension not adequately controlled by monotherapy. There is ample evidence that valsartan/hydrochlorothiazide is an effective fixed-dose combination antihypertensive agent. However, efficacy and tolerability data pertaining to the 320mg dose of valsartan in the combination are currently relatively few. There is also some evidence of potential benefits associated with the relatively favourable tolerability profile of the combination, the low occurrence of new-onset diabetes mellitus versus amlodipine and the valsartan-associated improvements in cardiac and endothelial function.

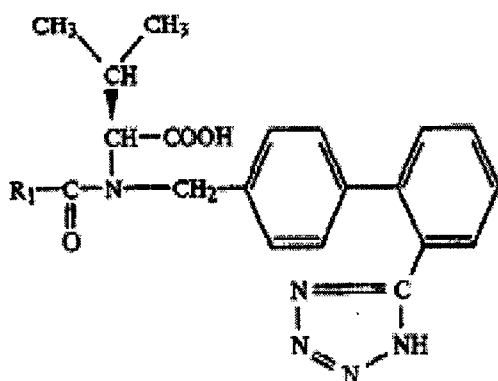
Como observa, la asociación de Valsartan y de Hidroclorotiazida es una asociación que por sus beneficios comprobados y ampliamente reconocidos sobre las complicaciones de la hipertensión, es utilizada frecuentemente en terapia farmacológica, en consecuencia formular dicha combinación bajo una misma forma farmacéutica para administración concomitante, resulta totalmente carente de nivel inventivo.

3.2 En cuanto a la formulación de dicha combinación farmacológica en cápsulas de gelatina blanda, cualquier persona medianamente versada en la materia reconoce que la inclusión de cualquier principio activo, o la combinación de estos, debe ajustarse a la previa realización de los respectivos ensayos de formulación y preformulación que aseguren que todos los compuestos incluidos se mantengan estables y así mismo proporcionen las características de seguridad eficacia y eficiencia que se buscan en un medicamento. Por lo tanto la inclusión de los compuestos antagonistas del receptor de angiotensina II y los diuréticos que se mencionan en la solicitud colombiana en cápsulas de gelatina blanda no puede pretender de manera alguna nivel inventivo, en el sentido que todo se resume a seleccionar los excipientes y las condiciones que conlleven a

⁸ Wagstaff AJ. Drugs. 2006;66(14):1881-901.

que la mezcla que contenga dicha combinación sea compatible dentro de una formulación cuyas características, utilidades y limitaciones se encuentran ampliamente descritas en el estado de la técnica⁹.

- 3.3. Por si fuera poco lo consignado hasta el momento, es importante tener en cuenta que la patente americana US 5,399,578 "ACYL COMPOUNDS" publicada el 21 de marzo de 1995 revela un compuesto de fórmula:



(Valsartán) sus sales, procesos de

preparación y su uso en medicamentos como agentes antagonistas de angiotensina II para tratar la presión sanguínea alta y la insuficiencia cardiaca.

Más adelante, este documento describe:

The pharmaceutical preparations according to the invention which contain the compound according to the invention or pharmaceutically acceptable salts thereof are those for enteral, such as oral, furthermore

rectal, and parenteral administration to (a) warm-blooded animal(s), the pharmacological active ingredient being present on its own or together with a pharmaceutically acceptable carrier. The daily dose of the active ingredient depends on the age and the individual condition and also on the manner of administration.

⁹ Vila Jato J.L.; Tecnología Farmacéutica, Volumen II, Capítulo 2, paginas 62 a 67.

The novel pharmaceutical preparations contain, for example, from about 10% to about 80%, preferably from about 20% to about 60%, of the active ingredient. Pharmaceutical preparations according to the invention for enteral or parenteral administration are, for example, those in unit dose forms, such as sugar-coated tablets, tablets, capsules or suppositories, and furthermore ampoules. These are prepared in a manner known per se, for example by means of conventional mixing, granulating, sugar-coating, dissolving or lyophilizing processes. Thus, pharmaceutical preparations for oral use can be obtained by combining the active ingredient with solid carriers, if desired granulating a mixture obtained, and processing the mixture or granules, if desired or necessary, after addition of suitable excipients to give tablets or sugar-coated tablet cores.

(...)

Other orally utilizable pharmaceutical preparations are hard gelatin capsules, and also soft closed capsules made of gelatin and a plasticizer, such as glycerol or sorbitol. The hard gelatin capsules may contain the active ingredient in the form of granules, for example in a mixture with fillers, such as lactose, binders, such as starches, and/or lubricants, such as talc or magnesium stearate, and, if desired, stabilizers. In soft capsules, the active ingredient is preferably dissolved or suspended in suitable liquids, such as fatty oils, paraffin oil or liquid polyethylene glycols, it also being possible to add stabilizers.

(..)

Como vemos, y si bien es cierto esta anterioridad no sugiere la combinación con otro tipo de agente como por ejemplo un diurético, no es menos que, evidentemente el nivel inventivo de la solicitud en trámite se encuentra desvirtuado dado que la anterioridad citada tantas veces señala claramente la existencia previa de formas orales en cápsulas de gelatina blanda de agentes para el tratamiento de la hipertensión arterial (entre los que se encuentra Valsartán) junto con solventes adecuados tal como se revela en la solicitud colombiana 07-033-189.

La patente americana US 6,294,197 "SOLID ORAL DOSAGE FORMS OF VALSARTAN" publicada el 25 de septiembre de 2001, revela principalmente formas de dosificación sólidas que comprenden a) valsartan y opcionalmente HCTZ, y b) aditivos farmacéuticamente aceptables para la

preparación de formas de dosificación oral sólidas por métodos de compresión; sin embargo, en su parte descriptiva señala también que dichos agentes para administración oral también pueden estar en forma de cápsulas, teniendo tanto las tabletas como las cápsulas ciertas ventajas sobre la administración parenteral de los mismos, veamos:

The oral administration of such pharmaceutical agents as tablets or capsules has certain advantages over parenteral administration such as i.v. or i.m.: Diseases requiring treatment with painful injectable formulations are considered to be more serious than those conditions which can be treated with oral dosage forms. However, the major advantage with oral formulations is held to be their suitability for self administration whereas parenteral formulations have to be administered in most cases by a physician or paramedical personnel.

Lo anterior anticipa de alguna manera lo que se pretende revelar ahora en la solicitud colombiana en trámite, que es la formulación en cápsulas de a) un agente para el tratamiento de la hipertensión arterial como Valsartan y b) un diurético como HCTZ, en consecuencia, se demostraría la ausencia de nivel inventivo de la misma.

3.4. Para terminar, y si tenemos en cuenta que la primera reivindicación de la solicitud colombiana en trámite hace referencia a:

"Una presentación farmacéutica en forma de cápsula blanda de gelatina CARACTERIZADA PORQUE la cápsula es llenada con una solución transparente y comprende una combinación: a) un agente para el tratamiento de la hipertensión arterial, enfermedades congestivas y post infarto agudo de miocardio o sus sal farmacéuticamente aceptable; b) un diurético; c) una mezcla de solventes farmacéuticamente aceptables; d) un coadyuvante de la solubilidad; y, opcionalmente e) un agente ionizante y f) agua" (cursiva fuera del texto)

es importante mencionar en primer término y llamar la atención del despacho a la generalidad e indeterminación principalmente de dicha reivindicación 1, toda vez que son muy amplias las posibilidades que podrían ser protegidas mediante patente no solo para excipientes o vehículos de la formulación sino

para la sustancias activas antihipertensivas y diuréticas ya que abarca toda clase de principios activos pertenecientes a este tipo de categoría farmacológica.

Sin perjuicio de la existencia de reivindicaciones dependientes¹⁰, resulta claro que la primera reivindicación pretende obtener exclusiva sobre una composición farmacéutica en forma de cápsula de gelatina blanda, que comprende una mezcla de solventes, un coadyuvante de la solubilidad, un agente ionizante y dos agentes activos. No hacen falta mayores disquisiciones para concluir que la reivindicación en cuestión, en caso de ser concedida cubriría, sin determinarlos, TODOS LOS COMPUESTOS QUE SEAN ANTIHIPERTENSIVOS Y DIURÉTICOS, y EXCIPIENTES CON LAS CARACTERÍSTICAS ANTES MENCIONADAS. Además de ser indeterminada, la reivindicación primera carece de claridad en tanto pretende amparar un número indefinido de compuestos, sin mencionar siquiera sus nombres específicos o incluir sus fórmulas químicas.

En conclusión la solicitud colombiana en tramite carece de los requisitos fundamentales para otorgársele el privilegio de patente de invención, principalmente porque todos los aspectos contenidos en su capítulo reivindicatorio, específicamente la combinación farmacológica entre antagonistas de angiotensina II y diuréticos y la formulación en cápsulas blandas de gelatina son aspectos ampliamente descritos con anterioridad en el estado de la técnica, y su aplicación para obtener el tipo de formulaciones que describe, se limitan a juntar y aplicar para el caso, dichos conocimientos ampliamente reconocidos.

Por lo expuesto anteriormente, 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.

¹⁰ Se recuerda que no sólo a la luz del artículo 30 de la Decisión 486 de 2000, sino al tenor del Manual de Examen de la Oficina Europea de Patentes, Parte C, capítulo III, apartado 4-4.1, Art. 84, página 28, (Guidelines for Examination in the European Patent Office – Published by EPO, 1999), el requisito de claridad debe cumplirse tanto en las reivindicaciones individualmente consideradas, como en éstas como un todo. (Según traducción libre del opositor). No resulta de recibo en este caso excusar la indeterminación y falta de claridad de la primera y más importante reivindicación con base en sus dependencias.

IV. FUNDAMENTOS DE DERECHO

Son fundamentos de derecho el Capítulo I, artículos 14, 16, 18 y 30 (Requisitos de Patentabilidad) y el artículo 42 (Oposiciones) de la Decisión 486 de 2000.

V. SOLICITUD DE PLAZO EXTRA PARA SUSTENTAR LA OPOSICIÓN

En desarrollo de lo dispuesto por el artículo 42, inciso 2º de la Decisión 486, solicito comedidamente a su Despacho el plazo adicional de sesenta días para sustentar la presente oposición. Para los anteriores efectos, me permito anexar la constancia de pago correspondiente.

VI. PRUEBAS

Ruego que se tengan como tales, sin perjuicio de las que puedan presentarse al vencimiento de la prórroga solicitada, y de aquellas que el Despacho considere oficiosamente, las siguientes:

- Tecnología Farmacéutica, Volumen II, Capítulo 2, páginas 62 a 67.
- Abstracts de todas las publicaciones científicas mencionadas en el acápite de fundamentos de la oposición.
- Patente americana US 5,399,578, portada y columnas 25 a 28 y 63 a 64.
- Patente americana US 6,294,197, portada y columnas 1-2.

VII. ANEXOS

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

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

VIII. NOTIFICACIONES

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

Señor Superintendente,



JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79.152.473 de Usaquén

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

las láminas formadas pasan entre unas matrices rotatorias troqueladas, situadas tangencialmente, al tiempo que el material de relleno, a 20 °C, es inyectado a través de bombas volumétricas entre las dos láminas. La fuerza que imprime el líquido inyectado expande la lámina de gelatina, originando pequeñas bolsas cuyo tamaño y forma dependerá de las matrices utilizadas. Los extremos de estas bolsas son sellados y cortados por acción de la presión y el calor al que están sometidas, siendo recogidas en recipientes que contienen solventes refrigerados, para evitar la adhesión de unas cápsulas a otras. Este método, al igual que el anterior, permite la producción de cápsulas bicolores de diferentes tamaños y formas.

Una adaptación moderna de este método, puesta a punto por los Laboratorios Lederle, permite la formulación de polvos secos en estas cápsulas e, incluso, mediante el uso de un adaptador, se pueden incorporar comprimidos en una película de gelatina.

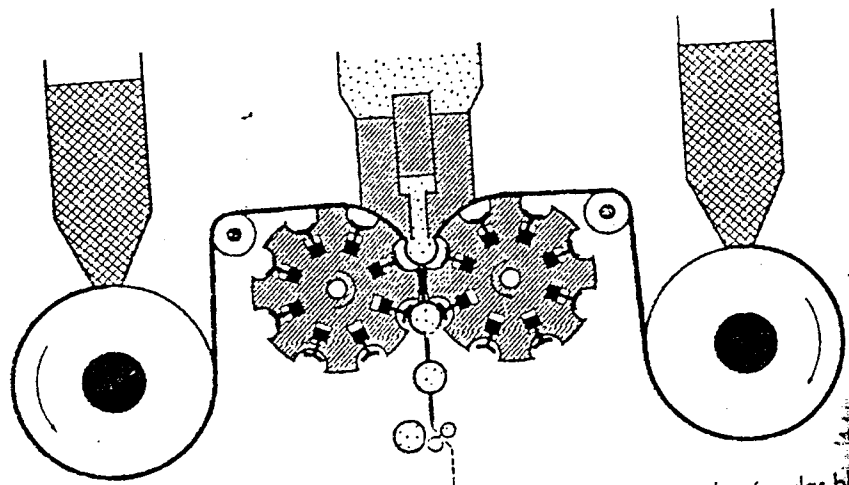


FIGURA 2.3. Esquema del procedimiento de Scherer para la fabricación de cápsulas blandas.

Otro método que puede emplearse en la fabricación de estas cápsulas, mucho menos utilizado, es el método de goteo, que origina cápsulas esféricas también denominadas "perlas". El método consiste en hacer gotear desde un tubo el material de relleno sobre una solución caliente de gelatina que fluye a través de un tubo que rodea la boca de la tobera (figura 2.4). En la salida de la tobera, por efecto de la tensión superficial, se forma una gota del líquido de relleno rodeada por la solución de gelatina. Las gotas caen en un recipiente que contiene un líquido, generalmente parafina líquida a 4 °C, donde solidifican y se redondean. A diferencia de los métodos anteriores, las cápsulas así obtenidas no presentan soldadura entre ellas.

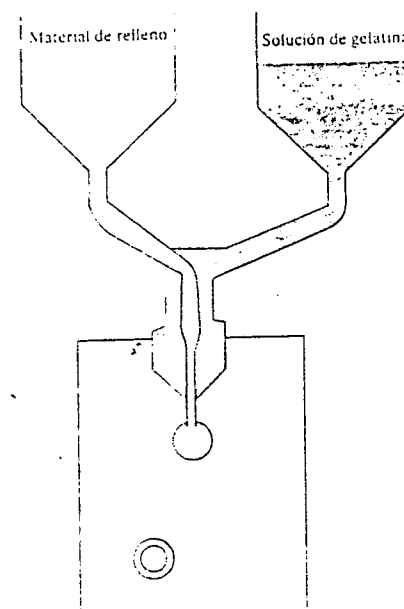


FIGURA 2.4. Esquema del método de goteo para la formación de cápsulas elásticas.

C) Condiciones de almacenamiento

Tradicionalmente, las cápsulas se envasaban en recipientes de vidrio o contenedores de plástico que, en ocasiones, poseen una sustancia desecante para prevenir la adsorción excesiva de humedad. Sin embargo, en la actualidad, las cápsulas suelen envasarse en *blisters* de plástico o aluminio, que aseguran una mayor protección de las formas unitarias. Las cápsulas que contienen aceites como líquido de relleno son bastante estables en climas templados, incluso aunque los envases que contienen no garantizan la protección frente a la humedad. Si los productos que contienen son líquidos higroscópicos, deben protegerse frente a la humedad, incorporándose en envases tales como frascos de vidrio con tapones de rosca o *blisters* que aseguren una total hermeticidad. Además de la humedad, la temperatura desempeña un papel importante en la estabilidad de las cápsulas blandas, de modo que su almacenamiento en áreas de climas cálidos puede causar la deformación, ruptura o fusión de las mismas, especialmente si la temperatura supera los 30 °C durante largos períodos de tiempo, aun cuando su envasado garantiza protección frente a la entrada de humedad.

Las cápsulas blandas tienen mayor tendencia que las rígidas a reblandecerse unas a otras, por lo que, de forma general, para conseguir una estabilidad de estas formas, deben mantenerse en lugares frescos (temperatura inferior a 30 °C) y secos.

acuosa del agente plastificante, habitualmente glicerol, y se calienta al baño María hasta la total disolución de la gelatina. En este punto, se añaden el resto de coadyuvantes y se concentra la disolución hasta conseguir la viscosidad deseada. Una vez filtrada a través de un tamiz de pequeña abertura de malla, la gelatina queda lista para su utilización o bien puede dejarse enfriar para su uso posterior; en este último caso, se aconseja la adición de conservantes para evitar una posible contaminación.

En cuanto al material de relleno, es posible incorporar a este tipo de cápsulas suspensiones, pastas, soluciones de naturaleza oleosa, aceites autoemulsionables, líquidos hidromiscibles, granulados, *pellets* y polvos secos. No obstante, ya que la mayoría de los fármacos líquidos no acuosos y sólidos pulverulentos pueden ser incorporados en este tipo de cápsulas en forma de solución o suspensión oleosa, la situación más común es rellenarlas con líquidos.

Sin embargo, fármacos o excipientes con elevadas proporciones de agua, u otros solventes de la gelatina, no pueden ser incorporados a esta forma de dosificación. Tampoco es recomendable la incorporación de emulsiones, ni siquiera de tipo W/O, ya que pueden romperse liberando el agua de la fase interna, la cual disolverá la gelatina. Deben evitarse también valores extremos de pH: pH inferiores a 2,5 hidrolizan la gelatina, favoreciendo la ruptura de la cubierta; mientras que pH superiores a 7,5 producen un efecto tanino sobre la gelatina, afectando la solubilidad de la cubierta. Este mismo efecto puede ser producido por la presencia de aldehídos, por lo cual no es recomendable su incorporación en el material de relleno.

Con respecto a los vehículos líquidos, pueden utilizarse aceites, volátiles orgánicos y líquidos hidromiscibles. Entre los primeros se incluyen aceites vegetales, hidrocarburos clorados, aromáticos y alifáticos y ésteres y éteres líquidos. Los solventes hidrofílicos que pueden utilizarse son, entre otros, los polietilenglicoles, principalmente los de bajo peso molecular que son líquidos a temperatura ambiente, alcohólicos (isopropílico), poligliceróles, ésteres de glicerilo... Asimismo, pueden utilizarse el propilenglicol y la glicerina a concentraciones inferiores a 5-10% para evitar el reblandecimiento de la cubierta.

Los fármacos insolubles pueden ser dispersados, con adición de agentes suspensoros y humectantes, en los vehículos anteriormente mencionados o en combinaciones de los mismos. Los agentes suspensoros se usan para prevenir la sedimentación y mantener la homogeneidad de la dispersión, siendo los más empleados las ceras de abeja, la parafina, la etilcelulosa y los aceites vegetales hidrogenados. Los solventes oleosos, mientras que cuando se utilizan solventes no oleosos se recurre a los polietilenglicoles sólidos (PEG 4000® y PEG 6000®). Los agentes humectantes, por ejemplo el polisorbato 80 (Tween 80®), se añaden para favorecer la humectación de los componentes.

El tamaño de partícula del fármaco dispersado debe ser inferior a 180 µm, para que no se obstruya la salida de las bombas volumétricas utilizadas en la operación.

B) Procedimientos de obtención

La preparación de las cápsulas de gelatina blanda puede ser llevada a cabo por diferentes procedimientos, entre los que destacan el método de las placas, atribuido a Colton y Upjohn, y el de las matrices giratorias, introducido por Scherer en 1933.

El primero de ellos consiste en la deposición de una lámina caliente del material de la cubierta sobre una placa moldeada a la cual se adapta por presión (método Colton) o por succión mediante vacío aplicado sobre el fondo poroso de los moldes (método Upjohn). Tras la dosificación del material de relleno, por vertido desde una tobera de llenado, se coloca una segunda lámina de gelatina que cubre toda la superficie; el conjunto es sometido a presión, produciéndose el termosellado de las cápsulas (figura 2.2). Las cápsulas, extraídas en caliente, se lavan con un solvente a menor temperatura, adquiriendo su forma definitiva.

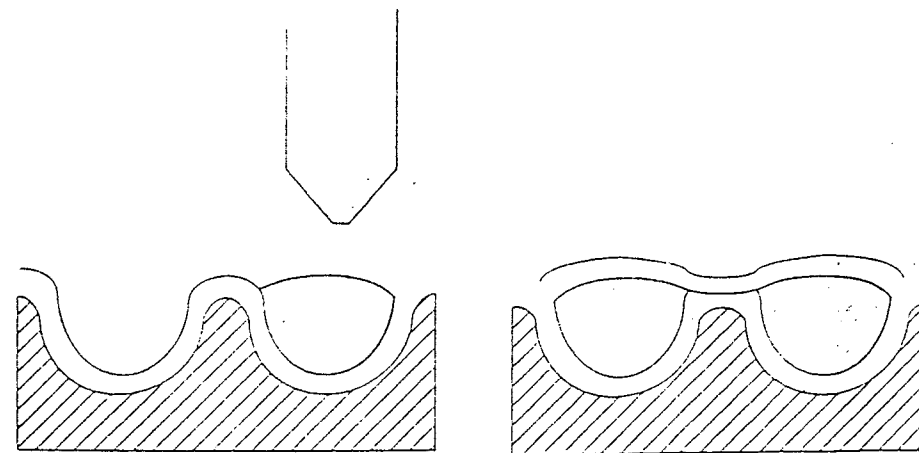


FIGURA 2.2. Esquema del procedimiento de Upjohn para la preparación de cápsulas de gelatina blanda.

Aunque para la preparación de cápsulas blandas por este método se han desarrollado máquinas altamente automatizadas con las que se consiguen rendimientos de hasta 60.000 cápsulas por hora, probablemente el método industrial más utilizado es el de las matrices rotatorias, conocido como método de Scherer, con el que se consiguen en la actualidad rendimientos de hasta 100.000 cápsulas por hora, con una exactitud de dosificación en torno al 1%.

El procedimiento seguido en este método, un esquema del cual se recoge en la figura 2.3, consiste en hacer fluir la gelatina líquida (60 °C) sobre dos cilindros lubricados con aceites minerales y mantenidos a 16-20 °C, de modo que se formen sobre ellos, por solidificación progresiva, láminas continuas de gelatina. Posteriormente,

F) Materiales gastrorresistentes

Se pueden conferir propiedades de gastrorresistencia a las cápsulas mediante su tratamiento con una solución acuosa de formaldehído, tras cuya aplicación las cápsulas deben ser lavadas con un solvente orgánico y posteriormente secadas. Se eliminan posibles restos del disolvente, ya que se ha cuestionado la seguridad por la presencia de trazas de formaldehído en estas cápsulas. Una desventaja de este método es que el proceso de impermeabilización de la cubierta puede continuar durante el almacenamiento, originando una excesiva dureza de la cápsula que plantea problemas de biodisponibilidad. Un medio de minimizar este problema es la aplicación de siliconas líquidas, como puede ser el dimetilpolisiloxano, que bloquean los grupos funcionales de la molécula de gelatina, disminuyendo la posibilidad de reaccionar del formaldehído durante el almacenamiento.

Posteriormente, se han desarrollado derivados de la celulosa (acetofalato de celulosa) y copolímeros acrílicos (metacrilato/ácido acrílico) con propiedades gastrorresistentes, que mezclados con la gelatina permiten obtener una cubierta entérica.

La compañía farmacéutica Lilly patentó, en 1976, una cápsula entérica de capas, diseñada para separar la gelatina de los polímeros entéricos. La preparación se lleva a cabo por formación de una cubierta de gelatina, más fina que las habituales, que se sumerge en una solución del polímero entérico en un solvente orgánico quedando formada la cubierta gastrorresistente tras la evaporación del solvente.

Las cápsulas también se pueden recubrir con materiales entéricos mediante métodos clásicos de recubrimiento, siendo la técnica más empleada la suspensión en lecho fluido. Los polímeros aplicados mediante esta técnica (acetofalato de polivinilo, polímeros del ácido metacrílico, etc.) se disuelven en solventes orgánicos volátiles, normalmente con adición de un plastificante (propilenglicol, dietilacetato, dibutilftalato, etc.) para mejorar la flexibilidad y resistencia del recubrimiento y disminuir la permeabilidad al vapor.

2.1.4. Cápsulas gelatinosas blandas

Las cápsulas de gelatina blandas, también denominadas "elásticas", están constituidas por una cubierta continua de gelatina que rodea a un material de relleno generalmente de naturaleza líquida. Este tipo de cápsulas se forman, rellenas, en una única operación y pueden presentar diferentes formas (oblonga, elíptica, esférica, ...) y tamaños (figura 2.1).

Las cápsulas blandas resultan útiles, como forma de dosificación en determinadas situaciones:

- Cuando se desea incorporar fármacos susceptibles de hidrólisis u oxidación en sistemas cerrados, con objeto de proporcionar protección frente a otros agentes externos, durante el periodo de almacenamiento.

- Cuando es necesario formular altas dosis de un fármaco con baja capacidad de compresión, lo que dificulta su incorporación en comprimidos.
- Cuando se presentan problemas de flujo o mezclado del fármaco en estado pulverulento, lo que origina una dosificación inexacta del mismo si se incorpora en forma de polvo a las formulaciones.
- Cuando el fármaco es débilmente soluble en agua o jugo gástrico y, por tanto, en forma sólida presenta una baja biodisponibilidad.

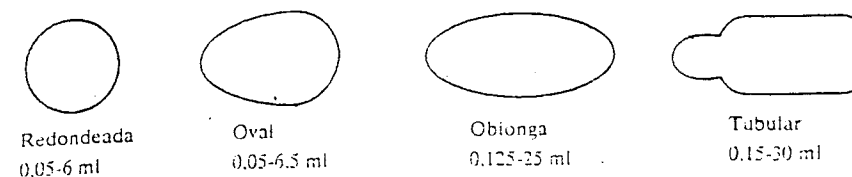


FIGURA 2.1. Formas de presentación de las cápsulas de gelatina elásticas.

Aunque estas dificultades pueden ser resueltas utilizando otras estrategias farmacotécnicas (granulación, preparación en condiciones controladas de humedad y oxígeno, etc.), la incorporación del fármaco a cápsulas blandas soluciona satisfactoriamente todos los problemas mencionados, ya que su elaboración no requiere procesos de compresión, la disolución o dispersión del fármaco en medios oleosos le proporciona una protección efectiva frente a la oxidación o la hidrólisis, se optimiza la uniformidad de contenido al dosificarse el fármaco, en forma líquida, mediante bombas volumétricas y, finalmente, en esta forma se aumenta el área superficial, mejorando la biodisponibilidad.

Sin embargo, no pueden incorporarse a cápsulas blandas sustancias líquidas que puedan migrar a través de la cubierta, tales como agua en una proporción superior al 5%, sustancias hidrosolubles de bajo peso molecular y compuestos orgánicos volátiles.

Por otra parte, a diferencia de las cápsulas duras, su preparación es compleja y sólo puede llevarse a cabo a gran escala y con equipos altamente especializados.

A) Composición y formulación

Para la elaboración de las cápsulas blandas, se procede, en primer lugar, a la obtención de la masa de la cubierta a partir de los materiales previamente mencionados. Para ello, la gelatina, en forma de láminas, debe macerarse en agua desmineralizada durante unas 12 horas. A continuación, se sumerge en una disolución

Angiotensin II AT₁ receptor antagonism prevents detrimental renal actions of acute diuretic therapy in human heart failureHorng H. Chen, Margaret M. Redfield, Linda J. Nordstrom,
Alessandro Cataliotti, and John C. Burnett, Jr.Cardiorenal Research Laboratory, Division of Cardiovascular
Diseases, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota 55905

Submitted 18 September 2002; accepted in final form 22 January 2003

Chen, Horng H., Margaret M. Redfield, Linda J. Nordstrom, Alessandro Cataliotti, and John C. Burnett, Jr. Angiotensin II AT₁ receptor antagonism prevents detrimental renal actions of acute diuretic therapy in human heart failure. *Am J Physiol Renal Physiol* 284: F1115–F1119, 2003; 10.1152/ajprenal.00337.2002.—Although effective in relieving symptoms of edema in congestive heart failure (CHF), diuretic-induced natriuresis may be associated with reductions in glomerular filtration rate (GFR) and effective renal plasma flow (ERPF), which subsequently may reduce the duration of natriuresis. Moreover, recent studies have reported that the preservation of GFR is an important predictor of survival in human CHF. We hypothesized that the acute detrimental renal hemodynamic and tubular responses to furosemide in symptomatic human CHF will be attenuated by AT₁ receptor blockade with losartan. We defined the renal hemodynamic and tubular actions and aldosterone responses to furosemide (40 mg, orally) in the presence of acute AT₁ receptor antagonism (losartan, MSD, 50 mg orally) vs. placebo in 10 subjects with CHF (New York Heart Association II–III) in a double-blind, placebo-controlled crossover study. Furosemide with placebo increased sodium excretion and reduced ERPF and GFR ($P < 0.05$ vs. baseline). After 4 h, sodium excretion compared with baseline was decreased ($P < 0.05$). In contrast, furosemide with losartan resulted in a greater increase in sodium excretion but without reductions in ERPF and GFR ($P < 0.05$ vs. placebo). After 4 h, sodium excretion was greater compared with the placebo group. Importantly, plasma aldosterone tended to increase in the placebo group, whereas it was decreased ($P < 0.05$ vs. baseline) only in the losartan group. These studies underscore the pathophysiological role of the AT₁ receptor in mediating detrimental renal and adrenal properties of diuretics in human CHF. AT₁ receptor antagonism preserves GFR and renal blood flow and enhances sodium excretion during acute diuretic therapy in addition to inhibiting aldosterone secretion. These findings support the use of AT₁ receptor blockade for human CHF requiring acute diuretics to improve renal hemodynamic and tubular function and to suppress aldosterone.

kidney; congestive heart failure; aldosterone; glomerular filtration rate

DIURETICS REMAIN a mainstay of heart failure therapy to treat the symptoms of congestive heart failure (CHF)

such as edema and dyspnea. Despite the widespread and long history of use of diuretics in CHF, acute and chronic detrimental actions of diuretics continue to emerge (4, 12). Overdiuresis may lead to excessive preload reduction and systemic hypotension with worsening heart failure. A well-established response to diuretic use is the activation of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), which may compromise glomerular filtration rate (GFR) and limit the natriuretic response of the kidney (4).

Recent studies have reported that the preservation of GFR is an important predictor of better long-term survival in human CHF (3, 5). Although increased circulating and tissue ANG II in CHF has been demonstrated, recent studies from our laboratory by Luchner et al. (7) established that throughout the evolution of CHF, renal ANG II concentrations exceed concentrations in other tissues. This observation further supports the importance of ANG II as a major factor in mediating renal vasoconstriction and enhanced sodium reabsorption in CHF. Importantly, angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) in CHF in the presence of diuretic therapy results in renal vasodilatation and natriuresis with variable responses in GFR (10). Although a reduction in ANG II generation has been implicated as the mechanism of the renal response to ACEI, the simultaneous accumulation of the renal vasodilating and natriuretic peptide bradykinin makes interpretation of these recent reports difficult and controversial.

Characterization of the importance of ANG II in the control of renal hemodynamic and tubular function in human CHF is now possible with the availability of specific ANG II AT₁ receptor antagonists. These pharmacological agents have a high affinity for the AT₁ receptor and have no agonistic activity. Among these antagonists, losartan effectively inhibits ANG II bound to specific renal receptors (11). Administration of losartan to renal hypertensive rats results in a dose-dependent decrease in blood pressure. Losartan may also increase renal blood flow and sodium excretion in normotensive and hypertensive dogs (14). In healthy volunteers, losartan abolishes the blood pressure re-

Address for reprint requests and other correspondence: H. H. Chen, Cardiorenal Research Laboratory, Guggenheim 915, Mayo Clinic and Foundation, 200 First St SW, Rochester, MN 55905 (E-mail: chen.horng@mayo.edu).

The costs of publication of this article were defrayed in part by the payment of page charges. The article must therefore be hereby marked "advertisement" in accordance with 18 U.S.C. Section 1734 solely to indicate this fact.

Table 1. Baseline renal and neurohumoral characteristics

	Furosemide Plus Losartan	Furosemide Plus Placebo
MAP, mmHg	91 ± 3	89 ± 2
GFR, ml/min	69 ± 7	73 ± 8
ERPF, ml/min	293 ± 26	303 ± 26
Urinary flow, ml/min	5 ± 1	6 ± 1
U _{Na} V, μeq/min	197 ± 33	285 ± 55
Renin, ng·ml ⁻¹ ·h ⁻¹	1.3 ± 0.3	1.6 ± 0.6
ANG II, pg/ml	38 ± 4	29 ± 5
Aldosterone, ng/dl	11 ± 2	10 ± 2

Values are means ± SE. MAP, mean arterial blood pressure; U_{Na}V, urinary sodium excretion; GFR, glomerular filtration rate; ERPF, effective renal plasma flow.

sponse to exogenous ANG II. Furthermore, sodium status is an important determinant of the therapeutic efficacy of ACEIs, an AT₁ receptor antagonist, and renin inhibitors. The correction of volume expansion by dietary sodium restriction, diuretic therapy considerably modifies the effects of ACE inhibition on blood pressure, renal hemodynamics, and proteinuria (9).

To date, the role of AT₁ receptors in the regulation of renal function in human CHF receiving acute diuretic therapy remains undefined. Therefore, the objective of the present study was to define the role of AT₁ receptors in the regulation of renal hemodynamics, tubular function, and in the control of sodium-regulating hormones in humans with CHF receiving acute diuretic therapy. We hypothesized that AT₁ receptor antagonism in human CHF subjects receiving acute diuretic therapy would result in an improvement in GFR and effective renal plasma flow (ERPF) with suppression of aldosterone (Aldo) and a greater natriuresis.

METHODS

Study population. Subjects recruited were limited to men and women, aged 18 yr and above, who had a resting left ventricular ejection fraction of 35% or less with stable symptomatic CHF [New York Heart Association (NYHA) Class II and III] as defined by the criteria outlined by the NYHA classification. Before initiation of the study, patients were stabilized for 1 wk on a 120-meq Na/day diet. A 24-h urine collection was obtained 3 days before the active study day to ensure compliance with the diet. Subjects remained on stable doses of diuretics, digoxin and ACEI, for 2 wk before the study. Patients on long-acting ACEIs were switched to equivalent doses of the short-acting ACEI captopril 2 wk before the study, which was withheld 72 h before each study day. Therapies with other cardiovascular medications were allowed, provided stable dosing was applied for 2 wk preceding the study. Sulfa-containing medications and probenecid were withdrawn for 72 h before the study. Subjects were instructed to avoid strenuous physical activity and to abstain from smoking, alcohol, and caffeine-containing drinks 3 days before the first study day and throughout the 72-h study period. All patients gave informed consent, and the study was approved by the institutional review board at our institution.

Study design and protocol. A total of 10 subjects was studied in a randomized double-blind, placebo-controlled, and crossover design. All subjects received an oral dose of

furosemide (40 mg) and were randomized to receive a single dose of losartan (Merck; 50 mg) or placebo. Subjects returned 2 wk later for the crossover study.

After ~2 wk of the controlled diet, subjects were admitted to the General Clinical Research Center (GCRC) at St. Mary's Hospital, Mayo Clinic and Foundation, Rochester, MN, the evening before the scheduled active study day. On the active study day, they were given their usual medications except captopril, which was held for 72 h before the study day at 6 AM, and they were placed in the supine position for 1 h of equilibration. Standard intravenous heparin lock was placed for infusion and blood sampling. After a priming dose, an intravenous infusion of inulin and para-aminohippurate (PAH) was started to provide a plasma concentration of ~400 and 20 μg/ml, respectively. Subjects were asked to empty their bladder spontaneously every 30 min throughout the renal clearance protocol. At the end of each period, the patients were asked to drink an amount of water equivalent to the sum of blood losses and urinary volume.

After 1 h of equilibration, a 60-min baseline period was observed. At the end of the baseline period, the subjects were given an oral dose of 40 mg of furosemide and randomized to receive a single dose of losartan (50 mg) or placebo. Thereafter, 60-min clearance periods were repeated for 4 h and a final clearance was done at 8 h post-losartan/placebo administration. During each clearance period, urinary, hormonal, and hemodynamic measurements were obtained and averaged for analysis. Blood pressure was measured at 10-min intervals by using automatic blood pressure and heart rate continuously monitored by electrocardiographic lead II. Urinary samples for determination of volume, sodium, PAH, and insulin were obtained at the end of each clearance period. Venous blood samples for PAH, inulin, sodium, renin, and Aldo were obtained at the middle of each clearance period.

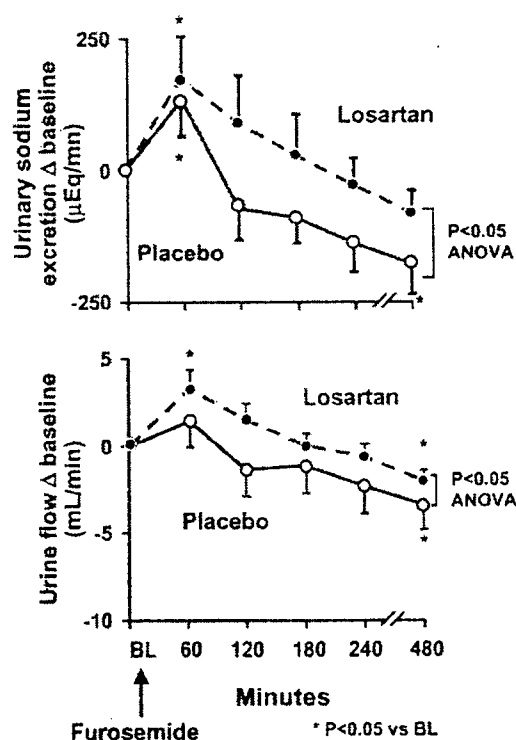


Fig. 1. Change from baseline (BL; Δbaseline) in sodium excretion and urinary flow at 60, 120, 140, 180, and 480 min after the administration of furosemide and losartan (broken line) or furosemide and placebo (solid line). **P* < 0.05 vs. BL.

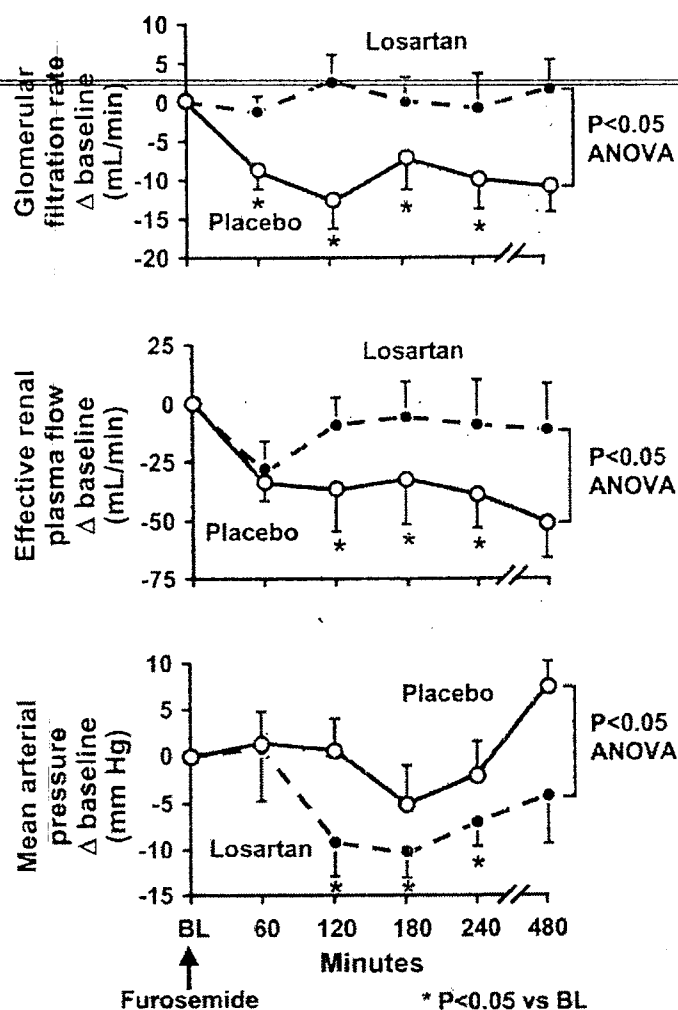


Fig. 2. Change from baseline (Δ baseline) in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow, and mean arterial pressure at 60, 120, 140, 180, and 480 min after the administration of furosemide and losartan (broken line) or furosemide and placebo (solid line). * $P < 0.05$ vs. BL.

The patients underwent a 2-wk washout period, after which they returned to the GCRC for the crossover study.

Analytic methods. GFR was calculated from the clearance of inulin; ERPF was determined from the clearance of PAH. The method of determination of ERPF with PAH is based on previous studies performed in subjects in the supine position. Plasma and urine were analyzed for inulin by the anthrone method, for PAH by the method of Harvey and Brothers, and for sodium with the Beckman ion-selective analyzer. Plasma renin activity and Aldo were measured by appropriate radioimmunoassays as previously described (2).

Statistical analysis. Values will be expressed as means $\pm$ SE. Comparison within a group was assessed by repeated-measures ANOVA and post hoc Dunnett's test before. Comparison between losartan and placebo was assessed by two-way ANOVA test for simultaneous multiple comparisons. A statistically significant difference will be considered to be present when $P < 0.05$.

RESULTS

Clinical characteristics. A total of 10 subjects with stable NYHA class II-III CHF was studied, eight were

men and two were women with a mean age of 64 ± 5 yr. Three subjects had idiopathic dilated cardiomyopathy, and the remaining seven had ischemic cardiomyopathy. The mean ejection fraction was $24 \pm 6\%$, and mean plasma creatinine was 1.2 ± 0.1 mg/dl. All subjects were on stable doses of diuretics, digoxin and ACEI for 2 wk before enrollment, and seven were receiving β -blocker therapy. The mean dose of furosemide that the patients were taking before the study was 40 ± 8 mg daily. No patient had serum sodium of less than 135 meq/l. All the subjects tolerated the study well without any adverse events. Baseline renal and neurohumoral function are reported in Table 1.

Renal function. The responses in urinary sodium excretion ($U_{Na}V$) and urinary flow from baseline after the administration of furosemide in combination with losartan or placebo are illustrated in Fig. 1. The increase of $U_{Na}V$ with furosemide plus losartan was greater compared with furosemide plus placebo ($P < 0.05$, 2-way ANOVA). More importantly, at 480 min after administration of furosemide plus placebo, $U_{Na}V$ was less compared with baseline, whereas with furosemide plus losartan this delayed sodium retention was abolished. The increase in urinary flow was greater with furosemide plus losartan compared with furosemide plus placebo ($P < 0.05$, 2-way ANOVA).

The responses in GFR, ERPF, and mean arterial blood pressure (MAP) from baseline after administration of furosemide in combination with losartan or placebo are illustrated in Fig. 2. Furosemide plus losartan resulted in a greater decrease in MAP compared with furosemide plus placebo ($P < 0.05$, 2-way ANOVA). Both GFR and ERPF decreased with furosemide plus placebo, whereas GFR and ERPF were preserved with furosemide plus losartan ($P < 0.05$, 2-way ANOVA).

Neurohormonal function. The response in plasma Aldo from baseline after administration of furosemide in combination with losartan or placebo is illustrated in Fig. 3. There is a trend for plasma Aldo to increase within 120 min after furosemide plus placebo but this

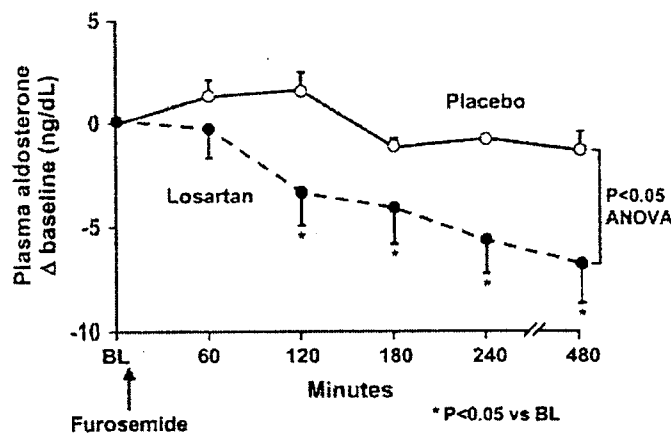


Fig. 3. Change from baseline (Δ baseline) in plasma aldosterone concentration at 60, 120, 140, 180, and 480 min after the administration of furosemide and losartan (broken line) or furosemide and placebo (solid line). * $P < 0.05$ vs. BL.

did not reach statistical significance. However, with furosemide plus losartan, there is a significant suppression of plasma Aldo, and plasma Aldo remained significantly lower compared with furosemide plus placebo ($P < 0.05$, 2-way ANOVA). Plasma renin activity (1.2 ± 0.4 to 1.3 ± 0.4 ng·ml⁻¹·h⁻¹) remained unchanged, whereas there was a trend for ANG II (30 ± 5 to 33 ± 5 pg/ml) to increase within 60 min after furosemide and placebo. However, this did not reach statistical significance. On the other hand, with furosemide and losartan, both plasma renin (1.3 ± 0.4 and 3.0 ± 0.4 ng·ml⁻¹·h⁻¹, $P < 0.05$) and ANG II (38 ± 5 and 59 ± 9 pg/ml, $P < 0.05$) increased after 4 h.

DISCUSSION

This study underscores the pathophysiological role of the AT₁ receptor in mediating the detrimental renal and adrenal properties of acute diuretic therapy in human CHF. Specifically, AT₁ receptor antagonism preserved GFR and ERPF and enhanced sodium excretion during acute diuretic therapy in addition to inhibiting Aldo secretion. Therefore, this study supports the strategy of ANG II blockade with acute diuretic therapy in human CHF to preserve renal hemodynamic and tubular function and suppress Aldo.

The kidney and adrenals play a fundamental role in the pathophysiology of CHF, serving as a mechanism for the increase in cardiac preload secondary to sodium retention and by releasing renin and activating the RAAS with direct actions of ANG II and Aldo on the cardiac myocyte and fibroblast (13). Supporting a seminal role for ANG II in the kidney is the abundance of ANG II AT₁ receptors in the renal vasculature, glomeruli, proximal and distal tubules, and in renomedullary interstitial cells (6). The predominant receptor subtype is the AT₁ receptor, which when activated mediates mesangial contraction, renal vasoconstriction, and increased tubular sodium reabsorption (8). AT₁ receptors in the adrenal glands when activated result in the release of Aldo, leading to sodium retention. Experimental studies have shown that exogenous ANG II administration results in marked decreases in GFR, whereas antagonism of the AT₁ receptors with losartan increases GFR (1).

The mechanisms by which AT₁ receptor antagonism enhances GFR are several and include increasing renal blood flow and transglomerular hydrostatic pressure with attenuation of the tubular glomerular feedback (13). In the present placebo-controlled, double-blind crossover investigation, the detrimental actions of furosemide in reducing GFR and ERPF were abolished with the AT₁ receptor antagonist losartan. Furthermore, the efficacy of natriuresis and diuresis was also augmented by AT₁ blockade, which may be explained by enhancing sodium delivery in the presence of preserved GFR and by tubular actions. Underscoring a tubular effect is the presence of reduction of Aldo observed in the presence of losartan. Previous studies showed that a high dose of acute diuretic administration activates ANG II and Aldo. However, in the

present study, there was a trend for ANG II and Aldo to increase within 60 min of the administration of furosemide and placebo. A possible explanation for this may be due to the fact that the dose of furosemide given in this study was similar to the chronic dose taken by the patients. Furthermore, the patients' baseline ANG II and Aldo levels were already elevated to begin with, which may be due to the fact that withdrawal from chronic ACE inhibition may lead to heightened neurohormonal activation and response to AT₁ receptor blockade.

These findings may have important clinical implications and would suggest that acute diuretic therapy may benefit by antagonism of ANG II so as to potentiate the natriuretic actions of the diuretics and preserve renal hemodynamics in addition to suppression of Aldo. One of the limitations of the present study is that it was done in a state of ACE inhibition withdrawal, which may affect its clinical implications. Therefore, further studies evaluating the long-term effects of AT₁ blockade on renal function in the presence of diuretics are warranted.

In summary, this study underscores the pathophysiological role of the AT₁ receptor in mediating the detrimental renal and adrenal properties of acute diuretic therapy in human CHF. Specifically, AT₁ receptor antagonism preserved GFR and ERPF and enhanced sodium excretion during acute diuretic therapy in addition to inhibiting Aldo secretion. Therefore, this study supports the strategy of ANG II blockade with acute diuretic therapy in human CHF to preserve renal hemodynamic and tubular function and suppress Aldo.

The authors gratefully acknowledge the assistance of D. M. Heublein, S. S. Sandberg, G. Harty, and L. Combs.

This research was supported by National Institutes of Health Grants HL-36634 and HL-07111, Merck Medical School Grant, Miami Heart Research Institute, an Unrestricted Grant from Bristol-Myers Squibb, Mayo Foundation, Mayo General Clinical Research Center Grant M01-RR00585, Bruce and Ruth Rappaport Program in Vascular Biology, Joseph P. and Jeanne Sullivan Foundation, and the General Mills Clinician Investigator Fellowship awarded to Dr. H. Chen.

REFERENCES

1. Chan DP, Sandok EK, Aarhus LL, Heublein D, and Burnett J Jr. Renal-specific actions of angiotensin II receptor antagonism in the anesthetized dog. *Am J Hypertens* 5: 354-360, 1992.
2. Chen HH, Lainchbury JG, Matsuda Y, Harty GJ, and Burnett JC Jr. Endogenous natriuretic peptides participate in renal and humoral actions of acute vasopeptidase inhibition in experimental mild heart failure. *Hypertension* 38: 187-191, 2001.
3. Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, Greenberg B, and Stevenson LW. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 35: 681-689, 2000.
4. Greenberg A. Diuretic complications. *Am J Med Sci* 319: 10-24, 2000.
5. Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ, Boomsma F, de Zeeuw D, Charlesworth A, Hampton JR, and van Veldhuisen DJ. Renal function, neurohormonal activation, and survival in pa-

Search PubMed

for

Go

Clear

Advanced Search (beta)

Limits Preview/Index History Clipboard Details

Display AbstractPlus



Show 20



Sort By



Send to

All: 1 Review: 0

1: Int J Clin Pharmacol Ther. 2001 Oct;39(10):417-22.

Links

Influence of the angiotensin II receptor antagonist losartan on diuretic-induced metabolic effects in elderly hypertensive patients: comparison with a calcium channel blocker.**Ohnishi K, Kohno M, Yukiiri K, Masugata H, Wada Y, Takagi Y, Ohmori K.**

The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Medical University, Kita, Kagawa, Japan.

OBJECTIVE: Diuretic therapy frequently induces undesirable biochemical changes and side effects. We compared metabolic effects of a low-dose diuretic (D) given in combination with an angiotensin II receptor antagonist, losartan (L), with those resulting from a diuretic given in combination with a calcium channel blocker, slow-release nifedipine (N). **MATERIAL AND METHODS:** Thirty-seven elderly patients with mild to moderate hypertension (mean age: 71 +/- 3 years) were treated with either L+D (n = 18) or N+D (n = 19) for 1 year. Diuretic therapy included low-dose trichlormethiazide or low-dose furosemide in numbers of patients that were similar between L+D and N+D groups. Blood pressure, serum electrolytes, uric acid, blood glucose, renal function and lipid parameters were measured at baseline, 6 months and 1 year. **RESULTS:** Effective blood pressure control was observed in both groups at 6 months, and with further improvement at 1 year. Serum potassium was significantly decreased from baseline at 6 months (p < 0.01) and 1 year (p < 0.01) in the N+D group, but not in the L+D group. Serum uric acid was significantly increased from baseline at 6 months (p < 0.01) and 1 year (p < 0.01) in the N+D group, but had minimally decreased at 1 year in the L+D group (p < 0.1). Blood glucose, renal function and lipid parameters did not change in either group. **CONCLUSION:** The combination of losartan and low-dose diuretics effectively treated hypertension in elderly patients while minimizing the metabolic consequences of diuretic therapy. Larger trials will be necessary to confirm this finding.

PMID: 11680666 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Related Articles

Effectiveness of add-on low dose diuretics in combination therapy for hypertension:

losartan/hydrochlorothiazide vs candesartan/amlodipine [Hypertens Res. 2002]

Long-term effects of losartan and enalapril, alone or with a diuretic, on ambulatory blood pressure and cardiac performance in hypertension: a case-control study. [Blood Press Monit. 2000]

Interim evidence of the renoprotective effect of the angiotensin II receptor antagonist losartan versus the calcium channel blocker amlodipine in patients with chronic kidney disease and hypertension: a report of the Japanese Losartan Therapy Intended for Global Renal Protection in Hypertensive Patients (JLIGHT) Study. [Clin Exp Nephrol. 2003]

Comparison of fixed-dose combinations of telmisartan/hydrochlorothiazide 40/12.5 mg and 80/12.5 mg and a fixed-dose combination of losartan/hydrochlorothiazide 50/12.5 mg in mild to moderate essential hypertension: pooled analysis of two multicenter, prospective, randomized, open-label, blinded-end point (PROBE) trials. [Clin Ther. 2005]

[Efficacy and safety of combination therapy with losartan and hydrochlorothiazide in elderly hypertension] [Nippon Ronen Igakkai Zasshi. 2002]

» 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 ...

Nifedipine (Adalat®, Adalat® CC, Nifedical® XL ...) Nifedipine is used to treat high blood pressure. It relaxes your blood vessels so your heart does not have to pump as hard. It also increases the supply of blood and oxygen to the heart to control chest pain (angina). If...

» read more ...

Furosemide (Lasix®) Furosemide, a 'water pill,' is used to reduce the swelling and fluid retention caused by various medical problems, including heart or liver disease. It is also used to treat high blood pressure. It causes the kidneys to ...

» read more ...

» See all 7 Drug Reports

Display AbstractPlus



Show 20



Sort By



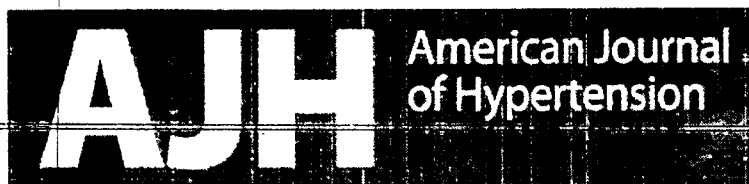
Send to

Write to the Help Desk

NCBI | NLM | NIH
Department of Health & Human Services
Privacy Statement | Freedom of Information Act | Disclaimer

24
(93)

25
94



Search This journal

go Advanced search

Original Contribution

Am J Hypertens (2000) 13, 418-426; doi: S0895-7061(99)00237-X

Angiotensin II antagonists for hypertension: Are there differences in efficacy?

Paul R. Conlin¹, J. David Spence², Bryan Williams³, Arthur B. Ribeiro⁴, Ikuo Saito⁵, Claude Benedict⁶ and Antonius M. G. Bunt⁷

1. ¹Endocrinology-Hypertension Division, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA
2. ²Siebens-Drake/Robarts Research Institute, University of Western Ontario, London, Ontario, Canada
3. ³Cardiovascular Research Institute, University of Leicester, Leicester, United Kingdom
4. ⁴Nephrology Division, UNIFESP-EPM, São Paulo, Brazil
5. ⁵Health Center, Keio University, Tokyo, Japan
6. ⁶University of Texas Medical School, Houston, Texas, USA
7. ⁷Merek & Co. Inc., Whitehouse Station, New Jersey, USA

Correspondence: Paul R. Conlin, MD, Endocrinology-Hypertension Division, Brigham and Women's Hospital, 221 Longwood Avenue, Boston, MA 02115 E-mail: pconlin@rics.bwh.harvard.edu

Received 26 February 1999; Accepted 17 September 1999.

Abstract

We compared the antihypertensive efficacy of available drugs in the new angiotensin-II-antagonist (AIIA) class. The antihypertensive efficacy of losartan, valsartan, irbesartan, and candesartan was evaluated from randomized controlled trials (RCT) by performing a metaanalysis of 43 published RCT. These trials involved AIIA compared with placebo, other antihypertensive classes, and direct comparisons between AIIA. A weighted-average for diastolic and systolic blood pressure reduction with AIIA monotherapy, dose titration, and with addition of low-dose hydrochlorothiazide (HCTZ) were calculated. Weighted-average responder rates were also determined. The metaanalysis assessed a total of 11,281 patients. The absolute weighted-average reductions in diastolic (8.2 to 8.9 mm Hg) and systolic (10.4 to 11.8 mm Hg) blood pressure reductions (not placebo-corrected) for AIIA monotherapy were comparable for all AIIA. Responder rates for AIIA monotherapy were 48% to 55%. Dose titration resulted in slightly greater blood pressure reduction and an increase in responder rates to 53% to 63%. AIIA/hydrochlorothiazide combinations produced substantially greater reduction in systolic (16.1 to 20.6 mm Hg) and diastolic (9.9 to 13.6 mm Hg) blood pressure reductions than AIIA monotherapy and responder rates for AIIA/HCTZ combinations were 56% to 70%. This comprehensive analysis shows comparable antihypertensive efficacy within the AIIA class, a near-flat AIIA-dose response when titrating from starting to maximum recommended dose, and substantial potentiation of the antihypertensive effect with addition of HCTZ.

Keywords:

Hypertension, randomized controlled trials, efficacy, review, angiotensin-II-antagonists

[Top](#)

26
95

All Databases PubMed Nucleotide Protein Genome Structure OMIM PMC Journals Books

Search PubMed for Go Clear Advanced Search (beta)

Limits Preview/Index History Clipboard Details

Display AbstractPlus Show 20 Sort By Send to

All: 1 Review: 1

1: Am J Cardiovasc Drugs. 2005;5(3):171-83.

Links

Angiotensin II receptor antagonists alone and combined with hydrochlorothiazide: potential benefits beyond the antihypertensive effect.

Meredith PA.

Department of Medicine and Therapeutics, Division of Cardiovascular and Medical Science, Gardiner Institute, Glasgow Western Infirmary, Glasgow, UK.
p.a.meredith@clinmed.gla.ac.uk

Angiotensin II receptor antagonists (angiotensin receptor blockers; ARBs) and thiazide diuretics have an accepted place in the management of hypertension. Most patients require combination therapy with two or more drugs to adequately control blood pressure to targets recommended by European and international guidelines. ARBs and the thiazide diuretic hydrochlorothiazide have complementary modes of action. Fixed-dose combinations of an ARB and low-dose hydrochlorothiazide provide a convenient and effective treatment option for patients who do not achieve blood pressure targets on monotherapy, without compromising the placebo-like tolerability of ARBs. In Europe, fixed-dose combinations with hydrochlorothiazide currently are available for the ARBs candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, telmisartan, and valsartan. Recently, a number of studies have focused on the use of ARBs in monotherapy and in combination therapy, in conditions including congestive heart failure, post-myocardial infarction management, hypertension with cardiovascular risk factors, and diabetic and non-diabetic nephropathy. Evidence from these studies suggests a beneficial role beyond the antihypertensive effect of these therapies in providing protection against cardiovascular, renovascular, and cerebrovascular events.

PMID: 15901205 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Related Articles

Clinical pharmacokinetics of angiotensin II (AT1) receptor blockers in hypertension. [Hypertens. 2000]

Maximising antihypertensive effects of angiotensin II receptor blockers with thiazide diuretic combination therapy: focus on irbesartan/hydrochlorothiazide. [Hypertens. 2002]

A review of olmesartan medoxomil monotherapy: antihypertensive efficacy similar to that of other angiotensin II receptor blocker/hydrochlorothiazide combinations? [Congest Heart Fail. 2002]

The role of angiotensin II type 1 receptor antagonists in elderly patients with hypertension. [Drugs Aging. 2006]

Fixed-dose combinations in the management of hypertension: defining the place of angiotensin receptor antagonists and hydrochlorothiazide. [Am J Cardiovasc Drugs. 2005]

» See all Related Articles

Patient Drug Information

Chlorothiazide (Diuril®; Diuril® Sodium intravenous)

Chlorothiazide, a 'water pill,' is used to treat high blood pressure and fluid retention caused by various conditions, including heart disease. It causes the kidneys to get rid of unneeded water and salt from the body in...

» read more

Hydrochlorothiazide (Aldactazide®; Aldoril®, Capozide® as a combination product containing Hydrochlorothiazide and Captopril,)

Hydrochlorothiazide, a 'water pill,' is used to treat high blood pressure and fluid retention caused by various conditions, including heart disease. It causes the kidneys to get rid of unneeded water and salt from the body in...

» read more

Losartan (Cozaar®) Losartan is used alone or in combination with other medications to treat high blood pressure. Losartan is in a class of medications called angiotensin II receptor antagonists. It works by blocking the action of certain c...

» read more

» See all 11 Drug Reports

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

A service of the U.S. National Library of Medicine
and the National Institutes of HealthMy NCB: ☐
[Sign In] [Register]27
96

Search PubMed

for

Go

Clear

Advanced Search (beta)

Limits Preview/Index History Clipboard Details

Display AbstractPlus



Show 20



Sort By



Send to



All: 1 Review: 0

1: Am Fam Physician. 2000 May 15;61(10):3049-56.

Links

Comment in:

Am Fam Physician. 2000 May 15;61(10):2974, 2977.

Combination antihypertensive drugs: recommendations for use.

Skolnik NS, Beck JD, Clark M.

Abington Memorial Hospital, Jenkintown, Pennsylvania, USA.

The recommendation for first-line therapy for hypertension remains a beta blocker or diuretic given in a low dosage. A target blood pressure of less than 140/90 mm Hg is achieved in about 50 percent of patients treated with monotherapy; two or more agents from different pharmacologic classes are often needed to achieve adequate blood pressure control. Single-dose combination antihypertension therapy is an important option that combines efficacy of blood pressure reduction and a low side effect profile with convenient once-daily dosing to enhance compliance. Combination antihypertensives include combined agents from the following pharmacologic classes: diuretics and potassium-sparing diuretics, beta blockers and diuretics, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and diuretics, angiotensin-II antagonists and diuretics, and calcium channel blockers and ACE inhibitors.

PMID: 10839554 [PubMed - indexed for MEDLINE]

☐ Click here to read

Related Articles

ACE inhibitors, beta blockers, calcium channel blockers, and diuretics for the control of systolic hypertension. [2001]

Association between cardiovascular outcomes and antihypertensive drug treatment in order of treatment. [2004]

Relative efficacy of, and some adverse reactions to, different antihypertensive regimens. [Am J Cardiol. 1989]

Treatment of hypertension in type 2 diabetes mellitus: blood pressure goals, choice of agents, and setting priorities in diabetes care. [Ann Intern Med. 2003]

Recent intervention studies with antihypertensive drugs and their influence on cardiovascular morbidity. [2003]

[» See all Related Articles ...](#)

Patient Drug Information

Potassium (Glu-K⁺, K⁺ 100, K⁺ 80, ...). 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 ...](#)

Lisinopril (Prinivil®, Zestril®). Lisinopril is used alone or in combination with other medications to treat high blood pressure. It is used in combination with other medications to treat heart failure. Lisinopril is also used to improve survival after a...

[» 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](#)

28
97All Databases: PubMed Nucleotide Protein Genome Structure OMIM PMC Journals Books
Search PubMed for [Advanced Search \(beta\)](#)[Limits](#) [Preview/Index](#) [History](#) [Clipboard](#) [Details](#)

Display AbstractPlus

 20 [All: 1](#) [Review: 1](#)☐ 1: Drugs. 1999 May;57(5):751-5; discussion 756-8.[Links](#)**Valsartan/hydrochlorothiazide.****Langtry HD, McClellan KJ.**

Adis International Limited, Auckland, New Zealand.

Valsartan/hydrochlorothiazide (HCTZ) combines an angiotensin II AT1 receptor blocker with a thiazide diuretic to produce additive blood pressure reductions without major effects on heart rate. HCTZ did not significantly alter valsartan pharmacokinetics; during combination therapy, HCTZ pharmacokinetics differed from those seen with HCTZ monotherapy. In clinical trials in patients with essential hypertension, adding HCTZ 12.5 or 25 mg/day to valsartan 80 mg/day resulted in a greater blood pressure reduction than increasing the valsartan dosage from 80 to 160 mg/day. The valsartan/HCTZ combination was generally more effective than either drug given alone. Efficacy of the combination was maintained during up to 3 years of treatment. Valsartan/HCTZ was well tolerated in both short and long term trials. The most common adverse events were dizziness, headache and fatigue. The overall incidence of adverse events with the combination was similar to that with placebo. HCTZ-induced hypokalaemia was less common during combination therapy.

PMID: 10353300 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Related Articles

Tolerability and blood pressure-lowering efficacy of the combination of amlodipine plus valsartan compared with lisinopril plus hydrochlorothiazide in adult patients with stage 2 hypertension. [Circ Ther. 2007]

Valsartan/hydrochlorothiazide: a review of its pharmacology, therapeutic efficacy and place in the management of hypertension. [Drugs. 2002]

Valsartan and hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension: A multiple dose, double-blind, placebo controlled trial comparing combination therapy with monotherapy. [J Hum Hypertens. 1998]

Comparison of valsartan/hydrochlorothiazide combination therapy at doses up to 320/25 mg versus monotherapy: a double-blind, placebo-controlled study followed by long-term combination therapy in hypertensive adults. [Circ Ther. 2007]

Efficacy and safety of combination therapy using high- or low-dose hydrochlorothiazide with valsartan or other Angiotensin-receptor blockers. [Adv Ther. 2005]

[» See all Related Articles.](#)**Patient Drug Information**

Chlorothiazide (Diuril®, Diuril® Sodium Intravenous)
Chlorothiazide, a 'water pill,' is used to treat high blood pressure and fluid retention caused by various conditions, including heart disease. It causes the kidneys to get rid of unneeded water and salt from the body in...

[» read more ..](#)

Hydrochlorothiazide (Aldactazide®, Aldoril®, Capozide® as a combination product containing Hydrochlorothiazide and Captopril ...)
Hydrochlorothiazide, a 'water pill,' is used to treat high blood pressure and fluid retention caused by various conditions, including heart disease. It causes the kidneys to get rid of unneeded water and salt from the body in...

[» read more ..](#)

Valsartan (Diovan®, Diovan® HCT as a combination product containing Valsartan and Hydrochlorothiazide), Exforge® (as a combination product containing Valsartan and Amlodipine))
Valsartan is used alone or in combination with other medications to treat high blood pressure. It is also used to treat heart failure in people who cannot take angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors. Valsartan is...

[» read more ..](#)

Display AbstractPlus

 20

Write to the Help Desk

NCBI | NLM | NIH

Department of Health & Human Services

Privacy Statement | Freedom of Information Act | Disclaimer

29
98

30
99

Search PubMed for Advanced Search (beta)

Limits Preview/Index History Clipboard Details

Display AbstractPlus 20

All: 1 Review: 0

1: J Int Med Res. 2003 Sep-Oct;31(5):370-7.

ingentaconnect

Links

Pulse pressure responses in patients treated with Valsartan and hydrochlorothiazide combination therapy.

Carretta R, Trenkwalder P, Martinez F, Tykarski A, Teitelbaum I, Fagan T, Oddou P, Mallion J.

Dipartimento di Medicina, Clinica Università di Trieste, Trieste, Italy.

In a randomized, double-blind, parallel-group study of middle-aged and elderly patients, we examined the effects of treatment with the angiotensin receptor blocker valsartan (Val) in combination with hydrochlorothiazide (HCTZ) on pulse pressure (PP). After a 2-week washout period, patients entered a 4-week single-blind Val 160 mg once daily run-in period before randomization to one of three treatment groups: Val 160 mg (n = 666), Val 160 mg/HCTZ 12.5 mg (n = 670) or Val 160 mg/HCTZ 25 mg (n = 666), once daily for eight weeks. Sitting PP at baseline was similar in all groups. From baseline to randomization, Val monotherapy reduced PP by 4.7 +/- 10.2 mmHg (mean +/- SD). At the end of the study, overall reductions in PP were 6.7 mmHg for Val 160/HCTZ 12.5 and 7.5 mmHg for Val 160/HCTZ 25. Val monotherapy reduced PP in mild-to-moderate hypertensive patients. Val combined with HCTZ provides an additional dose-related reduction in PP.

PMID: 14587303 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Related Articles

Efficacy and tolerability of combination therapy with valsartan plus hydrochlorothiazide compared with amlodipine monotherapy in hypertensive patients with other cardiovascular risk factors: the VASST study. [2005]

Comparison of valsartan/hydrochlorothiazide combination therapy at doses up to 320/25 mg versus monotherapy: a double-blind, placebo-controlled study followed by long-term combination therapy in hypertensive adults. [Circ Ther. 2007]

Tolerability and blood pressure-lowering efficacy of the combination of amlodipine plus valsartan compared with lisinopril plus hydrochlorothiazide in adult patients with stage 2 hypertension. [Circ Ther. 2007]

Antihypertensive efficacy and tolerability of two fixed-dose combinations of valsartan and hydrochlorothiazide compared with valsartan monotherapy in patients with stage 2 or 3 systolic hypertension: an 8-week, randomized, double-blind, parallel-group trial. [Circ Ther. 2005]

Controlled trial of losartan given concomitantly with different doses of hydrochlorothiazide in hypertensive patients. [Blood Press. 1996]

» See all Related Articles...

Patient Drug Information

Chlorothiazide (Diuril®; Diuril® Sodium Intravenous)

Chlorothiazide, a 'water pill,' is used to treat high blood pressure and fluid retention caused by various conditions, including heart disease. It causes the kidneys to get rid of unneeded water and salt from the body in...

» read more ...

Hydrochlorothiazide (Aldactazide®, Aldonil®, Capozide® as a combination product containing Hydrochlorothiazide and Captopril, ...)

Hydrochlorothiazide, a 'water pill,' is used to treat high blood pressure and fluid retention caused by various conditions, including heart disease. It causes the kidneys to get rid of unneeded water and salt from the body in...

» read more ...

Valsartan (Diovan®, Diovan® HCT (as a combination product containing Valsartan and Hydrochlorothiazide), Exforge® (as a combination product containing Valsartan and Amlodipine))

Valsartan is used alone or in combination with other medications to treat high blood pressure. It is also used to treat heart failure in people who cannot take angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors. Valsartan is...

» read more ...

Display AbstractPlus 20

31
100

[Write to the Help Desk](#)

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

[Department of Health & Human Services](#)

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

32
101

Search PubMed

for

Go

Clear

Advanced Search (beta)

Limits Preview/index History Clipboard Details

Display AbstractPlus

Show

20

Sort By

Send to

All: 1 Review: 0

1: Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2006 Oct;31(5):629-34.

Links

Effects of valsartan and indapamide on plasma cytokines in essential hypertension.

Xie QY, Wang YJ, Sun ZL, Yang TL.

Department of Cardiology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China.

OBJECTIVE: investigate and compare the effect of valsartan and indapamide on inflammatory cytokines in hypertension. **METHODS:** Forty-one untreated patients with mild to moderate hypertension and 20 age and sex-matched normotensives were enrolled in this study. Hypertensives were treated with indapamide 1.5 mg/d (n=20) or valsartan 80 mg/d (n=21) for 4 weeks, and blood samples for determining monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1), macrophage inflammatory protein-1 (MIP-1alpha), sP-selectin, asymmetric dimethylarginin (ADMA), angiotensin II (Ang II), and 6-keto-PGF1alpha were collected before the treatment and 4 weeks after the treatment. **RESULTS:** Hypertensives exhibited significantly higher blood pressure, as well as elevated plasma levels of MCP-1, MIP-1alpha, sP-selectin and serum level of ADMA compared with the normotensives. Nevertheless, there was no significant difference in serum 6-keto-PGF1alpha and Ang II between the hypertensives and the normotensives. After the treatment with indapamide or valsartan for 4 weeks, both the systolic and diastolic blood pressures, though still higher than those of the normotensives, decreased markedly. After the treatment with indapamide for 4 weeks, MCP-1, MIP-1alpha and sP-selectin slightly decreased, but not statistically significant (P>0.05). Those cytokines decreased significantly after being treated with valsartan for 4 weeks [(19.16+/-3.11) pg/mL vs (16.08+/-2.67) pg/mL, P<0.05; (27.74+/-8.36) pg/mL vs (17.64+/-7.59) pg/mL, P<0.05; (2.67+/-3.18) pg/mL vs (6.15+/-2.94) pg/mL, P<0.01]. In the 2 treatment groups, 6-keto-PGF1alpha markedly increased [(61.96+/-20.81) pg/mL vs (96.72+/-25.89) pg/mL, P<0.05; (63.25+/-16.92) pg/mL vs (143.22+/-43.45) pg/mL, P<0.01]; ADMA decreased significantly [(1.35+/-0.74) pg/mL vs (0.98+/-0.56) micromol/L, P<0.05; (1.31+/-0.58) pg/mL vs (0.71+/-0.52) micromol/L, P<0.01]. Though Ang II slightly increased, no statistical significance was found (P>0.05). **CONCLUSION:** The levels of MCP-1, MIP-1alpha, sP-selectin and ADMA were elevated in mild to moderate hypertensives. Valsartan and indapamide have similar blood pressure lowering effect. Valsartan exerts more significant effect on cytokines than indapamide does.

PMID: 17062919 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Related Articles

Plasma profiles of peripheral monocyte-derived inflammatory markers in patients with arterial hypertension: Correlations with plasma lipids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;

Effects of valsartan with or without benazepril on blood pressure, angiotensin II, and endoxin in patients with essential hypertension. *J Acta Pharmacol Sin.* 2005;

Effects of angiotensin II receptor blockade with valsartan on pro-inflammatory cytokines in patients with essential hypertension. *Cardiovasc Pharmacol.* 2005;

Kinetics of chemokines in acute myocardial infarction. *Kardiol Pol.* 2005;

Efficacy and safety of valsartan, an angiotensin II receptor antagonist, in hypertension after renal transplantation: a randomized controlled study. *Transplantation.* 2005;

» See all Related Articles

Patient Drug Information

Valsartan (Diovan®, Diovan® HCT (as a combination product containing Valsartan and Hydrochlorothiazide), Exforge® (as a combination product containing Valsartan and Amlodipine)). Valsartan is used alone or in combination with other medications to treat high blood pressure. It is also used to treat heart failure in people who cannot take angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors. Valsartan is...

» read more

Indapamide (Lozol®). Indapamide, a "water pill," is used to reduce the swelling and fluid retention caused by heart disease. It also is used to treat high blood pressure. It causes the kidneys to get rid of unneeded water and salt from the body.

» read more

Display AbstractPlus

Show

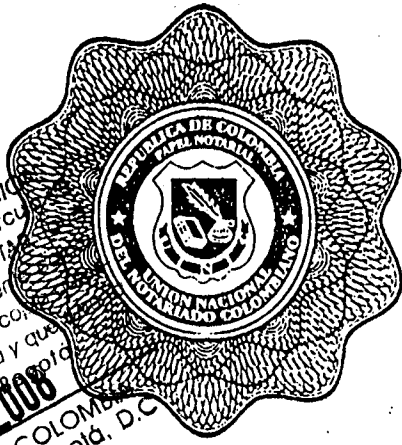
20

Sort By

Send to

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

AA 328677 33 102



DILIGENCIA DE AUTENTICACION
El suscrito Notario Noveno del Circulo de Bogotá, D.C. HACE CONSTAR que la copia fotostática preceder de exactamente con la fotocopia certificada de que fue tomada y autenticada de la vista dada en la copia No. 30 JUL 2008
REPUBLICA DE COLOMBIA
Notario Noveno de Bogotá, D.C.

REPUBLICA DE COLOMBIA
JAIR MIGUEL FLOREZ MANDUQUE
NOTARIO NOVENO DE COLOMBIA
BOGOTÁ, D.C.
Como Notario Veintitres de este Circulo hago constar que esta fotocopia coincide con su fotocopia autentica que he tenido a la vista.
13 AGO 2007
WILLY VALENZUELA
NOTARIO VEINTITRES DE COLOMBIA
BOGOTÁ, D.C.

4539
00523

LUZ MERY CORREA
ELABORACION DE ESCRITURAS
Notaria 3 de Cali

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

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

Compareció JUAN MANUEL BARBERI OSPINA mayor de edad, vecino de Cali, identificado con la cédula de ciudadanía número 14.949.561 de Cali, y dijo: ----
PRIMERO.- Que obra en su carácter de Representante Legal de en nombre y representación de TECNOQUIMICAS S.A. sociedad comercial organizada y existente conforme a las leyes colombianas, con domicilio y sede principal en Cali constituida mediante escritura pública número 2670 de la Notaría Segunda de Cali de fecha 12 de junio de 1957, reformada en distintas oportunidades, según consta en el certificado expedido por la Cámara de Comercio de Cali -----

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

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

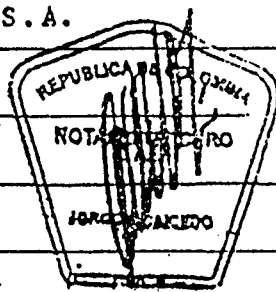
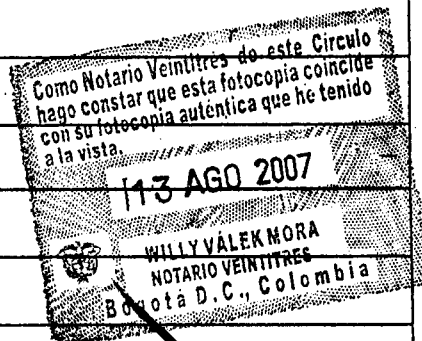
Leído el presente instrumento al otorgante, lo aprobó y en constancia firma conmigo el Notario de todo lo cual doy fe.

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

Juan m Barberi

JUAN MANUEL BARBERI OSPINA

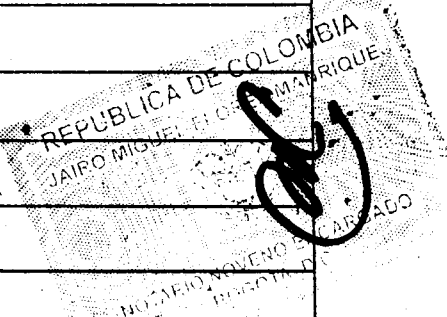
En rep. de TECNOQUIMICAS S.A.



El Notario Tercero de Cali

Dr. JORGE ENRIQUE CAICEDO ZAMORANO

DILIGENCIA DE AUTENTICACION
El suscrito Notario Noveno del Circulo de Bogotá, D.C. HACE CONSTAR que la copia fotostática precedente coincide exactamente con la fotocopia autenticada de que fue vista y que tiene a la vista. Dado en Bogotá, D.C. 30 III 2008
REFLECT NOTARIO



36932-PRI

CAMARA DE COMERCIO DE CALI
EYES 17 JULIO 2008 10:36:01 AM

(109)

REPUBLICA DE COLOMBIA

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION
EL SUSCRITO SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO DE CALI

CERTIFICA

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

CERTIFICA

NIT : 890300466-5

CERTIFICA

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

CERTIFICA

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

CERTIFICA

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

CERTIFICA

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

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

2236932-PRI

Pag. 2 - 16

CAMARA
DE COMERCIO
DE CALI

JUEVES 17 JULIO 2008 10:36:01 AM

CERTIFICA

104

REFORMAS DOCUMENTO	FECHA.DOC	ORIGEN
E.P. 4075	05/09/1957	NOTARIA SEGUNDA DE CALI
E.P. 5718	28/11/1957	NOTARIA SEGUNDA DE CALI
E.P. 5507	31/12/1957	NOTARIA PRIMERA DE CALI
E.P. 3124	16/07/1958	NOTARIA PRIMERA DE CALI
E.P. 3325	29/07/1958	NOTARIA PRIMERA DE CALI
E.P. 5726	17/12/1958	NOTARIA PRIMERA DE CALI
E.P. 2374	12/05/1959	NOTARIA PRIMERA DE CALI
E.P. 2793	20/06/1961	NOTARIA PRIMERA DE CALI
E.P. 2794	20/06/1961	NOTARIA PRIMERA DE CALI
E.P. 6365	30/12/1961	NOTARIA PRIMERA DE CALI
E.P. 1383	21/03/1962	NOTARIA PRIMERA DE CALI
E.P. 3396	28/05/1963	NOTARIA PRIMERA DE CALI
E.P. 8853	30/12/1963	NOTARIA PRIMERA DE CALI
E.P. 5718	28/11/1957	NOTARIA SEGUNDA DE CALI
E.P. 2743	29/04/1964	NOTARIA PRIMERA DE CALI
E.P. 2744	29/04/1964	NOTARIA PRIMERA DE CALI
E.P. 7057	21/10/1964	NOTARIA PRIMERA DE CALI
E.P. 1693	26/04/1965	NOTARIA PRIMERA DE CALI
E.P. 1799	10/05/1966	NOTARIA PRIMERA DE CALI
E.P. 2498	18/11/1966	NOTARIA CUARTA DE CALI
E.P. 2792	27/12/1966	NOTARIA CUARTA DE CALI
E.P. 2209	25/09/1967	NOTARIA CUARTA DE CALI
E. 6933	20/12/1967	NOTARIA SEGUNDA DE CALI
E. 6363	14/11/1968	NOTARIA SEGUNDA DE CALI
E.P. 7711	31/12/1968	NOTARIA SEGUNDA DE CALI
E.P. 5597	30/09/1969	NOTARIA SEGUNDA DE CALI
E.P. 5211	27/08/1970	NOTARIA SEGUNDA DE CALI
E.P. 6576	07/10/1971	NOTARIA SEGUNDA DE CALI
E.P. 7286	08/11/1971	NOTARIA SEGUNDA DE CALI
E.P. 8042	03/12/1971	NOTARIA SEGUNDA DE CALI
E.P. 6209	05/10/1973	NOTARIA SEGUNDA DE CALI
E.P. 8741	31/12/1973	NOTARIA SEGUNDA DE CALI
E.P. 9270	31/12/1974	NOTARIA SEGUNDA DE CALI
E.P. 9504	31/12/1974	NOTARIA SEGUNDA DE CALI
E.P. 7566	05/12/1975	NOTARIA SEGUNDA DE CALI
E.P. 2671	09/05/1980	NOTARIA SEGUNDA DE CALI
E.P. 779	10/03/1982	NOTARIA DECIMA DE CALI
E.P. 4324	10/11/1982	NOTARIA DECIMA DE CALI
E.P. 1269	18/03/1986	NOTARIA DECIMA DE CALI
E.P. 5089	24/09/1986	NOTARIA DECIMA DE CALI
E.P. 7064	04/11/1987	NOTARIA DECIMA DE CALI
E.P. 7065	04/11/1987	NOTARIA DECIMA DE CALI
E.P. 5929	14/07/1989	NOTARIA DECIMA DE CALI
E.P. 8569	29/09/1989	NOTARIA DECIMA DE CALI
E.P. 10571	04/12/1992	NOTARIA DECIMA DE CALI
E.P. 10249	18/12/1995	NOTARIA DECIMA DE CALI
E.P. 2359	22/05/1997	NOTARIA TERCERA DE CALI
E.P. 2624	30/06/2000	NOTARIA TERCERA DE CALI
E.P. 3814	15/09/2000	NOTARIA TERCERA DE CALI
E.P. 3588	30/07/2004	NOTARIA TERCERA DE CALI
E.P. 2224	24/05/2006	NOTARIA TERCERA DE CALI
E.P. 1675	08/05/2008	NOTARIA TERCERA DE CALI

FECHA.INS	NRO.INS	LIBRO
27/09/1957	16922	
30/12/1957	17242	
13/03/1958	17529	
17/10/1958	18365	
17/10/1958	18366	
12/05/1959	19258	
03/06/1959	19368	
07/07/1961	22616	
07/07/1961	22617	
23/01/1962	23489	
28/03/1962	23850	
11/06/1963	26016	
23/01/1964	27107	
10/02/1964	27181	
06/05/1964	27681	
06/05/1964	27682	
22/10/1964	28591	
28/04/1965	29569	
11/05/1966	31623	
25/11/1966	32757	
05/01/1967	33009	
04/10/1967	34591	
28/12/1967	35082	
26/11/1968	37141	
04/02/1969	37615	
18/10/1969	39341	
04/09/1970	41379	
14/10/1971	44154	
10/11/1971	44367	
21/12/1971	44716	
15/10/1973	5505	IX
08/03/1974	7636	IX
31/01/1975	11772	IX
04/04/1975	12441	IX
09/01/1976	15581	IX
22/10/1980	41529	IX
03/08/1982	54655	IX
30/06/1983	61172	IX
01/04/1986	83730	IX
29/09/1986	87933	IX
19/11/1987	2552	IX
19/11/1987	2553	IX
26/07/1989	20225	IX
02/10/1989	22250	IX
15/12/1992	60929	IX
20/12/1995	10214	IX
27/05/1997	3813	IX
07/07/2000	4740	IX
18/09/2000	6381	IX
04/08/2004	8542	IX
30/05/2006	6565	IX
16/05/2008	5362	IX

CERTIFICA

VIGENCIA: 01 DE ENERO DEL AÑO 2057

CERTIFICA

36932-PRI

CAMERA DE COMERCIO DE CALI
MIÉRCOLES 17 JULIO 2008 10:36:01 AM

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

LA JUNTA DIRECTIVA SE COMPONE DE SEIS (6) MIEMBROS PRINCIPALES O DIRECTORES, ELEGIDOS POR LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS PARA PERIODOS DE DOS AÑOS, SIN PERJUICIO DE QUE PUEDAN SER REMOVIDOS LIBREMENTE POR LA ASAMBLEA O REELEGIDOS INDEFINIDAMENTE. SIMULTANEAMENTE CON LA ELECCION DE LOS PRINCIPALES, LA ASAMBLEA ELEGIRA SEIS (6) SUPLENTE NUMERICOS LOS CUALES, EN EL ORDEN DE DESIGNACION, REEMPLAZARAN A LOS PRINCIPALES EN SUS FALTAS ABSOLUTAS, ACCIDENTALES O TEMPORALES.

EN LA JUNTA DIRECTIVA SE ENTIENDE DELEGADO EL MAS AMPLIO MANDATO PARA ADMINISTRAR LA SOCIEDAD Y POR CONSIGUIENTE, TENDRA ATRIBUCIONES SUFICIENTES PARA ORDENAR QUE SE EJECUTE O CELEBRE CUALQUIER ACTO O CONTRATO COMPRENDIDO DENTRO DEL OBJETO SOCIAL Y PARA ADOPTAR LAS DETERMINACIONES NECESARIAS EN ORDEN A QUE LA SOCIEDAD CUMPLA SUS FINES Y DE MANERA ESPECIAL, TENDRA LAS SIGUIENTES FUNCIONES ENTRE OTRAS: C) NOMBRAR Y REMOVER LIBREMENTE AL PRESIDENTE EJECUTIVO, A LOS VICEPRESIDENTES EJECUTIVOS Y A LOS VICEPRESIDENTES ADMINISTRATIVOS. E) DISPONER EL ESTABLECIMIENTO O LA CLAUSURA DE SUCURSALES O AGENCIAS, DENTRO O FUERA DEL DOMICILIO SOCIAL. F) FIJAR LAS POLITICAS DE LA SOCIEDAD EN LOS DIFERENTES ORDENES DE SU ACTIVIDAD, ESPECIALMENTE EN MATERIA FINANCIERA, ECONOMICA Y LABORAL; APROBAR PLANES DE INVERSION Y DE PRODUCCION; DECIDIR

2236932-PRI

Pag. 4 - 16

JUEVES 17 JULIO 2008 10:36:01 AM



37

106

SOBRE NUEVAS LINEAS DE PRODUCCIÓN Y VENTA, ESTABLECER NORMAS GENERALES EN MATERIA DE PRECIOS Y DE VENTAS DE LOS PRODUCTOS ELABORADOS POR LA SOCIEDAD O DE LOS MATERIALES Y DEMÁS ELEMENTOS EN QUE ELLA NEGOCIE Y DICTAR NORMAS Y REGLAMENTOS PARA LA ORGANIZACIÓN Y EL FUNCIONAMIENTO DE TODAS LAS DEPENDENCIAS DE LA SOCIEDAD. G) DETERMINAR LA APLICACIÓN QUE DEBA DARSE A LAS UTILIDADES QUE, CON EL CARÁCTER DE RESERVAS DE INVERSIÓN, HAYAN SIDO APROPIADAS POR LA ASAMBLEA DE ACCIONISTAS. H) AUTORIZAR PREVIAMENTE LAS OPERACIONES QUE TENGAN POR OBJETO: 1) ADQUIRIR, HIPOTECAR Y EN CUALQUIER OTRA FORMA GRAVAR O LIMITAR EL DOMINIO DE BIENES RAÍCES CUYA CUANTÍA SEA SUPERIOR A \$100.000.000.00 MONEDA CORRIENTE; 2) CONSTITUIR PRENDA SOBRE BIENES SOCIALES O DARLOS EN ANTICRESIS PARA ACTOS O CONTRATOS CUYA CUANTÍA SEA SUPERIOR A \$100.000.000.00 MONEDA CORRIENTE; 3) AUTORIZAR INVERSIONES EN BIENES DE CAPITAL O EFECTUAR REPARACIONES O MEJORAS DE LOS MISMOS, CUANDO UNAS U OTRAS IMPLIQUEN, EN CADA CASO, COSTOS O DESEMBOLOSOS EN CUANTÍA O SUPERIOR A CIENTO MIL DÓLARES AMERICANOS (\$US100.000.00). 4) AUTORIZAR LOS CONTRATOS DE MUTUO QUE PUEDAN CELEBRAR LA SOCIEDAD LOS REPRESENTANTES LEGALES CUANDO SU CUANTÍA SEA SUPERIOR A \$100.000.000.00 MONEDA LEGAL COLOMBIANA O A US\$300.000.00. L) AUTORIZAR AL REPRESENTANTE LEGAL PARA QUE SOLICITE, LLEGADO EL CASO, QUE SE ADMITA A LA COMPAÑÍA A LA CELEBRACIÓN DE CONCORDATO PREVENTIVO CON SUS ACREEDORES. M) SERVIR DE ÓRGANO CONSULTIVO Y ASESOR DE LOS REPRESENTANTES DE LA COMPAÑÍA.

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

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

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

PARÁGRAFO: LOS REPRESENTANTES LEGALES DE LA SOCIEDAD TIENEN AMPLIAS FACULTADES, SIN NINGUNA LIMITACIÓN Y SIN REQUERIR AUTORIZACIÓN PREVIA DE LA JUNTA DIRECTIVA, PARA ACTUAR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD EN LICITACIONES PÚBLICAS, PRIVADAS O CUALQUIER OTRA MODALIDAD DE CONTRATACIÓN, PRESENTAR PROPUESTAS, ACEPTAR ADJUDICACIONES Y CONTRATAR SIN LIMITACIÓN DE CUANTÍA ALGUNA ANTE LAS ENTIDADES PÚBLICAS, EMPRESAS INDUSTRIALES Y COMERCIALES DEL ESTADO, SOCIEDADES DE ECONOMÍA MIXTA, BIEN SEAN ELLAS DEL ORDEN NACIONAL, DISTRITAL, DEPARTAMENTAL O MUNICIPAL.

CERTIFICA

DOCUMENTO: ACTA No. 393 DEL 20 DE ENERO DE 1993
 ORIGEN: JUNTA DIRECTIVA
 INSCRIPCIÓN: 26 DE ENERO DE 1993 No. 62203 DEL LIBRO IX



2236932-PRI

CAMARA DE COMERCIO DE CALI
RECEIVED 17 JULIO 2008 10:36:01 AM

FUE (RON) NOMBRADO(S):

PRESIDENTE EJECUTIVO
FRANCISCO JOSE BARBERI OSPINA
C.C.14445880VICEPRESIDENTE EJECUTIVO
JUAN MANUEL BARBERI OSPINA
C.C.14949561VICEPRESIDENTE EJECUTIVO
JUAN BAUTISTA DE LOS RIOS GUTIERREZ
C.C.17108621VICEPRESIDENTE EJECUTIVO
EMILIO SARDI APARICIO
C.C.14434582

CERTIFICA

DOCUMENTO: ACTA No. 67 DEL 28 DE MARZO DE 2008
ORIGEN: ASAMBLEA DE ACCIONISTAS
CRIPCION: 16 DE MAYO DE 2008 No. 5363 DEL LIBRO IX

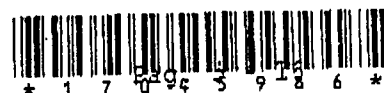
FUE (RON) NOMBRADO(S)

JUNTA DIRECTIVA

PRINCIPALES

PRIMER RENGLON
FRANCISCO JOSE BARBERI OSPINA
C.C.14445880SEGUNDO RENGLON
JUAN MANUEL BARBERI OSPINA
C.C.14949561TERCER RENGLON
EMILIO SARDI APARICIO
C.C.14434582CUARTO RENGLON
ANTONIO JAIRO RAMIREZ ECHAVE
C.C.16741040QUINTO RENGLON
DIEGO HUMBERTO QUIJANO REISSNER
C.C.16615708SEXTO RENGLON
ALONSO BOTERO PARDO
C.C.16830282

SUPLENTE

PRIMER RENGLON
VICTOR RICARDO RCSA GARCIA
C.C.6811102

38

107

2236932-PRI

JUEVES 17 JULIO 2008 10:36:01 AM

Pag. 6 - 16



SEGUNDO RENGLON
ERNESTO TRUJILLO PEREZ
C.C.14984104

TERCER RENGLON
ANA MARIA ALVAREZ ROBLEDO
C.C.31170896

CUARTO RENGLON
GUSTAVO ADOLFO SANCHEZ LESMES
C.C.16625960

QUINTO RENGLON
JORGE ENRIQUE ARIZA BERNAL
C.C.19494493

SEXTO RENGLON
MARTHA LUZ GONZALEZ TORRES
C.C.31854671

CERTIFICA

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

F RON) NOMBRADO(S):

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

CERTIFICA

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

FUE(RON) 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

3236932-FRI

CAMARA DE COMERCIO DE CALI
JULIO 17 2008 10:36:01 AM

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.

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, LA PERSONERIA OSTENTA: 1o.) PROMUEVA O DESISTA DE ACCIONES ANTE CORPORACIONES, ENTIDADES O FUNCIONARIOS DEL ORDEN JUDICIAL O GUBERNATIVO, YA SEA EN PROCESOS, ACTUACIONES O ACTOS SIMPLES, DILIGENCIAS O GESTIONES EN QUE TECNOQUIMICAS S.A. TENGA INTERES COMO ACTOR, DEMANDANDO O TERCERO INTERVINIENTE EN RELACION CON LOS ASUNTOS DE CARACTER LABORAL, POLICIVO, PENAL O DE FISCALIA, EN QUE LA EMPRESA SEA PARTE ACTIVA O PASIVA, CON CAPACIDAD PARA NOTIFICARSE Y CONTESTAR Y HACERSE PARTE DE ELLOS EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A. 2o.) SUSCRIBA Y DE POR TERMINADO LOS CONTRATOS DE TRABAJO DEL PERSONAL VINCULADO A LA EMPRESA. 3o.) CONSTITUYA APODERADOS EN DESARROLLO DE ESTA REPRESENTACION LABORAL, REVOQUE Y SUSTITUYA DICHOS PODERES CUANDO LO ESTIME PROCEDENTE. 4o.) TRANSIGA, CONCILIE, DESISTA Y COMPROMETA A LA EMPRESA EN TODOS LOS TRAMITES ADMINISTRATIVOS Y PROCESOS JUDICIALES, DE 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

2236932-PRI

Pag. 8 - 16

JUEVES 17 JULIO 2008 10:36:01 AM

CAMARA
DE COMERCIO
DE CALI41
(110)

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 ACRENCIAS, 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 ACRENCIAS. 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. 4.202 DEL 31 DE MAYO DE 1995 NOTARIA DECIMA DE CALI, INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 24 DE SEPTIEMBRE DE 2003 BAJO EL NRO. 134 DEL LIBRO V SE CONFIERE PODER ESPECIAL A ANTONIO JAIRO RAMIREZ ECHAVE, ABOGADO TITULADO Y EN EJERCICIO, CON TARJETA PROFESIONAL No. 58.401 DEL MINISTERIO DE JUSTICIA, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NUMERO 16.741.040 DE CALI PARA QUE REPRESENTA A TECNOQUIMICAS S.A., EN LOS SIGUIENTES ACTOS: A) SOLICITAR Y ADELANTAR ANTE EL INSTITUTO COLOMBIANO AGROPECUARIO TODOS LOS TRAMITES ATINENTES A LA OBTENCION DE LICENCIAS DE VENTA Y LICENCIAS DE FUNCIONAMIENTO, RENOVACIONES, CERTIFICACIONES, AMPLIACIONES, INSCRIPCIONES Y MODIFICACIONES EN GENERAL; B) TODOS LOS TRAMITES ANTE EL INVIMA ATINENTES A LA OBTENCION DE REGISTRO SANITARIO, RENOVACION DEL MISMO, REFORMULACIONES, ADICIONES DE NUESTRA LINEA DE PRODUCTOS, CAMBIOS DE TITULAR Y DE FABRICANTE, CESIONES, CERTIFICACIONES DE FORMULA Y EXCLUSIVIDAD, MODIFICACIONES DE FABRICAR Y VENDER A IMPORTAR Y VENDER Y VICEVERSA, E IGUALMENTE CERTIFICACIONES SOBRE LA LINEA COMPLETA DE NUESTROS PRODUCTOS, A CUYO OBJETO LO FACULTO PARA DAR ANTE DICHAS AUTORIDADES TODOS LOS PASOS NECESARIOS, PRESENTAR SOLICITUDES, HACER DECLARACIONES, PAGAR DERECHOS, PROBAR EXPLOTACIONES, SOLICITAR TESTIMONIOS, RECIBIR DOCUMENTOS, FORMULAR APELACIONES Y RECLAMOS, DESISTIR Y PERCIBIR. ASI MISMO DICHO APODERADO ESTA AUTORIZADO PARA HACER CUANTO FUERE NECESARIO ANTE LAS AUTORIDADES ADMINISTRATIVAS PARA LOS FINES ARriba INDICADOS CON TODAS LAS DEMAS FACULTADES GENERALES Y ESPECIALES QUE FUEREN NECESARIAS INCLUIDAS LAS DE SUSTITUIR Y DELEGAR EL PRESENTE PODER SI LO ESTIMARE CONVENIENTE Y EN CASO NECESARIO REVOCAR DICHAS SUSTITUCIONES. PUDIENDO ATENDER ASI MISMO LAS NOTIFICACIONES QUE DIRECTA O INDIRECTAMENTE SE GENERE DE LOS ACTOS, ACTUACIONES, DILIGENCIAS O GESTIONES QUE TENGAN RELACION DE CAUSALIDAD POR LOS SUSODICHOS TRAMITES Y 3) EN 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 POR DE EDAD, VECINO DE BOGOTA, IDENTIFICADO CON CEDULA DE CIUDADANIA NUMERO 8.820.530 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

2236932-PRI

CAMARA DE COMERCIO DE CALI
17 JULIO 2008 10:36:01 AM

42

111

ASUNTOS CONCERNIENTES PARA LAS MATERIAS DE QUE TRATA ESTE PODER. EL APODERADO SE CENIRA 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 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 CÉDULA 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 LA 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 CTROS DE DIFERENTE NATURALEZA, MEDIDAS EN FRONTERA, ACCIONES Y PROCESOS QUE PROMOVAMOS O SE NOS PROMUEVAN; E) OBTENER Y TRAMITAR TODO LO RELACIONADO CON EL RECONOCIMIENTO DE DERECHOS DE AUTOR, DERECHOS CONEXOS Y NUEVAS TECNOLOGIAS Y SU PROTECCION LEGAL; F) SOLICITUD DE REGISTRO Y RENOVACION DE CONTRATOS DE TRANSFERENCIA DE TECNOLOGIA; G) OBTENER Y TRAMITAR TODO LO RELACIONADO CON LICENCIAS DE FUNCIONAMIENTO, REGISTROS SANITARIOS, AUTORIZACION DE CERTIFICADOS DE LIBRE VENTA, AUTORIZACION DE PUBLICIDAD ANTE EL MINISTERIO DE PROTECCION SOCIAL O EL INVIMA O ANTE CUALQUIER AUTORIDAD SANITARIA; H) OBTENCION DE CERTIFICADOS DE CARENCIA DE INFORMES POR TRAFICO DE ESTUPEFACIENTES. RENOVACIONES, AUTORIZACIONES EXTRAORDINARIAS ANTE LA DIRECCION NACIONAL DE ESTUPEFACIENTES O EL CONSEJO NACIONAL DE ESTUPEFACIENTES; I) SOLICITUD DE AUTORIZACIONES PARA PROMOCIONES, RIFAS Y JUEGOS ANTE ETESA O ANTE LAS AUTORIDADES COMPETENTES DEL ORDEN LOCAL, DISTRITAL O DEPARTAMENTAL; Y EN GENERAL CUALQUIERA CTRA 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

2236932-PRI

Pag. 10 - 16

JUEVES 17 JULIO 2008 10:36:01 AM

QUE POR DOCUMENTO PRIVADO DEL 22 DE MAYO DE 2008 DE CALI, INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 04 DE JUNIO DE 2008 BAJO EL NRO. 90 DEL LIBRO V SE CONCEDE PODER ESPECIAL, AMPLIO Y SUFICIENTE A LOS SIGUIENTES FUNCIONARIOS DE LA EMPRESA:

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

A. SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE TRABAJO, SUS MODIFICACIONES Y DARLOS POR TERMINADO DEL PERSONAL VINCULADO O QUE SE VINCULE A TECNOQUÍMICAS S.A.

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

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

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

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

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

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

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

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

FORMULAR PETICIONES RELACIONADAS CON LAS FACULTADES OTORGADAS ANTE CUALQUIER AUTORIDAD.

PARÁGRAFO 1. EN LA ATENCIÓN DE TODOS LOS ASUNTOS MENCIONADOS TENDRÁ LA FACULTAD DE DESIGNAR APODERADOS PARA INICIAR, RESPONDER REQUERIMIENTOS O DEMANDAS, O HACERSE PARTE EN PROCESOS DE CARÁCTER JUDICIAL, GUBERNATIVO, TRIBUNALES DE ARBITRAMENTO Y RECLAMOS ANTE LAS COMPAÑÍAS ASEGURADORAS.

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

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

A. ANTE EL MINISTERIO DEL MEDIO AMBIENTE: FORMULAR SOLICITUDES, SUSCRIBIR TODOS LOS

2236932-PRI

CAMBIAVEZ 17 JULIO 2008 10:36:01 AM
CANTON DE CALI

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

B. ANTE LA SUPERINTENDENCIA DE VIGILANCIA: FORMULAR SOLICITUDES, SUSCRIBIR TODOS LOS DOCUMENTOS QUE SE REQUIERAN PRESENTAR, OTORGAR PODERES, RENDIR DECLARACIONES, ATENDER VISITAS, FIRMAR LAS ACTAS CORRESPONDIENTES Y NOTIFICARSE DIRECTAMENTE O POR MEDIO DE APODERADO, EN TODOS LOS TRÁMITES QUE LA SOCIEDAD TECNOQUÍMICAS S.A. REQUIERA ADELANTAR ANTE LA ENTIDAD, ASÍ COMO DESIGNAR APODERADOS PARA INICIAR O RESPONDER PROCESOS DE CARÁCTER JUDICIAL O GUBERNATIVO.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2236932-PRI

JUEVES 17 JULIO 2008 10:36:01 AM

Pag. 12 - 16

CAMARA
DE COMERCIO
DE CALI

45

114

3. MARÍA TERESA CAÑÓN DE GUZMAN, IDENTIFICADA CON LA CÉDULA DE CIUDADANÍA NO. 31.238.104 DE CALI, CARLOS ARTURO PEÑA NIETO IDENTIFICADO CON LA CÉDULA DE CIUDADANÍA NO. 19.483.439 DE BOGOTÁ Y ÁNGELA MARÍA CORREA CARDONA IDENTIFICADA CON LA CÉDULA DE CIUDADANÍA NO. 66.835.355 DE CALI, LA PRIMERA COMO PRINCIPAL, EL SEGUNDO COMO PRIMER SUPLENTE Y LA TERCERA COMO SEGUNDA SUPLENTE, PARA QUE REPRESENTEN A TECNOQUÍMICAS S.A. EN:

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

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

B. EN RELACIÓN CON SECTOR FINANCIERO:

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

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

II. SUSCRIBIR LOS FORMATOS Y CONTRATOS DE APERTURAS DE CUENTAS CORRIENTES, AHORROS, SERVICIOS DE BANCA VIRTUAL, LOS FORMATOS DE PROVEEDORES PARA PAGOS POR TRANSFERENCIA ELECTRÓNICA Y LOS FORMULADOS ÚNICOS DE CONOCIMIENTO DE PERSONA JURÍDICA QUE EXIGE EL SECTOR FINANCIERO.

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

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

D. EN RELACIÓN CON LAS COMPAÑÍAS ASEGURADORAS:

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

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

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

E. FORMULAR PETICIONES RELACIONADAS CON LAS FACULTADES OTORGADAS.

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

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

36932-PRI

CAMARA DE COMERCIO DE CALI
EYES 17 JULIO 2008 10:36:01 AM

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

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

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

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

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

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

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

CERTIFICA

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 SITUACIÓN DE CONTROL EJERCIDA POR TECNOQUÍMICAS S.A.

CONTROLANTE: TECNOQUÍMICAS 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 TECNOQUÍMICAS E INDUGRAFICAS S.A. EXISTE

2236932-PRI

JUEVES 17 JULIO 2008 10:36:01 AM

Pag. 14 - 16

CAMARA
DE COMERCIO
DE CALI

47

116

UNIDAD DE PROPOSITO Y DIRECCION YA QUE LOS PLANES Y OBJETIVOS DE ESTA ULTIMA ESTAN DETERMINADAS POR LA PRIMERA.

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

CERTIFICA:

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

CONTROLANTE: TECNOQUIMICAS S.A.

DOMICILIO: CALI

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

CONTROLADA: TECNOFAR TQ S.A.

DOMICILIO: VILLA, RICA DEPARTAMENTO DEL CAUCA

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

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

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

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

CERTIFICA

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.

SUBORDINADA: ADHESIVOS INTERNACIONALES S.A.-ADHINTER S.A. DOMICILIO: CALI VALLE DEL CAUCA

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

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

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

C 2736932-PRI

CAMARA DE COMERCIO DE CALI
JUL-17-2008 17 JULIO 2008 10:36:01 AM

CERTIFICA

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL
NRO.7050-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: TECNOQUIMICAS
UBICADO EN: ---C 23 7 39 DE CALI
RENOVO : POR EL AÑO 2008

CERTIFICA

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL
NRO.311234-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: TECNOQUIMICAS
UBICADO EN: -K 7 22 122 DE CALI
FECHA MATRICULA : 22 DE ABRIL DE 1992
RENOVO : POR EL AÑO 2008

CERTIFICA

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

CERTIFICA

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL
NRO.606730-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: TECNOQUIMICAS S A JAMUNDI
UBICADO EN: --CARRETERA JAMUNDI KM. 23 DE JAMUNDI
FECHA MATRICULA : 14 DE ABRIL DE 2003
RENOVO : POR EL AÑO 2008

CERTIFICA

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL
NRO.606736-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: TECNOQUIMICAS S A YUMBO
UBICADO EN: --CL. 15 NRO. 30 98 AUTOPISTA CALI-YUMBO KILOMETRO 4 DE YUMBO
FECHA MATRICULA : 14 DE ABRIL DE 2003
RENOVO : POR EL AÑO 2008

CERTIFICA

QUE 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 17 DIAS DEL MES DE JULIO DEL AÑO 2008 HORA: 10:33:57

2236932-PRI

JUEVES 17 JULIO 2008 10:36:01 AM

Pag. 16 - 16



49

CAMARA
DE COMERCIO
DE CALI

118

EL SECRETARIO

DIEGO FERNANDO OCAMPO GARCIA



50
119

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 07-033189- -00002-0000
Fecha: 2008-07-30 15:36:17 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 50

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 60,879
A : JULIO 30 DE 2008

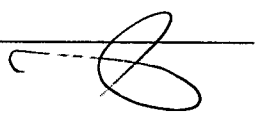
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
REYES Y REYES ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	4643866	29/07/2008	1,596,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: DOSCIENTOS SESENTA Y SEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____