

170 1 de 73 110

**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: 07 087.492

Solicitante: GENEREX PHARMACEUTICALS INC

Apoderado: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMÁN

Título de la nueva creación o denominación del signo:
COMPOSICIONES PARA LA TRASMISIÓN TRANSMUCOSA ORAL DE LA METFORMINA.

Gaceta: 591 de 30 de Abril de 2008 Número de Publicación 241.

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

2114

5

Comprobante de pago No. 08-60.883
07-104.998
08 - 6.800

(Oposición) Fecha Julio 30 de 2008
(Prórroga) Fecha Diciembre 26 de 2008
Enero 25 de 2009

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

☒

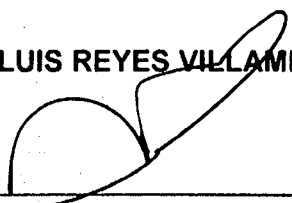
Certificado de existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas

☒

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 07-087-492

TÍTULO SOLICITADO: COMPOSICIONES PARA LA TRANSMISIÓN
TRANSMUCOSA ORAL DE LA METFORMINA

PUBLICACIÓN:

Gaceta 591 de 30 de Abril de 2008, número de
publicación 241.

SOLICITANTE:

GENEREX PHARMACEUTICALS INC.

PRIORIDAD:

US 60/666,475 de 30703/2005

APODERADO:

DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMÁN

TRÁMITE:

PRESENTACIÓN DE OPOSICIÓN

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

I. PETICIÓN

Sírvase negar el beneficio patentario a la solicitud contenida en el expediente **07-087-492**, por no cumplir con lo dispuesto por los artículos 14, 16 y 18 de la Decisión 486 de 2000, con base en los fundamentos que se expondrán a continuación.

II. LEGÍTIMO INTERÉS

Asiste a **TECNOQUÍMICAS S.A.**, legítimo interés para presentar esta oposición, pues la eventual concesión de la solicitud restringiría injustificadamente el empleo de ciertas sustancias, derivados y procesos que a nuestro juicio carecen de nivel inventivo, en detrimento de sus legítimos intereses comerciales. De igual manera mis clientes están interesados, por su misma condición de industrias farmacéuticas, en evitar la concesión de privilegios de patente que incumplan los requisitos materiales de patentabilidad establecidos en las normas vigentes, y que supongan un riesgo para la libre competencia.

III. FUNDAMENTO DE LA OPOSICIÓN

La solicitud colombiana en trámite, referida a una composición de absorción por transmucosa oral que consiste en un agente farmacéutico que corresponde a metformina y un acelerador de absorción, en forma de tabletas de goma de mascar, cápsulas o pastillas, incumple con los requisitos indispensables para otorgársele el privilegio de patente de invención, tal y como se demuestra con los siguientes argumentos:

- 3.1. La publicación internacional WO 99/42086 publicada el 26 de agosto de 1999 y titulada "ORALLY ADMINISTRABLE IMMEDIATE-RELEASE AND PROLONGED-RELEASE GALENIC FORM COMPRISING AN ABSORPTION-PROMOTING AGENT AND USE OF THIS ABSORPTION-PROMOTING AGENT" revela:

The present invention relates to an orally administrable galenic form allowing improved absorption by the transmembrane or paracellular route in the gastrointestinal tract of active ingredients which are hydrophilic or ionizable in physiological media, comprising at least one such active ingredient, an absorption-promoting agent having an HLB greater than 8, the said absorption-promoting agent consisting of one or more lipid substances chosen from: polysorbates; ethers of polyoxyethylene and alkyl; esters of polyoxyethylene and fatty acids; fatty acids; fatty alcohols; bile acids and their salts with pharmaceutically acceptable cations; esters of C₁-C₆ alkanol with fatty acids; esters of polyol with fatty acids, the said polyol comprising from 2 to 6 hydroxyl functional groups; and polyglycolysed glycerides; in combination with one or more pharmaceutically acceptable excipients, the pharmaceutical forms comprising captopril being excluded.

(...)

According to the invention, the absorption-promoting agent consists of one or more lipid substances chosen from:

- polysorbates; ethers of polyoxyethylene and alkyl; esters of polyoxyethylene and fatty acids; fatty acids; fatty alcohols; bile acids and their salts with pharmaceutically acceptable cations; esters of C_1 - C_6 alkanol with fatty acids; esters of polyol with fatty acids, the said polyol comprising from 2 to 6 hydroxyl functional groups; polyglycolysed glycerides.

(...)

or triesters of saturated or unsaturated fatty acids, in which the fatty acids are preferably C_8 - C_{22} , better still C_{12} -

C_{18} . There may be mentioned more particularly monolaurate, monopalmitate, mono- and tristearate, monooleate and monoisostearate.

(...)

The fatty alcohols which can be used according to the invention are saturated or unsaturated, and have preferably from 8 to 22 carbon atoms, better still from 12 to 18 carbon atoms.

The fatty acids are saturated or unsaturated, and have preferably from 8 to 22 carbon atoms, or better still from 12 to 18 carbon atoms.

The bile acids are well known to persons skilled in the art. There may be mentioned glycocholic acid and taurodeoxycholic acid as preferred bile acids. Within the framework of the invention, the promoting agent may comprise a bile acid salt obtained by reacting this acid with a pharmaceutically acceptable base. The salts of alkali and alkaline-earth metals are particularly advantageous, such as sodium glycocholate.

(...)

The polyol esters are obtained by condensation of one or more fatty acids, as defined above, with a polyol comprising 2 to 6 hydroxyl functional groups.

Among these esters, those obtained by esterification of glycols, polyglycerols, sorbitol or its anhydrides are particularly preferred. As glycol, propylene glycol may be mentioned.

(...)

(E) the active ingredients which are guanidines or guanylguanidines such as metformin or any one of its pharmaceutically acceptable salts and especially metformin hydrochloride;

(...)

As particularly preferred active ingredients, there may be mentioned metformin and acamprosate as well as their pharmacologically acceptable salts.

(...)

The quantity of active ingredient present in the galenic forms of the invention varies between 0.001 and 95% by weight, preferably between 0.01 and 90%, or better still between 0.1 and 90%.

(...)

12. Galenic form according to Claim 5, characterized in that the active ingredient which is hydrophilic or ionizable in physiological media is metformin or one of its pharmaceutically acceptable salts, especially its hydrochloride.

(...)

Como se puede apreciar, en esta anterioridad se hace mención explícita de formulaciones de administración oral que contienen metformina, específicamente hidrocloruro de metformina, en combinación con diversos compuestos del mismo tipo que los mencionados por la solicitud colombiana en trámite y que a su vez tienen la misma funcionalidad de "mejoradores o aceleradores de la absorción" (como por ejemplo monolaurato, monooleato, ácidos grasos con 18-átomos de carbono, entre otros) que permiten la mejorada absorción por vía transmembrana o paracelular de dicho activo; así mismo, es importante resaltar que el intervalo de cantidades de principio activo (metformina) en esta anterioridad, comprende a los intervalos mencionados por la solicitud colombiana, lo que sin duda demuestra la ausencia de novedad de la reivindicación 1 y de nivel inventivo del resto de reivindicaciones de la solicitud en trámite.

3.2 La publicación internacional WO 99/47125 publicada el 23 de septiembre de 1999 y titulada "CONTROLLED RELEASE ORAL TABLET HAVING A UNITARY CORE" revela:

SUMMARY OF THE INVENTION

The foregoing objectives are met by a controlled release dosage form comprising:

(a) a core comprising:

- (i) an antihyperglycemic drug;
- (ii) optionally a binding agent; and
- (iii) optionally an absorption enhancer;

(...)

In a preferred embodiment the dosage form will have the following composition:

	<u>Preferred</u>	<u>Most Preferred</u>
CORE:		
drug	50-98%	75-95%
binder	0-40%	3-15%
absorption enhancer	0-20%	2-10%

(...)

8. A controlled release pharmaceutical tablet as defined in claim 1 wherein the absorption enhancer is selected from

the group consisting of fatty acids, surfactants, chelating agents, bile salts or mixtures thereof.

9. A controlled release pharmaceutical tablet as defined in claim 1 wherein the absorption enhancer is a fatty acid selected from the group consisting of capric acid, oleic acid or their monoglycerides.

10. A controlled release pharmaceutical tablet as defined in claim 1 wherein the absorption enhancer is a surfactant selected from the group consisting of sodium lauryl sulfate, sodium taurocholate and polysorbate 80.

(...)

12. A controlled release pharmaceutical tablet as defined in claim 1 wherein the absorption enhancer is a bile salt.

13. A controlled release pharmaceutical tablet as defined in claim 1 wherein the absorption enhancer is sodium lauryl sulfate.

(...)

29. A controlled release antihyperglycemic tablet comprising:

(a) a core consisting essentially of:

- (i) metformin or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- (ii) a water soluble binding agent; and
- (iii) an absorption enhancer; and

En esta anterioridad se hace mención explícita de formulaciones en tabletas de liberación controlada con un núcleo que comprende un agente antihiper glucémico como metformina, específicamente hidrocloreto de metformina, en combinación con diversos compuestos del mismo tipo que los mencionados por la solicitud colombiana en trámite y que a su vez tienen la misma funcionalidad de "mejoradores o aceleradores de la absorción"; así mismo, es importante resaltar que el intervalo de cantidades de principio activo (metformina) en esta anterioridad, comprende a los intervalos mencionados por la solicitud colombiana, lo que sin duda demuestra la ausencia de novedad de la reivindicación 1 y de nivel inventivo del resto de reivindicaciones de la solicitud en trámite.

NO

3.3 La publicación internacional WO 02/36100 publicada el 10 de Mayo de 2002 y titulada "CONTROLLED RELEASE METFORMIN COMPOSITIONS" revela:

In preferred embodiments, the controlled release oral dosage form of the present invention is a tablet comprising:

- (a) a core comprising:
 - (i) the antihyperglycemic drug;
 - (ii) optionally a binding agent; and
 - (iii) optionally an absorption enhancer;

(...)

The core may optionally comprise an absorption enhancer. The absorption enhancer can be any type of absorption enhancer commonly known in the art such as a fatty acid, a surfactant, a chelating agent, a bile salt or mixtures thereof. Examples of some preferred absorption enhancers are fatty acids such as capric acid, oleic acid and their monoglycerides, surfactants such as sodium lauryl sulfate, sodium taurocholate and polysorbate 80, chelating agents such as citric acid, phytic acid, ethylenediamine tetraacetic acid (EDTA) and ethylene glycol-big (B-aminoethyl ether -N,N,N,N-tetraacetic acid (EGTA). The core comprises approximately 0 to about 20% of the absorption enhancer based on the total weight of the core and most preferably about 2% to about 10% of the total weight of the core.

(...)

INGREDIENT	<u>Preferred</u>	<u>Most Preferred</u>
CORE:		
Drug	50-98%	75-95%
Binder	0-40%	3-15%
Absorption Enhancer	0-20%	2-10%

(...)

A controlled release tablet containing 500 mg of metformin HCl and having the following formula is prepared as follows:

I. Core

<u>Ingredients</u>	<u>Amount (mg/tab)</u>
Metformin HCl	500.0
Povidone ³ , USP	36.0
Sodium Lauryl Sulfate	25.8
Magnesium Stearate	2.8

(...)

29. The controlled release dosage form of claim 1, wherein the metformin is provided by at least one controlled-release tablet, said tablet comprising:

- (a) a core comprising:
 - (i) the metformin or a pharmaceutically acceptable salt;
 - (ii) optionally a binding agent; and
 - (iii) optionally an absorption enhancer;

Como observamos, en esta anterioridad se hace mención explícita de formulaciones sólidas orales de liberación controlada que contienen metformina, o su sal clorhidrato en cantidades entre 50-98%, junto con otros excipientes del

mismo tipo que los mencionados por la solicitud colombiana en trámite y que a su vez tienen la misma funcionalidad de "mejoradores o aceleradores de la absorción" (sales biliares, ácido oléico, o lauril sulfato de sodio), que demuestra una vez más la ausencia de novedad de la reivindicación 1 y de nivel inventivo del resto de reivindicaciones de la solicitud en trámite.

3.4 La publicación internacional WO 91/01132—publicada el 07 de Febrero de 1991 y titulada "CHEWING GUM COMPOSITION WITH ACCELERATED, CONTROLLED RELEASE OF ACTIVE AGENTS" revela:

In recent years extensive research has been carried out with respect to the use of chewing gum as a delivery system for medicines. This delivery system has proven especially suitable when a local effect in the oral cavity or the pharynx is desired or when an absorption of the medicine via the mucous membrane of the mouth is required in such cases when it is desirable to avoid the so-called "first pass" effect, that is the catabolism in the liver at the first passage, or when the medicine is sensitive to the environment in the gastro-intestinal tract.

(...)

resins with a molecular weight of at least 30,000 and that at least one solubilizer in a quantity of 0.1-30 weight% has been added to the chewing gum composition.

Thus, according to the invention it has been found that it is possible to obtain a substantial increase in the released quantity of substances having poor water-solubility, compared to the release from conventional compositions without the use of solubilizer.

(...)

Particularly suitable solubilizers are polyoxyethylene stearates, such as for instance polyoxyethylene(8)stearate and polyoxyethylene(40)stearate, the polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters sold under the trade name TWEEN, for instance TWEEN 20 (monolaurate), TWEEN 80 (monooleate), TWEEN 40 (monopalmitate), TWEEN 60 (monostearate) or TWEEN 65 (tristearate), mono and diacetyl tartaric acid esters of mono and diglycerides of edible fatty acids, citric acid esters of mono and diglycerides of edible fatty acids, sodium stearyl sulfate, sodium laurylsulfate, polyoxyethylated hydrogenated castor oil, blockcopolymers of ethylene oxide and propyleneoxide and polyoxyethylene fatty alcohol ether. The solubilizer may either be a single compound or a combination of several compounds. The expression "solubilizer" is used in the present text to describe both possibilities, the solubilizer used must be suitable for use in food and/or medicines.

(...)

Examples of active agents in the form of antiseptics are for instance salts and compounds of guanidine and biguanidine (for instance chlorhexidine diacetate) and the following types of substances with limited water-solubility:

(...)

En esta anterioridad se puede apreciar que las formulaciones masticables tipo goma de mascar, son formulaciones utilizadas con anterioridad para la absorción del principio activo a través de la mucosa bucal, en donde el éxito de dicha formulación depende de la adición de agentes "mejoradores o aceleradores de la absorción" tal y como lo expone la solicitud colombiana en trámite. Además, ésta anterioridad menciona que este tipo de formulaciones son ideales para compuestos del tipo guanidas o biguanidas, a la que corresponde precisamente la metformina, principio activo utilizado en la formulación de la solicitud colombiana en trámite. En otras palabras esta anterioridad demuestra que este tipo de formulaciones son convencionales, y la inclusión de cualquier principio activo en éstas, se resume a aplicar los ensayos de preformulación y formulación pertinentes para asegurar la calidad, seguridad, eficiencia y eficacia de este tipo de medicamentos.

En conclusión, la solicitud colombiana en trámite carece de novedad y de nivel inventivo, en el sentido que incluye un principio activo (metformina) en un tipo de formulaciones descritas en el estado de la técnica y a la vez utiliza las mismas estrategia de estabilización y de mejoramiento de la biodisponibilidad de dicho principio activo dentro de este tipo de formulaciones (con los agentes "mejoradores de la absorción") .

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

IV. FUNDAMENTOS DE DERECHO

Son fundamentos de derecho el Capítulo I, artículos 14, 16 y 18 de (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:

- La publicación internacional WO 99/42086 publicada el 26 de agosto de 1999 y titulada "ORALLY ADMINISTRABLE IMMEDIATE-RELEASE AND PROLONGED-RELEASE GALENIC FORM COMPRISING AN ABSORPTION-PROMOTING AGENT AND USE OF THIS ABSORPTION-PROMOTING AGENT" paginas 3, 4, 6, 7, 11, 12, 13 y capítulo reivindicatorio.

- La publicación internacional WO 99/47125 publicada el 23 de septiembre de 1999 y titulada "CONTROLLED RELEASE ORAL TABLET HAVING A UNITARY CORE" paginas 3, 5, 9 y capitulo reivindicatorio.
- La publicación internacional WO 02/36100 publicada el 10 de Mayo de 2002 y titulada "CONTROLLED RELEASE METFORMIN COMPOSITIONS" paginas 2, 3, 4, 15, 18 y capitulo reivindicatorio.
- La publicación internacional WO 91/01132 publicada el 07 de Febrero de 1991 y titulada "CHEWING GUM COMPOSITION WITH ACCELERATED, CONTROLLED RELEASE OF ACTIVE AGENTS" paginas 3, 6, 11 y 17.

VII. ANEXOS

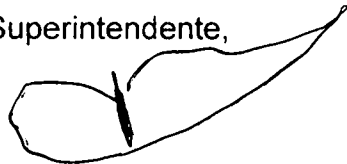
Para efectos del trámite correspondiente, me permito anexar al presente escrito los siguientes anexos

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.
4. Constancia de pago para sustentar la solicitud de prórroga a que se refiere el artículo 42, inciso 2º de la Decisión 486.
5. Copia para correr traslado al solicitante.
6. 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 207, Fax (1) 621.25.42 de esta ciudad. Tecnoquímicas S.A., las recibirá en la secretaría de su Despacho o en su sede localizada en la Calle 23 # 7-39, de la ciudad de Cali.

Señor Superintendente,



JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79'152.473 de Usaquén

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

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



114

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : A61K 9/16, 9/20, 9/48, 47/14, 47/26	A1	(11) International Publication Number: WO 99/42086 (43) International Publication Date: 26 August 1999 (26.08.99)
(21) International Application Number: PCT/EP99/00994 (22) International Filing Date: 16 February 1999 (16.02.99) (30) Priority Data: 98/02143 23 February 1998 (23.02.98) FR (71) Applicant (for all designated States except US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): SASLAWSKI, Olivier [FR/FR]; 43, rue de Sèze, F-69006 Lyon (FR). GIET, Philippe [FR/FR]; 9, place Tobie Robatel, F-69001 Lyon (FR). MICHEL, Dominique [FR/FR]; 284, rue André Philip, F-69003 Lyon (FR). HULOT, Thierry [FR/FR]; 24, rue Jarente, F-69002 Lyon (FR). (74) Common Representative: MERCK PATENT GMBH; Postfach, D-64271 Darmstadt (DE).		(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published <i>With international search report.</i> <i>Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i>
(54) Title: ORALLY ADMINISTRABLE IMMEDIATE-RELEASE AND PROLONGED-RELEASE GALENIC FORM COMPRISING AN ABSORPTION-PROMOTING AGENT AND USE OF THIS ABSORPTION-PROMOTING AGENT		
(57) Abstract The present invention relates to an orally administrable galenic form allowing improved absorption by the transmembrane or paracellular route in the gastrointestinal tract of active ingredients which are hydrophilic or ionizable in physiological media, comprising at least one such active ingredient, an absorption-promoting agent having an HLB greater than 8, the said absorption-promoting agent consisting of one or more lipid substances chosen from: polysorbates; ethers of polyoxyethylene and alkyl; esters of polyoxyethylene and fatty acids; fatty acids; fatty alcohols; bile acids and their salts with pharmaceutically acceptable cations; esters of C₁-C₆ alkanol with fatty acids; esters of polyol with fatty acids, the said polyol comprising from 2 to 6 hydroxyl functional groups; and polyglycolysed glycerides; in combination with one or more pharmaceutically acceptable excipients, the pharmaceutical forms comprising captopril being excluded.		

It may also be noted that the pharmaceutical dosage forms of the invention ensure excellent reproducibility of the results, while allowing increased control of the rate of release during the phase of prolonged release of the active ingredient. By using the pharmaceutical dosage forms of the invention, it becomes possible to optimize the availability of the active ingredients in the body taking into account both the tolerance of the subject to the active ingredient and the pharmacokinetic and metabolic profiles of the active ingredient.

The tablets of the invention are moreover advantageous from the point of view of the formulation of the active ingredients since a judicious choice of the excipients leads to tablets with high concentrations of active ingredients.

The invention provides more precisely orally administrable galenic forms comprising an active ingredient which is hydrophilic and/or ionizable in physiological media, an absorption-promoting agent having an HLB (hydrophilic/lipophilic balance value) greater than 8 and one or more pharmaceutically acceptable excipients.

It should be understood that the galenic forms comprising captopril as active ingredient are excluded from the subject of the invention.

According to the invention, the absorption-promoting agent consists of one or more lipid substances chosen from:

- polysorbates; ethers of polyoxyethylene and alkyl; esters of polyoxyethylene and fatty acids; fatty acids; fatty alcohols; bile acids and their salts with pharmaceutically acceptable cations; esters of C₁-C₆ alkanol with fatty acids; esters of polyol with fatty acids, the said polyol comprising from 2 to 6 hydroxyl functional groups; polyglycolysed glycerides.

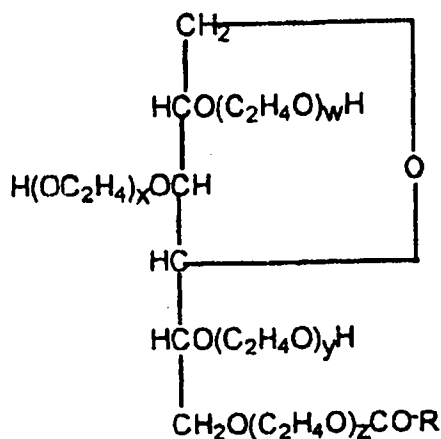
These lipid substances are of natural or synthetic origin, or alternatively are obtained by semisynthesis. A good number of them are commercially available or are easily prepared from commercial products.

Although the inventors do not intend to be limited to any mechanism of action, it is thought that by acting on the surface tension of biological fluids, these substances act on membrane contacts at the level of the cells of the gastrointestinal mucous membrane. Whatever the case, it is thought that the absorption-promoting agent creates in situ an environment with modified lipophilicity.

The polysorbates are esters of fatty acids of polyethoxylated sorbitan. Polyethoxylated sorbitan offers polyethoxylated sorbitol and polyethoxylated sorbitol anhydrides. The expression "polysorbate" designates both mono- and polyesters of fatty acids. Preferably, the polysorbates used according to the invention are mono-, di- or triesters of saturated or unsaturated fatty acids, in which the fatty acids are preferably C_8 - C_{22} , better still C_{12} - C_{18} . There may be mentioned more particularly monolaurate, monopalmitate, mono- and tristearate, monooleate and monoisostearate.

Preferably, the polysorbates used are the product of the esterification of fatty acids with the copolymer of a molecule of sorbitol or of one of its anhydrides and of 3 to 30 molecules of ethylene oxide.

By way of example, the structural formulae of a monoester and of a triester are given below:

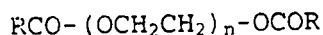


polyethoxylated sorbitan monoester

where R represents the residue of a fatty acid and n the degree of polymerization of the polyethoxylated chain,

or fatty acid diesters of formula:

5



where R and n are as defined above,

or mixtures of these monoesters and of these diesters.

10 These compounds are commonly prepared from the corresponding fatty acids and polyethylene glycols.

The polyethylene glycols used as starting material have variable average molecular masses of between 100 and 7000, preferably between 150 and 6000.

15 The starting fatty acids are saturated or unsaturated and generally have from 8 to 22 carbon atoms, better still from 12 to 18 carbon atoms. The esters of polyoxyethylene and fatty acid are especially marketed by the company AKZO-NOBEL.

20 The fatty alcohols which can be used according to the invention are saturated or unsaturated, and have preferably from 8 to 22 carbon atoms, better still from 12 to 18 carbon atoms.

The fatty acids are saturated or unsaturated,
25 and have preferably from 8 to 22 carbon atoms, or better still from 12 to 18 carbon atoms.

The bile acids are well known to persons skilled in the art. There may be mentioned glycocholic acid and taurodeoxycholic acid as preferred bile acids.
30 Within the framework of the invention, the promoting agent may comprise a bile acid salt obtained by reacting this acid with a pharmaceutically acceptable base. The salts of alkali and alkaline-earth metals are particularly advantageous, such as sodium glycocholate.

35 The esters of C₁-C₆ alkanol with fatty acids can also be used as absorption-promoting agent. Preferably, the fatty acids leading to these esters are as defined above.

118
The polyol esters are obtained by condensation of one or more fatty acids, as defined above, with a polyol comprising 2 to 6 hydroxyl functional groups. Among these esters, those obtained by esterification of glycols, polyglycerols, sorbitol or its anhydrides are particularly preferred. As glycol, propylene glycol may be mentioned.

The esters of sorbitol or of its anhydrides with one or more fatty acids are fatty acid esters of sorbitan, especially marketed under the trade mark Span®.

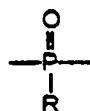
The polyglycolysed glycerides are mixtures of glycerides of fatty acids and of esters of polyoxyethylene with fatty acids. In these mixtures, the fatty acids are saturated or unsaturated C₈-C₂₂, for example C₈-C₁₂ or C₁₆-C₂₀. The glycerides are mono-, bi- or triglycerides or mixtures thereof in any proportions. Polyglycolysed glycerides are marketed especially by the company Gattefosse under the trade names Labrafil®, Labrasol and Gélucire®.

According to the invention it is essential that the absorption-promoting agent has an HLB greater than 8. Preferably, the HLB is greater than 10; better still it varies between 12 and 16. It should be understood that when the absorption-promoting agent consists of a mixture of several lipid substances, it is the mixture of these substances which should have an HLB greater than 8.

The preferred galenic forms of the invention are those for which the absorption-promoting agent comprises at least one polyglycolised glyceride, especially at least one polyglycolysed glyceride having an HLB of between 12 and 16.

Advantageously, the absorption-promoting agent comprises, in combination with one or more polyglycolysed glycerides, an ester of sorbitan with one or more fatty acids. By way of illustration, the absorption-promoting agent consists of a mixture of one or more polyglycolysed glycerides and a sorbitan ester

- those for which X =



- 5 - the following compounds:
- calcium 3-acetylamino-1-propanesulphonate (or calcium acamprosate)
- calcium 3-(2-(methyl)propanoylamino)propanesulphonate
- magnesium 3-(2-(methyl)propanoylamino)propanesulphonate
- 10 calcium 3-(butanoylamino)propanesulphonate
- magnesium 3-(butanoylamino)propanesulphonate
- calcium 3-(acetylamino)pentanesulphonate
- calcium 3-(pentanoylamino)propanesulphonate
- calcium 3-(benzoylamino)propanesulphonate
- 15 magnesium 3-(benzoylamino)propanesulphonate
- strontium 3-(acetylamino)propanesulphonate
- zinc 3-(2-(methyl)propanoylamino)propanesulphonate
- strontium 3-(2-(methyl)propanoylamino)propanesulphonate
- calcium 3-(3-(methyl)propanoylamino)propanesulphonate
- 20 magnesium 3-(3-(methyl)butanoylamino)propanesulphonate
- calcium 3-(2,2-(dimethyl)propanoylamino)propane-sulphonate
- magnesium 3-(2,2-(dimethyl)propanoylamino)propane-sulphonate
- 25 calcium 3-(acetylamino)-2-methylpropanesulphonate
- calcium 3-(acetylamino)-3-methylpropanesulphonate
- magnesium 3-(acetylamino)-3-methylpropanesulphonate
- calcium 3-(acetylamino)-1-methylpropanesulphonate
- calcium 3-(acetylamino)-2-phenylpropanesulphonate
- 30 calcium 2-(2-acetylaminomethyl)phenylmethanesulphonate
- calcium N-(methyl-3-(acetylamino)propanesulphonate
- calcium (3-(acetylamino)propyl)ethylphosphinate
- calcium 3-(acetylamino)-2-dimethylpropanesulphonate
- calcium 3-(trifluoromethylcarbonyl)propanesulphonate;
- 35 (E) the active ingredients which are guanidines or guanylguanidines such as metformin or any one of its

pharmaceutically acceptable salts and especially metformin hydrochloride;

(F) the active ingredients which are pharmacologically acceptable salts of primary, secondary and tertiary amines, such as hydrochlorides, hydrobromides, maleates, acetates, succinates, propionates, fumarates and oxalates;

(G) the active ingredients which, in free form or ionized form with the pharmacologically acceptable cations or anions present in the physiological media, have a solubility greater than 100 g, preferably greater than 250 g per litre;

(H) the active ingredients which, in free form or ionized form with the pharmacologically acceptable cations or anions present in the physiological media, have a partition coefficient D (octanol/water) corresponding to the relationship $\log_{10}D < 0$, preferably $\log_{10}D < -0.5$, or better still $\log_{10}D < -20$.

The partition coefficient D is determined in a conventional manner using the "shake flask" technique.

A known quantity of product is introduced into a container containing octanol and water in equal parts (100 ml of water; 100 ml of octanol; the quantity of active ingredient being about 10^{-3} M). The mixture is stirred until the product reaches its equilibrium state between the two phases. The phases are then separated. The product may be assayed in both phases by various known methods adapted to the nature of the active ingredient (spectrometry, chromatographic techniques). The partition coefficient D is given by the equation:

$$\text{Log } D = \log (\text{Coct}/\text{Caq})$$

where Coct: concentration of active ingredient in the octanolic phase;

Caq: concentration of active ingredient in the aqueous phase.

As particularly preferred active ingredients, there may be mentioned metformin and acamprosate as well as their pharmacologically acceptable salts.

The pharmacologically acceptable salts are those commonly used in the art. The alkali and alkaline-earth metal salts are examples.

The quantity of active ingredient present in the galenic forms of the invention varies between 0.001 and 95% by weight, preferably between 0.01 and 90%, or better still between 0.1 and 90%.

Depending on the desired effect, persons skilled in the art will incorporate into the galenic compositions of the invention a larger or smaller quantity of absorption-promoting agent. In the general case, the ratio of the active ingredient(s) to the absorption-promoting agent is between 0.001 and 10, for example between 0.01 and 10.

The galenic forms of the invention may be provided in a solid form of the tablet or gelatin capsule type. When the galenic form is a tablet, the ratio of the active ingredient(s) to the absorption-promoting agent is between 1 and 10.

When the galenic form is a gelatin capsule, the ratio of the active ingredient(s) to the absorption-promoting agent is between 0.1 and 2.

The tablets according to the invention may comprise, in combination with the absorption-promoting agent, one or more additional excipients so as to obtain mono- or polyphase tablets. Persons skilled in the art will choose these excipients according to the desired final properties, the application envisaged or so as to overcome a disadvantage linked to the method of manufacturing the tablets.

These excipients exist especially among the following categories: diluents, binders, lubricants, antioxidants, colorants, sweeteners, flavourings and acidulants, wetting agents, hydrophilizing agents such as sorbitol and cyclodextrins, osmotic agents such as mannitol, pH regulators, stabilizing agents such as

45
CLAIMS

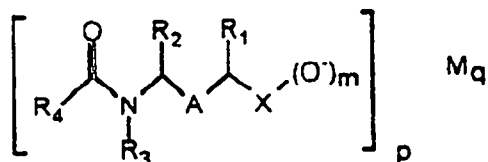
1. Orally administerable galenic form allowing improved absorption by the transmembrane or paracellular route in the gastrointestinal tract of
5 active ingredients which are hydrophilic or ionizable in physiological media, comprising at least one active ingredient, an absorption-promoting agent having an HLB greater than 8, the said absorption-promoting agent consisting of one or more lipid substances chosen from:
- 10 - polysorbates; ethers of polyoxyethylene and alkyl; esters of polyoxyethylene and fatty acids; fatty acids; fatty alcohols; bile acids and their salts with pharmaceutically acceptable cations; esters of C₁-C₆ alkanol with fatty acids; esters of polyol with fatty
15 acids, the said polyol comprising from 2 to 6 hydroxyl functional groups; polyglycolysed glycerides; in combination with one or more pharmaceutically acceptable excipients, the pharmaceutical dosage forms comprising captopril being excluded.
- 20 2. Galenic form according to Claim 1, characterized in that the active ingredient which is hydrophilic or ionizable in physiological media comprises at least one functional group chosen from
25 carboxylic acid, sulphonic acid, phosphonic acid, phosphoric acid, phosphinic acid and phenol functional groups in free form or ionized form with pharmacologically acceptable cations.
3. Galenic form according to Claim 2, characterized in that the active ingredient which is
30 hydrophilic or ionizable in physiological media comprises at least one functional group chosen from sulphonic acid, phosphoric acid, phosphonic acid and phosphinic acid functional groups in free form or ionized form with pharmacologically acceptable cations.
- 35 4. Galenic form according to Claim 1, characterized in that it comprises an active ingredient in the form of a calcium salt.
5. Galenic form according to Claim 1, characterized in that the active ingredient which is

hydrophilic or ionizable⁴⁶ in physiological media is a guanidine or a guanylguanidine.

6. Galenic form according to any one of the preceding claims, characterized in that the said active ingredient, free or in its ionized form with the cations or the anions present in the physiological media has a solubility greater than 100 g, preferably greater than 250 g/l.

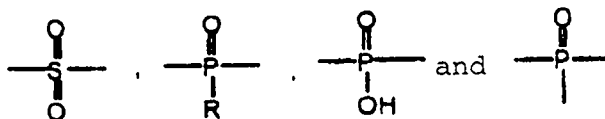
7. Galenic form according to any one of Claims 1 to 5, characterized in that the said active ingredient, free or in its ionized form with the cations or the anions present in the physiological media has a partition coefficient D (octanol/water) corresponding to the relationship $\log_{10} D < -0.5$, preferably $\log_{10} D < -20$.

8. Galenic form according to any one of Claims 1 to 3, characterized in that the active ingredient is a compound of formula:

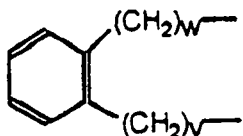


(I)

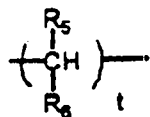
in which
X is chosen from:



R being a C₁-C₇ alkyl radical,
R₁, R₂, R₃ are chosen from hydrogen and a C₁-C₇ alkyl radical,
A represents a group of formula:

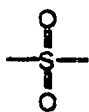


with v and w = 0, 1, 2
or a group of formula



- 5 R_5 , R_6 being chosen, independently of each other, from hydrogen, a C_1 - C_7 alkyl radical, an aryl radical having from 6 to 14 carbon atoms and a heteroaryl radical chosen from furyl, thienyl and thiazolyl, it being possible for the aryl and heteroaryl radicals to carry
- 10 1 to 3 substituents chosen from a C_1 - C_7 alkyl group, a halogen or a trifluoromethyl group, and $t = 1-3$,
 R_4 is chosen from hydrogen, a C_1 - C_7 alkyl radical, a CF_3 radical, an aryl radical having from 6 to 14 carbon atoms and a heteroaryl radical chosen from furyl,
- 15 thienyl and thiazolyl, it being possible for the aryl and heteroaryl radicals to carry 1 to 3 substituents chosen from a C_1 - C_7 alkyl group, a halogen or a trifluoromethyl group,
- M represents a monovalent metal (Na, K, Li) or a
- 20 divalent metal (Ca, Mg, Sr, Zn),
 $m = 1$ or 2 ,
 $p = 1-2$ and $q = 1-2$, p and q being such that the electrical neutrality of the salt is ensured.
9. Galenic form according to Claim 8,
- 25 characterized in that the active ingredient has the formula (I) in which

X =



10. Galenic form according to Claim 8,
- 30 characterized in that the active ingredient has the formula (I) in which

X =



11. Galenic form according to Claim 8, characterized in that the active ingredient which is hydrophilic or ionizable in physiological media is calcium acamprosate.
12. Galenic form according to Claim 5, characterized in that the active ingredient which is metformin or one of its pharmaceutically acceptable salts, especially its hydrochloride.
13. Galenic form according to any one of the preceding claims, characterized in that the absorption-promoting agent has an HLB greater than 10 and preferably of between 12 and 16.
14. Galenic form according to any one of the preceding claims, characterized in that the polyol esters with fatty acids are chosen from the esters of glycols, the esters of polyglycerols and the esters of sorbitol and of its anhydrides.
15. Galenic form according to any one of the preceding claims, characterized in that the absorption-promoting agent comprises at least one polyglycolized glyceride, preferably a polyglycolysed glyceride having an HLB of between 12 and 16.
16. Galenic form according to any one of the preceding claims, characterized in that the absorption-promoting agent comprises at least one polyglycolysed glyceride and generally a sorbitan ester with one or more fatty acids.
17. Galenic form according to Claim 16, characterized in that the absorption-promoting agent consists of a mixture of one or more polyglycolized glycerides and generally a sorbitan ester with a saturated or unsaturated C₈-C₂₂ fatty acid, preferably a C₁₀-C₁₄ fatty acid.

18. Galenic form according to any one of the preceding claims, characterized in that the weight ratio of the active ingredient to the absorption-promoting agent is between 0.001 and 10.
- 5 19. Galenic form according to Claim 18, which is a tablet in which the weight ratio of the active ingredient to the absorption-promoting agent is between 1 and 10.
20. Galenic form according to Claim 18, which is a gelatin capsule in which the weight ratio of the active ingredient to the absorption-promoting agent is between 0.1 and 2.
- 10 21. Galenic form according to any one of the preceding claims, characterized in that it comprises, in addition, an agent allowing the control of the kinetics of release of the active ingredient chosen from glycerol palmitostearates, glycerol behenates, hydrogenated castor oils and mixtures thereof.
- 15 22. Use of an absorption-promoting agent in the preparation of an orally adminsterable pharmaceutical dosage form, for improving the absorption by the transmembrane or paracellular route in the gastrointestinal tract of active ingredients which are hydrophilic or ionizable in physiological media, characterized in that the absorption-promoting agent is as defined in any one of Claims 1 and 12 to 16.
- 20 23. Use according to Claim 22, characterized in that the active ingredient which is hydrophilic or ionizable in physiological media is as defined in any one of Claims 2 to 11.
- 25 24. Use according to either of Claims 22 and 23, characterized in that the weight ratio of the active ingredient to the absorption-promoting agent is between 0.01 and 10.
- 30 25. Method of preparing a galenic form according to any one of Claims 1 to 19 and 2 in the form of a tablet comprising (i) a first step of preparing, by the wet route, a granule of an active substance from a pulverulent mixture of the active substance and various

excipients, and (ii) a ⁵⁰second step of compressing, the said method being characterized in that the absorption-promoting agent is used in step (i) as wetting liquid.

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



22

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : A61K 9/20	A1	(11) International Publication Number: WO 99/47125 (43) International Publication Date: 23 September 1999 (23.09.99)
(21) International Application Number: PCT/US99/06024 (22) International Filing Date: 19 March 1999 (19.03.99) (30) Priority Data: 09/045,330 20 March 1998 (20.03.98) US (71) Applicant: ANDRX PHARMACEUTICALS, INC. [US/US]; Suite 201, 4001 S.W. 47th Avenue, Fort Lauderdale, FL 33314 (US). (72) Inventors: CHENG, Xiu, Xiu; Apartment 506, 3150 W. Rolling Hills Circle, Davie, FL 33328 (US). CHEN, Chih-Ming; 10680 S.W. 40th Manor, Davie, FL 33328 (US). JAN, Steve; 512 N.W. 120th Drive, Coral Springs, FL 33071 (US). CHOU, Joseph; 5755 N.W. 54th Place, Coral Springs, FL 33067 (US). (74) Agent: ENDRES, Martin, P.; Hedman, Gibson & Costigan, P.C., 1185 Avenue of the Americas, New York, NY 10036 (US).		(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published <i>With international search report.</i>
(54) Title: CONTROLLED RELEASE ORAL TABLET HAVING A UNITARY CORE (57) Abstract A controlled release antihyperglycemic tablet that does not contain an expanding polymer and comprising a core containing the antihyperglycemic drug, a semipermeable membrane coating the core and at least one passageway in the membrane.		

antihyperglycemic drug wherein the bioavailability of the drug is not decreased by the presence of food.

It is a further object of the present invention to provide a controlled or sustained release formulation for an antihyperglycemic drug that does not employ an expanding polymer.

It is also a further object of the present invention to provide a controlled or sustained release formulation for an antihyperglycemic drug that can provide continuous and non-pulsating therapeutic levels of an antihyperglycemic drug to an animal or human in need of such treatment over a twelve hour to twenty-four hour period.

It is an additional object of the present invention to provide a controlled or sustained release formulation for an antihyperglycemic drug that obtains peak plasma levels approximately 8-12 hours after administration.

It is also an object of this invention to provide a controlled or sustained release pharmaceutical tablet having only a homogeneous osmotic core wherein the osmotic core component may be made using ordinary tablet compression techniques.

SUMMARY OF THE INVENTION

The foregoing objectives are met by a controlled release dosage form comprising:

(a) a core comprising:

- (i) an antihyperglycemic drug;
 - (ii) optionally a binding agent; and
 - (iii) optionally an absorption enhancer;
- (b) a semipermeable membrane coating surrounding the core; and
- (c) at least one passageway in the semipermeable membrane.

The dosage form of the present invention can provide therapeutic levels of the antihyperglycemic drug for twelve to twenty-four hour periods and does not exhibit a decrease in bioavailability if taken with food. In fact, a slight

commercially available metformin HCl product GLUCOPHAGE® under fasting conditions.

FIG. 6 is a graph depicting the in vivo metformin plasma profile of the formulation described in Example 2 and the in vivo metformin plasma profile of the commercially available metformin HCl product GLUCOPHAGE® under fed conditions.

FIG. 7 is a graph depicting the in vivo metformin plasma profile of the formulation described in Example 3 and the in vivo metformin plasma profile of the commercially available metformin HCl product GLUCOPHAGE® under fed conditions (after breakfast).

FIG. 8 is a graph depicting the in vivo metformin plasma profile of the formulation described in Example 3 and the in vivo metformin plasma profile of the commercially available metformin HCl product GLUCOPHAGE® under fed conditions (after dinner).

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The term antihyperglycemic drugs as used in this specification refers to drugs that are useful in controlling or managing noninsulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). Preferably, the antihyperglycemic drug is a biguanide such as metformin or buformin or a pharmaceutically acceptable salt thereof such as metformin hydrochloride.

The binding agent may be any conventionally known pharmaceutically acceptable binder such as polyvinyl pyrrolidone, hydroxypropyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, ethylcellulose, polymethacrylate, waxes and the like. Mixtures of the aforementioned binding agents may also be used. The preferred binding agents are water soluble such as polyvinyl pyrrolidone having a weight average molecular weight of 25,000 to 3,000,000. The binding agent comprises approximately about 0 to about 40% of the total weight of the core and preferably about 3% to about 15% of the total weight of the core.

130

membrane of the dosage form or it may be incorporated into the semipermeable membrane.

In a preferred embodiment the dosage form will have the following composition:

5		<u>Preferred</u>	<u>Most Preferred</u>
	CORE:		
	drug	50-98%	75-95%
	binder	0-40%	3-15%
10	absorption enhancer	0-20%	2-10%
	COATING:		
	semipermeable polymer	50-99%	75-95%
	flux enhancer	0-40%	2-20%
15	plasticizer	0-25%	2-15%

The dosage forms prepared according to the present invention should exhibit the following dissolution profile when tested in a USP type 2 apparatus at 75 rpms in 900 ml of simulated intestinal fluid (pH 7.5 phosphate buffer) and at 37°C:

	<u>Preferred</u>	<u>Most Preferred</u>	
	Time (hours)		
25	2	0-25%	0-15%
	4	10-45%	20-40%
	8	30-90%	45-90%
	12	NTL 50%	NTL 60%
	16	NTL 60%	NTL 70%
	20	NTL 70%	NTL 80%

NTL = NOT LESS THAN

In the preparation of the tablets of the invention, various conventional well known solvents may be used to prepare the granules and apply the external coating to the tablets of the invention. In addition, various diluents, excipients, lubricants, dyes, pigments, dispersants etc. which are disclosed in Remington's Pharmaceutical Sciences, 1995 Edition may be used to optimize the formulations of the invention.

DESCRIPTION OF THE PREFERRED EMBODIMENTS

EXAMPLE 1

We claim:

1. A controlled release pharmaceutical tablet comprising:
 - (a) a core comprising:
 - 5 (i) an antihyperglycemic drug;
 - (ii) optionally a binding agent; and
 - (iii) optionally an absorption enhancer; and
 - (b) a semipermeable membrane coating covering said core; and
 - 10 (c) at least one passageway in the semipermeable membrane.
2. A controlled release pharmaceutical tablet as defined in claim 1 wherein the antihyperglycemic drug is a biguanide.
- 15 3. A controlled release pharmaceutical tablet as defined in claim 2 wherein the antihyperglycemic drug is metformin or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 20 4. A controlled release pharmaceutical tablet as defined in claim 2 wherein the antihyperglycemic drug is buformin or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 25 5. A controlled release pharmaceutical tablet as defined in claim 1 wherein the binding agent is water soluble.
6. A controlled release pharmaceutical tablet as defined in claim 1 wherein the water soluble binding agent is polyvinyl pyrrolidone, hydroxypropyl cellulose, 30 hydroxyethyl cellulose, waxes or mixtures thereof.
7. A controlled release pharmaceutical tablet as defined in claim 6 wherein the water soluble binding agent is polyvinyl pyrrolidone.
- 35 8. A controlled release pharmaceutical tablet as defined in claim 1 wherein the absorption enhancer is selected from

the group consisting of fatty acids, surfactants, chelating agents, bile salts or mixtures thereof.

9. A controlled release pharmaceutical tablet as defined
5 in claim 1 wherein the absorption enhancer is a fatty acid selected from the group consisting of capric acid, oleic acid or their monoglycerides.
10. A controlled release pharmaceutical tablet as defined
10 in claim 1 wherein the absorption enhancer is a surfactant selected from the group consisting of sodium lauryl sulfate, sodium taurocholate and polysorbate 80.
11. A controlled release pharmaceutical tablet as defined
15 in claim 1 wherein the absorption enhancer is a chelating agent selected from the group consisting of citric acid, phytic acid, ethylene diamine tetraacetic acid and ethylene glycol-bis(β -aminoethyl ether)-N,N,N,N-tetraacetic acid.
- 20 12. A controlled release pharmaceutical tablet as defined in claim 1 wherein the absorption enhancer is a bile salt.
13. A controlled release pharmaceutical tablet as defined
25 in claim 1 wherein the absorption enhancer is sodium lauryl sulfate.
14. A controlled release pharmaceutical tablet as defined
30 in claim 1 wherein the semipermeable membrane around the core is a water insoluble cellulose derivative.
15. A controlled release pharmaceutical tablet as defined
35 in claim 14 wherein the water insoluble cellulose derivative in the membrane around the core is cellulose acetate.

16. A controlled release pharmaceutical tablet as defined in claim 1 wherein semipermeable membrane comprises a flux enhancer.
- 5 17. A controlled release pharmaceutical tablet as defined in claim 16 wherein the flux enhancer is sodium chloride, potassium chloride, sucrose, sorbitol, mannitol, polyethylene glycol, propylene glycol, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methycellulose, hydroxypropyl
10 methycellulose phthalate, cellulose acetate phthalate, polyvinyl alcohols, methacrylic acid copolymers or mixtures thereof.
- 15 18. A controlled release pharmaceutical tablet as defined in claim 17 wherein the flux enhancer is polyethylene glycol with an average molecular weight between 380 and 420.
- 20 19. A controlled release pharmaceutical tablet as defined in claim 1 wherein the semipermeable membrane comprises a plasticizer.
- 25 20. A controlled release pharmaceutical tablet as defined in claim 19 wherein the plasticizer is triacetin.
- 30 21. A controlled release pharmaceutical tablet as defined in claim 1 wherein at least two passageways are formed in the semipermeable membrane.
- 35 22. A controlled release pharmaceutical tablet as defined in claim 1 wherein the peak plasma level is obtained 8-12 hours after administration.
23. A controlled release pharmaceutical tablet as defined in claim 1 further comprising an effective amount of the antihyperglycemic drug coated onto the semipermeable membrane or mixed into the semipermeable membrane to

provide an immediate release of an effective amount of the antihyperglycemic drug.

24. A controlled release pharmaceutical tablet as defined
5 in claim 1 wherein the core comprises:

50-98% of the drug;

0-40% of the binding agent; and

0-20% of the absorption enhancer; and the coating
comprises:

10 50-99% of the polymer;

0-40% of the flux enhancer; and

0-25% of the plasticizer.

25. A controlled release pharmaceutical tablet as defined
15 in claim 1 wherein the core comprises:

75-95% of the drug;

3-15% of the binding agent; and

2-10% of the absorption enhancer; and the coating
comprises:

20 75-95% of the polymer;

2-20% of the flux enhancer; and

2-15% of the plasticizer.

26. A controlled release pharmaceutical tablet as defined
25 in claim 1 that exhibits the following dissolution profile
when tested in a USP type 2 apparatus at 75 rpm in 900 ml
of simulated intestinal fluid (pH 7.5 phosphate buffer) and
at 37°C:

after 2 hours 0-25% of the drug is released;

30 after 4 hours 10-45% of the drug is released;

after 8 hours 30-90% of the drug is released;

after 12 hours not less than 50% of the drug is released;

after 16 hours not less than 60% of the drug is released;

35 and after 20 hours not less than 70% of the drug is
released.

27. A controlled release pharmaceutical tablet as defined in claim 1 that exhibits the following dissolution profile when tested in a USP type 2 apparatus at 75 rpm in 900 ml of simulated intestinal fluid (pH 7.5 phosphate buffer) and at 37°C:

5 after 2 hours 0-15% of the drug is released;
after 4 hours 20-40% of the drug is released;
after 8 hours 45-90% of the drug is released;
after 12 hours not less than 60% of the drug is released;
10 after 16 hours not less than 70% of the drug is released;
and after 20 hours not less than 80% of the drug is released.

28. A controlled release pharmaceutical tablet as defined in claim 1 that is administered with or shortly after the evening meal.

15

29. A controlled release antihyperglycemic tablet comprising:

20 (a) a core consisting essentially of:

- (i) metformin or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- (ii) a water soluble binding agent; and
- (iii) an absorption enhancer; and

25 (b) a semipermeable membrane coating covering said core comprising:

- (i) cellulose acetate;
- (ii) a flux enhancer; and
- (iii) a plasticizer; and

30 (c) at least one passageway in the semipermeable membrane.

30. A controlled release pharmaceutical tablet as defined in claim 29 wherein the peak plasma level is obtained 8-12 hours after administration.

35

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
10 May 2002 (10.05.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/36100 A1

(51) International Patent Classification⁷: **A61K 9/24**,
9/22, 9/28, 9/30, 9/36, 9/32, 31/155, 31/17, 31/175, A01N
37/52, 47/28, 47/34

XIU-XIU, Cheng [US/US]; 3150 W. Rolling Hills Cir-
cle #506, Davie, FL 33328 (US). JAN, Steve [US/US];
512 N.W. 120th Drive, Coral Springs, FL 33071 (US).
CHOU, Joseph [US/US]; 6232 Reywood Lane, Manassas,
VA 20112 (US).

(21) International Application Number: PCT/US01/48306

(22) International Filing Date: 30 October 2001 (30.10.2001)

(74) Agents: DAVIDSON, Clifford, M. et al.; Davidson,
Davidson & Kappel, LL, 485 Seventh Avenue, New York,
NY 10018 (US).

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
09/705,630 3 November 2000 (03.11.2000) US
09/705,625 3 November 2000 (03.11.2000) US

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

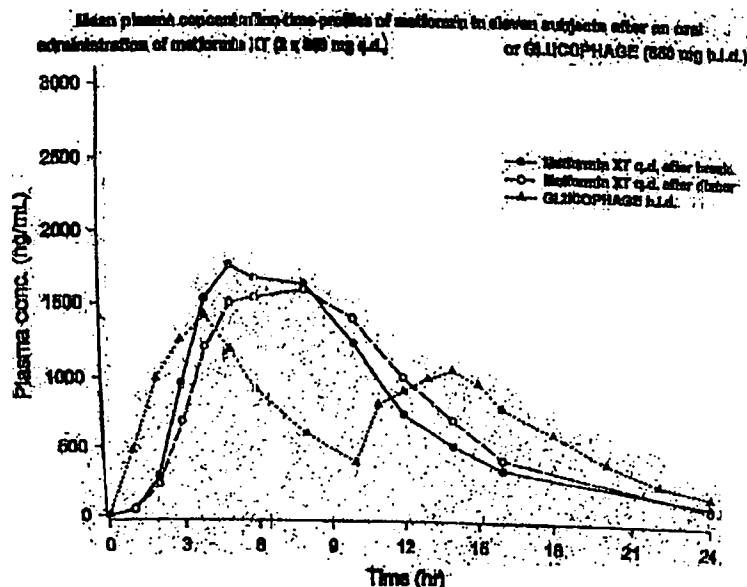
(71) Applicant (*for all designated States except US*): ANDRX
CORPORATION [US/US]; 4955 Orange Drive, Davie,
FL 33314 (US).

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (*for US only*): CHIH-MING, Chen
[US/US]; 10680 SW 40th Manor, Davie, FL 33328 (US).

[Continued on next page]

(54) Title: CONTROLLED RELEASE METFORMIN COMPOSITIONS



(57) Abstract: A composition and methods thereof for treating patients having non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) by administering a controlled release oral solid dosage form containing preferably a biguanide drug such as metformin, on a once-a-day basis. The dosage form provides a mean time to maximum plasma concentration (T_{max}) of the drug which occurs at 5.5 to 7.5 hours after oral administration on a one-a-day basis to human patients. Preferably, the dose of drug is administered at dinnertime to a patient in the fed state.



WO 02/36100 A1

varying the proportions of the components that form the membrane; i.e., United States Patent Nos. 5,178,867, 4,587,117 and 4,522,625 or increasing the number of coatings surrounding the active core; i.e., U.S. Patent Nos. 5,650,170 and 4,892,739.

Although vast amounts of research has been performed on controlled or sustained release compositions and in particular on osmotic dosage forms, very little research has been performed in the area of controlled or sustained release compositions that employ antihyperglycemic drugs.

Metformin is an oral antihyperglycemic drug used in the management of non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). It is not chemically or pharmacologically related to oral sulfonylureas. Metformin improves glucose tolerance in NIDDM patients by lowering both basal and postprandial plasma glucose. Metformin hydrochloride is currently marketed as GLUCOPHAGE® tablets by Bristol-Myers Squibb Co. Each GLUCOPHAGE® tablet contains 500, 850 or 1000 mg of metformin hydrochloride. There is no fixed dosage regimen for the management of hyperglycemia in diabetes mellitus with GLUCOPHAGE®. Dosage of GLUCOPHAGE® is individualized on the basis of both effectiveness and tolerance, while not exceeding the maximum recommended dose of 2550 mg per day.

Metformin has been widely prescribed for lowering blood glucose in patients with NIDDM. However, being a short acting drug, metformin requires twice-daily (b.i.d.) or three-times-a-day (t.i.d.) dosing. Adverse events associated with metformin use are often gastrointestinal in nature (e.g., anorexia, nausea, vomiting and occasionally diarrhea, etc.). These adverse events may be partially avoided by either reducing the initial and/or maintenance dose or using an extended-release dosage form. Another clear advantage of an extended release dosage form is a reduction in the frequency of administration. All of these findings suggest that an extended-release dosage form of metformin may improve the quality of therapy in patients with NIDDM and the safety profile relative to a conventional dosage form.

The limited work on controlled or sustained release formulations that employ antihyperglycemic drugs such as metformin hydrochloride includes the combination of the antihyperglycemic drug and an expanding or gelling agent to control the release of the drug from

the dosage form. This research is exemplified by the teachings of WO 96/08243 and by the GLUCOPHAGE® metformin HCl product.

It is reported in the 50th Edition of the Physicians' Desk Reference, copyright 1996, p. 753, that food decreases the extent and slightly delays the absorption of metformin delivered by the GLUCOPHAGE® dosage form. This decrease is shown by approximately a 40% lower peak concentration, a 25% lower bioavailability and a 35-minute prolongation of time to peak plasma concentration following administration of a single GLUCOPHAGE® tablet containing 850 mg of metformin HCl with food compared to the similar tablet administered under fasting conditions.

A controlled release metformin dosage form is also described in WO 99/47128. This reference describes a controlled release delivery system for metformin which includes an inner solid particulate phase formed of substantially uniform granules containing metformin and one or more hydrophilic polymers, one or more hydrophobic polymers and one or more hydrophobic materials, and an outer continuous phase in which the above granules are embedded and dispersed throughout. The outer continuous phase includes one or more hydrophilic polymers, one or more hydrophobic polymers and one or more hydrophobic materials.

Our own WO 99/47125 discloses controlled release metformin formulations providing a T_{max} from 8 to 12 hours.

Objects and Summary of the Invention

It is an object of the present invention to provide a controlled or sustained release of an antihyperglycemic drug which provides effective control of blood glucose levels in humans.

It is a further object of the present invention to provide a method of treating human patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) on a once-a-day basis with an antihyperglycemic drug which provides effective control of blood glucose levels in humans.

It is a further object of the present invention to provide formulations for treating human patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) which provides advantages over the state-of-the-art, and which may be administered on a once-a-day basis by itself or together with other antidiabetic agents, and methods thereof.

It is a further object of the present invention to provide a controlled or sustained release formulation of an antihyperglycemic drug wherein the bioavailability of the drug is not decreased by the presence of food.

It is a further object of the present invention to provide a controlled or sustained release formulation of an antihyperglycemic drug that does not employ an expanding polymer.

It is also a further object of the present invention to provide a controlled or sustained release formulation of an antihyperglycemic drug that can provide continuous and non-pulsating therapeutic levels of the drug to an animal or human in need of such treatment over a twelve hour to twenty-four hour period.

It is an additional object of other embodiments of the present invention to provide a controlled or sustained release formulation for an antihyperglycemic drug that obtains peak plasma levels from 5.5 to 7.5 hours after administration under various conditions. Alternatively, the time to peak plasma levels are from 6.0 to 7.0, from 5.5 to 7.0 or from 6.0 to 7.5.

It is also an object of this invention to provide a controlled or sustained release pharmaceutical formulation having a homogeneous core wherein the core component may be made using ordinary tablet compression techniques.

In accordance with the above-mentioned objects and others, the present invention provides a controlled release oral dosage form comprising an antihyperglycemic drug, preferably a biguanide (e.g., metformin or a pharmaceutically acceptable salt thereof) that is suitable for providing once-a-day administration of the drug, wherein the dosage form provides a mean time to maximum plasma concentration (T_{max}) of the drug from 5.5 to 7.5 hours after administration. The dosage form comprises the drug and a membrane. In certain preferred embodiments, the dosage form comprises a tablet.

In preferred embodiments, the controlled release oral dosage form of the present invention is a tablet comprising:

- (a) a core comprising:
 - (i) the antihyperglycemic drug;
 - (ii) optionally a binding agent; and

With concomitant Metformin XT and sulfonylurea therapy, the desired control of blood glucose may be obtained by adjusting the dose of each drug.

In certain embodiments, the foregoing objectives are met by a controlled release dosage form comprising:

- (a) a core comprising:
 - (i) an antihyperglycemic drug;
 - (ii) optionally a binding agent; and
 - (iii) optionally an absorption enhancer;
- (b) a membrane coating surrounding the core; and
- (c) at least one passageway in the membrane.

The binding agent may be any conventionally known pharmaceutically acceptable binder such as polyvinyl pyrrolidone, hydroxypropyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, ethylcellulose, polymethacrylate, waxes and the like. Mixtures of the aforementioned binding agents may also be used. The preferred binding agents are water soluble such as polyvinyl pyrrolidone having a weight average molecular weight of 25,000 to 3,000,000. The binding agent comprises approximately about 0 to about 40% of the total weight of the core and preferably about 3% to about 15% of the total weight of the core.

The core may optionally comprise an absorption enhancer. The absorption enhancer can be any type of absorption enhancer commonly known in the art such as a fatty acid, a surfactant, a chelating agent, a bile salt or mixtures thereof. Examples of some preferred absorption enhancers are fatty acids such as capric acid, oleic acid and their monoglycerides, surfactants such as sodium lauryl sulfate, sodium taurocholate and polysorbate 80, chelating agents such as citric acid, phytic acid, ethylenediamine tetraacetic acid (EDTA) and ethylene glycol-big (B-aminoethyl ether -N,N,N,N-tetraacetic acid (EGTA). The core comprises approximately 0 to about 20% of the absorption enhancer based on the total weight of the core and most preferably about 2% to about 10% of the total weight of the core.

In this embodiment, the core which comprises the antihyperglycemic drug, the binder which preferably is a pharmaceutically acceptable water soluble polymer and the absorption

preferred embodiments of the invention, the dosage form contains two passageways in order provide the desired pharmacokinetic parameters of the formulation.

Generally, the membrane coating around the core will comprise from about 1% to about 7%, preferably about 1.5% to about 3%, based on the total weight of the core and coating.

The term "membrane" means a membrane that is permeable to both aqueous solutions or bodily fluids and to the active drug or pharmaceutical ingredient (e.g. the formulations of Examples 1-3). Thus, the membrane is porous to drug and, in a preferred embodiment, drug is released through the hole or passageway and through the porous membrane in solution or in vivo. The term "membrane" also generically encompasses the term "semipermeable membrane" as heretofore defined.

In an alternative embodiment, the dosage form of the present invention may also comprise an effective amount of the antihyperglycemic drug that is available for immediate release. The effective amount of antihyperglycemic drug for immediate release may be coated onto the membrane of the dosage form or it may be incorporated into the membrane.

In certain preferred embodiments of the invention where the dosage form is prepared in accordance with the above, the dosage form will have the following composition:

INGREDIENT	<u>Preferred</u>	<u>Most Preferred</u>
CORE:		
Drug	50-98%	75-95%
Binder	0-40%	3-15%
Absorption Enhancer	0-20%	2-10%
COATING:		
Membrane Polymer	50-99%	75-95%
Flux Enhancer	0-40%	2-20%
Plasticizer	0-25% or 0-30%	2-15%

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A controlled release oral dosage form for the reduction of serum glucose levels in human patients with NIDDM, comprising an effective dose of at least one suitable antihyperglycemic drug or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a controlled-release carrier, said dosage form being suitable for providing once-a-day oral administration of the agent or pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the dosage form provides a mean time to maximum plasma concentration (T_{max}) of the agent from 5.5 to 7.5 hours after the administration.
2. The controlled release dosage form of claim 1 wherein said at least one antihyperglycemic drug is a biguanide.
3. The controlled release dosage form of claim 2 wherein said biguanide is metformin or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
4. The controlled release oral dosage form of claim 1, which provides a mean time to maximum plasma concentration (T_{max}) of the drug from 6.0 to 7.0 hours after the administration of the dose.
5. The controlled release oral dosage form of claim 1, which provides a mean time to maximum plasma concentration (T_{max}) of the drug from 5.5 to 7.0 hours after the administration of the dose, when the dose is administered at dinner time.
6. The controlled release oral dosage form of claim 1, which provides a mean time to maximum plasma concentration (T_{max}) of the drug from about 6.0 to 7.5 hours after the administration of the dose, when the dose is administered at breakfast.
7. The controlled release oral dosage form of claim 1, which exhibits the following dissolution profiles when tested in a USP type 2 apparatus at 75 rpm in 900 ml of simulated intestinal fluid (pH 7.5 phosphate buffer) and at 37 C:

0-30% of the drug is released after 2 hours;
10-45% of the drug is released after 4 hours;
30-90% of drug is released after 8 hours;
not less than 50% of the drug is released after 12 hours;
not less than 60% of the drug is released after 16 hours; and
not less than 70% of the drug is released after 20 hours.

8. The controlled release oral dosage form of claim 1, which exhibits the following dissolution profiles when tested in a USP type 2 apparatus at 75 rpm in 900 ml of simulated intestinal fluid (pH 7.5 phosphate buffer) and at 37 C:
0-25% of the drug is released after 2 hours;
20-40% of the drug is released after 4 hours;
45-90% of the drug is released after 8 hours;
not less than 60% of the drug is released after 12 hours;
not less than 70% of the drug is released after 16 hours; and
not less than 80% of the drug is released after 20 hours.
9. The controlled release oral dosage form of claim 1, which provides a width at 50% of the height of a mean plasma concentration/time curve of the drug from about 4.5 to about 13 hours.
10. The controlled release oral dosage form of claim 1, which provides a width at 50% of the height of a mean plasma concentration/time curve of the drug from about 5.5 to about 10 hours.
11. The controlled release oral dosage form of claim 3, which provides a mean maximum plasma concentration (C_{max}) of metformin which is more than about 7 times the mean plasma level of said metformin at about 24 hours after the administration.

12. The controlled release oral dosage form of claim 3, which provides a mean maximum plasma concentration (C_{max}) of metformin which is from about 7 times to about 14 times the plasma level of said metformin at about 24 hours after administration.
13. The controlled release oral dosage form of claim 3 which provides a mean maximum plasma concentration (C_{max}) of metformin which is from about 8 times to about 12 times the plasma level of said metformin at about 24 hours after administration.
14. The controlled release oral dosage form of claim 3 which provides a mean maximum plasma concentration (C_{max}) of metformin from about 1500 ng/ml to about 3000 ng/ml, based on administration of a 2000 mg once-a-day dose of metformin.
15. The controlled release oral dosage form of claim 3, which provides a mean maximum plasma concentration (C_{max}) of metformin from about 1700 ng/ml to about 2000 ng/ml, based on administration of a 2000 mg once-a-day dose of metformin.
16. The controlled release oral dosage form of claim 3 which provides a mean AUC_{0-24hr} of at least 80% of the mean AUC_{0-24} provided by administration of an immediate release reference standard twice a day, wherein the daily dose of the reference standard is substantially equal to the once-a-day dose of metformin administered in the controlled release oral dosage form.
17. The controlled release oral dosage form of claim 3 which provides a mean AUC_{0-24hr} of at least 90% of the mean AUC_{0-24} provided by administration of an immediate release reference standard twice a day, wherein the daily dose of the reference standard is substantially equal to the once-a-day dose of metformin administered in the controlled release oral dosage form.
18. The controlled release oral dosage form of claim 3 which provides a mean AUC_{0-24hr} from about 17200 ng.hr/ml to about 33900 ng.hr/ml, based on administration of a 2000 mg once-a-day dose of metformin.

19. The controlled release oral dosage form of claim 3 which provides a mean AUC_{0-24hr} from about 17200 ng.hr/ml to about 26500 ng.hr/ml, based on administration of a 2000 mg once-a-day dose of metformin.
20. The controlled release oral dosage form of claim 3 which provides a mean AUC_{0-24hr} from about 19800 ng.hr/ml to about 33900 ng.hr/ml, based on administration of a 2000 mg once-a-day dose of metformin.
21. The controlled release oral dosage form of claim 3 which provides a mean plasma concentration-time profiles of metformin substantially as set forth in FIG. 1, based on administration of a 1700 mg once-a-day dose of metformin.
22. The controlled release oral dosage form of claim 3 which provides a mean plasma concentration-time profiles of metformin substantially as set forth in FIG. 2, based on administration of a 2000 mg once-a-day dose of metformin.
23. The controlled release oral dosage form of claim 3 which provides a mean plasma concentration-time profiles of metformin substantially as set forth in FIG. 4, based on administration of a 2000 mg once-a-day dose of metformin at dinner.
24. The controlled release oral dosage form of claim 3 which provides a mean plasma concentration-time profiles of metformin substantially as set forth in FIG. 6, based on administration of a 2000 mg once-a-day dose of metformin at breakfast.
25. The controlled release oral dosage form of claim 3 which provides a mean plasma glucose concentration-time profiles substantially as set forth in FIG. 5, based on administration of a 2000 mg once-a-day dose of metformin at dinner.

26. The controlled release oral dosage form of claim 9, which provides a mean time to maximum plasma concentration (T_{max}) of metformin from 6.0 to 7.0 hours after the administration.
27. The controlled release oral dosage form of claim 9, which provides a mean time to maximum plasma concentration (T_{max}) of metformin from 5.5 to 7.0 hours after administration at dinner time.
28. The controlled release oral dosage form of claim 9, which provides a mean time to maximum plasma concentration (T_{max}) of metformin from 6.0 to 7.5 hours after administration at breakfast.
29. The controlled release dosage form of claim 1, wherein the metformin is provided by at least one controlled-release tablet, said tablet comprising:
- (a) a core comprising:
 - (i) the metformin or a pharmaceutically acceptable salt;
 - (ii) optionally a binding agent; and
 - (iii) optionally an absorption enhancer;
 - (b) a membrane coating surrounding the core; and
 - (c) at least one passageway in the membrane.
30. The controlled release oral dosage form of claim 29, wherein said membrane is a semipermeable membrane.
31. A controlled release oral dosage form for the reduction of serum glucose levels in human patients with NIDDM, comprising at least one biguanide or pharmaceutically acceptable salt thereof and a controlled release carrier wherein a single administration of said dosage form provides a higher mean fluctuation index in the plasma than a substantially equal dose of an immediate release composition administered as two equal divided doses, one divided dose at the start of the dosing interval and the other divided dose administered 12 hours later.

32. The controlled release oral dosage form of claim 31 wherein the mean fluctuation index of the dosage form is from about 1 to about 4.
33. The controlled release oral dosage form of claim 32 wherein the mean fluctuation index of the dosage form is from about 2 to about 3.
34. The controlled release oral dosage form of claim 33 wherein the mean fluctuation index of the dosage form is about 2.5.
35. The controlled release oral dosage form of claim 31 wherein the ratio of the mean fluctuation index between the dosage form and the immediate release composition is about 3:1.
36. The controlled release oral dosage form of claim 35 wherein the ratio of the mean fluctuation index between the dosage form and the immediate release composition is about 2:1.
37. The controlled release oral dosage form of claim 36 wherein the ratio of the mean fluctuation index between the dosage form and the immediate release composition is about 1.5:1.
38. The controlled release oral dosage form of claim 31 wherein said dosage form comprises metformin or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
39. The controlled release oral dosage form of claim 31 wherein said dosage form maintains bioavailability from at least about 80% of the immediate release composition.
40. The controlled release oral dosage form of claim 31 wherein the substantially equal dose of the dosage form and the immediate release composition comprises from about 500mg to about 2500 mg metformin or pharmaceutically acceptable salt thereof.

41. The controlled release oral dosage form of claim 40 wherein the substantially equal dose of the dosage form and the immediate release composition comprises from about 1000mg to about 2000 mg metformin or pharmaceutically acceptable salt thereof.
42. The controlled release oral dosage form of claim 40 wherein the substantially equal dose of the dosage form and the immediate release composition comprises from about 850mg to about 1700mg metformin or pharmaceutically acceptable salt thereof.
43. A method of lowering blood glucose levels in human patients needing treatment for non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM), comprising orally administering to human patients at least one oral dosage form of claims 1-42 on a once a day basis.
44. The use of said oral dosage form of claims 1-42 for the treatment of non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM), comprising orally administering to human patients at least one of said oral dosage forms on a once a day basis.



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁵ : A61K 9/68, A23G 3/30	A1	(11) International Publication Number: WO 91/01132 (43) International Publication Date: 7 February 1991 (07.02.91)
(21) International Application Number: PCT/DK90/00189 (22) International Filing Date: 18 July 1990 (18.07.90) (30) Priority data: 3653/89 24 July 1989 (24.07.89) DK (71) Applicant (for all designated States except US): FERTIN LABORATORIES LTD. (DANSK TYGGEGUMMI FABRIK A/S) [DK/DK]; P.O. Box 299, DK-7100 Vejle (DK). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only) : ANDERSEN, Carsten [DK/DK]; Pedersholmsallé 61, DK-7100 Vejle (DK). PEDERSEN, Morten [DK/DK]; Bogholderalle 15 st. th., DK-2720 Vanløse (DK).		(74) Agent: CHAS. HUDE; H.C. Andersens Boulevard 33, DK-1553 Copenhagen V (DK). (81) Designated States: AT, AT (European patent), AU, BB, BE (European patent), BF (OAPI patent), BG, BJ (OAPI patent), BR, CA, CF (OAPI patent), CG (OAPI patent), CH, CH (European patent), CM (OAPI patent), DE*, DE (European patent)*, DK, DK (European patent), ES, ES (European patent), FI, FR (European patent), GA (OAPI patent), GB, GB (European patent), HU, IT (European patent), JP, KP, KR, LK, LU, LU (European patent), MC, MG, ML (OAPI patent), MR (OAPI patent), MW, NL, NL (European patent), NO, RO, SD, SE, SE (European patent), SN (OAPI patent), SU, TD (OAPI patent), TG (OAPI patent), US. Published <i>With international search report.</i>
(54) Title: CHEWING GUM COMPOSITION WITH ACCELERATED, CONTROLLED RELEASE OF ACTIVE AGENTS (57) Abstract A chewing gum composition with accelerated, controlled release of active agents comprising one or more active agents, a chewing gum base and optionally conventional auxiliary agents and additives. The chewing gum is prepared on the basis of a chewing gum base having a resin component containing at least 25 weight % of a particular resin. The accelerated, controlled release of the active agents is obtained by adding at least one solubilizer in a quantity of 0.1-30 weight % to the chewing gum composition.		

around 0.5 to 2.0%, is of great importance to the price and consequently to the competitiveness of the product.

In recent years extensive research has been carried out with respect to the use of chewing gum as a delivery system for medicines. This delivery system has proven especially suitable when a local effect in the oral cavity or the pharynx is desired or when an absorption of the medicine via the mucous membrane of the mouth is required in such cases when it is desirable to avoid the so-called "first pass" effect, that is the catabolism in the liver at the first passage, or when the medicine is sensitive to the environment in the gastro-intestinal tract.

Several methods have been provided for the preparation of a chewing gum composition capable of releasing specific components in a controlled manner. Thus, a number of processes are known for obtaining an improved release of specific aroma agents and highly potent sweeteners with the purpose of prolonging the perception of taste when chewing a chewing gum.

US patent No. 4,238,475 discloses a chewing gum comprising a water-insoluble therapeutic component which is coated with a water-soluble coating agent to prevent resorption of the therapeutic component back into the gum base. The release of the therapeutic component is, however, conditional on the coating remaining intact during the chewing. As a result, the therapeutic component does not come into direct contact with the oral cavity and cannot therefore be used for medicines intended to be locally effective in the oral cavity and the pharynx. Furthermore, the method of preparation is elaborate and further complicated by the fact that the coating must not be destroyed during the preparation.

EP patent application No. 227,603 discloses a chewable

Disclosure of Invention

The chewing gum composition according to the invention is
5 characterised in that the resin component of the chewing
gum base contains at least 25 weight% of a resin selected
among terpene resins, glycerolester of polymerised rosin,
pentaerythritol ester of wood or gum rosin, penta-
erythritol ester of partially hydrogenated wood or gum
10 rosin, glycerolester of partially hydrogenated wood or
gum rosin and high molecular weight polyvinyl acetate
resins with a molecular weight of at least 30,000 and
that at least one solubilizer in a quantity of 0.1-30
weight% has been added to the chewing gum composition.

15

Thus, according to the invention it has been found that
it is possible to obtain a substantial increase in the
released quantity of substances having poor water-solubi-
lity, compared to the release from conventional composi-
20 tions without the use of solubilizer.

It has generally been assumed that only small quantities
of surfactant can be added to chewing gum and from a theo-
retical point of view it would be assumed that the addi-
25 tion of larger quantities would usually result in extreme
softening and solubilization of the entire chewing gum
base portion. However, this has been found not to be the
case when as chewing gum base one is selected wherein
the resin portion consists of at least 25 weight% of the
30 above particularly suitable resins. In some cases such
chewing gum bases may per se contain a surfactant with a
slight solubilizing effect, however usually only in small
concentrations such as for instance 0-12 weight% of the
gum base and ususally only from 0 to 6 weight% thereof.
35 Such surfactants, usually in the form of emulsifiers,
affect the gum base by emulsifying water thereinto. It has
turned out that these emulsifiers may have a slight solu-

fatty acids and polyoxyethylene steraric acid ester, all known in the EEC for use as pharmaceutical-cosmetical emulsifiers.

5 Particularly suitable solubilizers are polyoxyethylene stearates, such as for instance polyoxyethylene(8)stearate and polyoxyethylene(40)stearate, the polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters sold under the trade name TWEEN, for instance TWEEN 20 (monolaurate), TWEEN 80 (monooleate),
10 TWEEN 40 (monopalmitate), TWEEN 60 (monostearate) or TWEEN 65 (tristearate), mono and diacetyl tartaric acid esters of mono and diglycerides of edible fatty acids, citric acid esters of mono and diglycerides of edible fatty acids, sodium stearyl sulfate, sodium laurylsulfate, polyoxy-
15 ethylated hydrogenated castor oil, blockcopolymers of ethylene oxide and propyleneoxide and polyoxyethylene fatty alcohol ether. The solubilizer may either be a single compound or a combination of several compounds. The expression "solubilizer" is used in the present text to
20 describe both possibilities, the solubilizer used must be suitable for use in food and/or medicines.

It has been found that there may be a connection between the solubility profile of the active agent and the HLB
25 value of the solubilizer used. However, it has not been possible to establish a correlation between the solubility parameters of the active agent and the HLB value of the solubilizer. In practice, it has been found that generally a good effect is obtained by using a solubilizer with a
30 HLB value in the range from 14 to 20, preferably 14-18. However, good effects have also been found with solubilizers with HLB values in the range from 6 to 10, preferably 7-8. The HLB values used in the present specification and claims are taken from the literature or based on
35 information by the supplier. As to the determination of HLB values and examples of HLB values for different solubilizers, reference can be made to the above mentioned

substances with a limited water-solubility, typically below 10 g/100 ml inclusive of substances which are totally water-insoluble. Examples are medicines, dietary supplements, oral compositions, anti-smoking agents, highly
5 potent sweeteners, pH adjusting agents, flavourings etc.

Examples of active agents in the form of dietary supplements are for instance salts and compounds having the nutritive effect of vitamin B₂ (riboflavin), B₁₂, folic
10 acid, niacine, biotine, poorly soluble glycerophosphates, amino acids, the vitamins A, D, E and K, minerals in the form of salts, complexes and compounds containing calcium, phosphorus, magnesium, iron, zinc, copper, iodine, manganese, chromium, selenium, molybdenum, potassium, sodium
15 or cobalt.

Furthermore, reference is made to lists of nutrients accepted by the authorities in different countries such as for instance US code of Federal Regulations, Title 21,
20 Section 182.5013-182.5997 and 182.8013-182.8997.

Examples of active agents in the form of compounds for the care or treatment of the oral cavity and the teeth, are for instance bound hydrogen peroxide and compounds
25 capable of releasing urea during chewing.

Examples of active agents in the form of antiseptics are for instance salts and compounds of guanidine and biguanidine (for instance chlorhexidine diacetate) and the following
30 types of substances with limited water-solubility: quaternary ammonium compounds (for instance ceramine, chloroxylenol, crystal violet, chloramine), aldehydes (for instance paraformaldehyde), compounds of dequaline, polynoxyline, phenols (for instance thymol, para chloro-
35 phenol, cresol) hexachlorophene, salicylic anilide compounds, triclosan, halogenes (iodine, iodophores, chloroamine, dichlorocyanuric acid salts), alcohols (3,4 dichlo-



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

DILIGENCIA DE AUTENTICACION
El suscrito Notario Noveno del Circulo de Cali, D.C. HACE CONSTAR
la copia fotostatica precedente con
de exocitamente con la fotocopia
ficada de que fue tomada y que fue
la vista. Dado en Cali, D.C.
No 30 JUL 2008
REPUBLICA DE COLOMBIA
Notario Noveno
Notario Miguel Flor Zamboni

NOTARIO NOVENO
Como Notario Noveno del Circulo de Cali, D.C.
hago constar que esta fotocopia es
con su fotocopia autentica que he tenido
a la vista
13 AGO 2007
WILLY VALENZUELA
NOTARIO VENTITRES
Bogota D.C. Colombia

4539
OCT 23

LUZ MERY CORREA
ELABORACION DE ESCRITURAS
Notaria 3a de Cali

COLOMBIA (001), ante mi, 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
por escritura pública número 2670 de la Notaría Segunda de Cali de fecha 12 de
junio de 1957, reformada en distintas oportunidades, según consta en el certificado
expedido por la Cámara de Comercio de Cali -----
SEGUNDO: Que en tal carácter, por este público instrumento, concede Poder Especial
pero amplio y suficiente a JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, vecino de
Bogotá, identificado con C.C. # 79.152.473 de Isaquén, abogado en ejercicio, portador
de la T.P 44655 del C.S.de la J., domiciliado en Bogotá, D.C., República de Colombia
con dirección carrera 7 No. 88.23 oficina 205, de la misma ciudad, como su representante
con poder especial, amplio y suficiente, para obtener la protección de nuestra propiedad
industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto lo autorizo, para que nos
represente ante cualesquiera entidad o persona, ejerzan o no jurisdicción, especialmente
ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, en todo lo
concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención, formulación de observaciones y
oposición a patentes de invención, modelos y dibujos industriales y el registro de
licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de oposición, cancelación, nulidad,
medidas cautelares, concesión de licencias y en general los procesos civiles, penales,
administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos u otros de
diferente naturaleza; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan; y c) para

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.

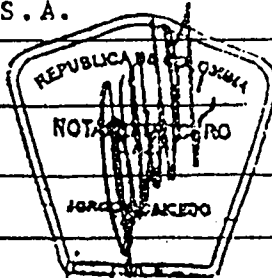
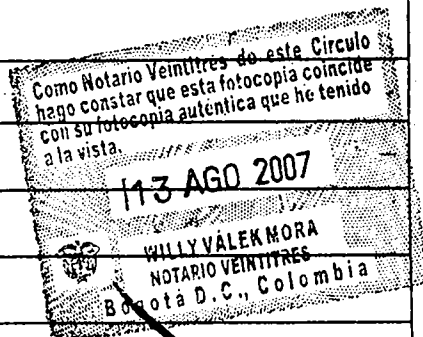
Leído el presente instrumento al otorgante, lo aprobó y en constancia firma conmigo el Notario de todo lo cual doy fe.

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.

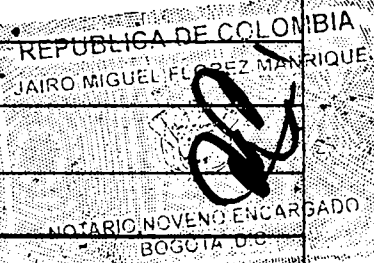


El Notario Tercero de Cali

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 coinci-
de exactamente con la fotocopia auten-
ticada de que fué tomada y que tuve a
la vista. Dado en Bogotá, D.C.
Nº 30 JUL 2008

REPUBLICA DE COLOMBIA
Notario Noveno - Bogotá, D.C.





2236932-PRI

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

55

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 NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S A .

CERTIFICA

QUE POR ESCRITURA NRO. 5664 DEL 22 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

JUEVES 17 JULIO 2008 10:36:01 AM

CERTIFICA

REFORMAS DOCUMENTO	FECHA.DOC	ORIGEN	FECHA.INS	NRO.INS	LIBRO
E.P. 4075	05/09/1957	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	27/09/1957	16922	
E.P. 5718	28/11/1957	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	30/12/1957	17242	
E.P. 5507	31/12/1957	NOTARIA PRIMERA DE CALI	13/03/1958	17529	
E.P. 3124	16/07/1958	NOTARIA PRIMERA DE CALI	17/10/1958	18365	
E.P. 3325	29/07/1958	NOTARIA PRIMERA DE CALI	17/10/1958	18366	
E.P. 5726	17/12/1958	NOTARIA PRIMERA DE CALI	12/05/1959	19258	
E.P. 2374	12/05/1959	NOTARIA PRIMERA DE CALI	03/06/1959	19368	
E.P. 2793	20/06/1961	NOTARIA PRIMERA DE CALI	07/07/1961	22616	
E.P. 2794	20/06/1961	NOTARIA PRIMERA DE CALI	07/07/1961	22617	
E.P. 6365	30/12/1961	NOTARIA PRIMERA DE CALI	23/01/1962	23489	
E.P. 1383	21/03/1962	NOTARIA PRIMERA DE CALI	28/03/1962	23850	
E.P. 3396	28/05/1963	NOTARIA PRIMERA DE CALI	11/06/1963	26016	
E.P. 8853	30/12/1963	NOTARIA PRIMERA DE CALI	23/01/1964	27107	
E.P. 5718	28/11/1957	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	10/02/1964	27181	
E.P. 2743	29/04/1964	NOTARIA PRIMERA DE CALI	06/05/1964	27681	
E.P. 2744	29/04/1964	NOTARIA PRIMERA DE CALI	06/05/1964	27682	
E.P. 7057	21/10/1964	NOTARIA PRIMERA DE CALI	22/10/1964	28591	
E.P. 1693	26/04/1965	NOTARIA PRIMERA DE CALI	28/04/1965	29569	
E.P. 1799	10/05/1966	NOTARIA PRIMERA DE CALI	11/05/1966	31623	
E.P. 2498	18/11/1966	NOTARIA CUARTA DE CALI	25/11/1966	32757	
E.P. 2792	27/12/1966	NOTARIA CUARTA DE CALI	05/01/1967	33009	
E.P. 2209	25/09/1967	NOTARIA CUARTA DE CALI	04/10/1967	34591	
E. 6933	20/12/1967	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	28/12/1967	35082	
E. 6363	14/11/1968	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	26/11/1968	37141	
E.P. 7711	31/12/1968	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	04/02/1969	37615	
E.P. 5597	30/09/1969	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	18/10/1969	39341	
E.P. 5211	27/08/1970	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	04/09/1970	41379	
E.P. 6576	07/10/1971	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	14/10/1971	44154	
E.P. 7286	08/11/1971	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	10/11/1971	44367	
E.P. 8042	03/12/1971	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	21/12/1971	44716	
E.P. 6209	05/10/1973	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	15/10/1973	5505	IX
E.P. 8741	31/12/1973	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	08/03/1974	7636	IX
E.P. 9270	31/12/1974	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	31/01/1975	11772	IX
E.P. 9504	31/12/1974	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	04/04/1975	12441	IX
E.P. 7566	05/12/1975	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	09/01/1976	15581	IX
E.P. 2671	09/05/1980	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	22/10/1980	41529	IX
E.P. 779	10/03/1982	NOTARIA DECIMA DE CALI	03/08/1982	54655	IX
E.P. 4324	10/11/1982	NOTARIA DECIMA DE CALI	30/06/1983	61172	IX
E.P. 1269	18/03/1986	NOTARIA DECIMA DE CALI	01/04/1986	83730	IX
E.P. 5089	24/09/1986	NOTARIA DECIMA DE CALI	29/09/1986	87933	IX
E.P. 7064	04/11/1987	NOTARIA DECIMA DE CALI	19/11/1987	2552	IX
E.P. 7065	04/11/1987	NOTARIA DECIMA DE CALI	19/11/1987	2553	IX
E.P. 5929	14/07/1989	NOTARIA DECIMA DE CALI	26/07/1989	20225	IX
E.P. 8569	29/09/1989	NOTARIA DECIMA DE CALI	02/10/1989	22250	IX
E.P. 10571	04/12/1992	NOTARIA DECIMA DE CALI	15/12/1992	60929	IX
E.P. 10249	18/12/1995	NOTARIA DECIMA DE CALI	20/12/1995	10214	IX
E.P. 2359	22/05/1997	NOTARIA TERCERA DE CALI	27/05/1997	3813	IX
E.P. 2624	30/06/2000	NOTARIA TERCERA DE CALI	07/07/2000	4740	IX
E.P. 3814	15/09/2000	NOTARIA TERCERA DE CALI	18/09/2000	6381	IX
E.P. 3588	30/07/2004	NOTARIA TERCERA DE CALI	04/08/2004	8542	IX
E.P. 2224	24/05/2006	NOTARIA TERCERA DE CALI	30/05/2006	6565	IX
E.P. 1675	08/05/2008	NOTARIA TERCERA DE CALI	16/05/2008	5362	IX

CERTIFICA

VIGENCIA: 01 DE ENERO DEL AÑO 2057

CERTIFICA

 36932-PRI

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


57

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 SUJECCION 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



58

2236932-PRI

Pag. 4 - 16

CAMARA
DE COMERCIO
DE CALI

JUEVES 17 JULIO 2008 10:36:01 AM

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 DESEMBOLOS EN CUANTÍA O SUPERIOR A CIENTO MIL DÓLARES AMERICANOS (\$US100.000.00). 4) AUTORIZAR LOS CONTRATOS DE MUTUO QUE PUEDAN CELEBRAR LA SOCIEDAD LEGAL COLOMBIANA O A US\$300.000.00. L) AUTORIZAR AL REPRESENTANTE LEGAL PARA QUE SOLICITE, LLEGADO EL CASO, QUE SE ADMITA A LA COMPAÑÍA A LA CELEBRACIÓN DE CONCORDATO PREVENTIVO CON SUS ACREEDORES. M) SERVIR DE ÓRGANO CONSULTIVO Y ASESOR DE LOS REPRESENTANTES DE LA COMPAÑÍA.

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

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

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

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



36932-PRI



EYES 17 JULIO 2008 10:36:01 AM

DE CALI

FUE(RON) NOMBRADO(S):

PRESIDENTE EJECUTIVO
FRANCISCO JOSE BARBERI OSPINA
C.C.14445880

VICEPRESIDENTE EJECUTIVO
JUAN MANUEL BARBERI OSPINA
C.C.14949561

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

VICEPRESIDENTE EJECUTIVO
EMILIO SARDI APARICIO
C.C.14434582

CERTIFICA

DOCUMENTO: ACTA No. 67 DEL 28 DE MARZO DE 2008
ORIGEN: ASAMBLEA DE ACCIONISTAS
DESCRIPCION: 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.14445880

SEGUNDO RENGLON
JUAN MANUEL BARBERI OSPINA
C.C.14949561

TERCER RENGLON
EMILIO SARDI APARICIO
C.C.14434582

CUARTO RENGLON
TONIO JAIRO RAMIREZ ECHAVE
C.C.16741040

QUINTO RENGLON
DIEGO HUMBERTO QUIJANO REISSNER
C.C.16615708

SEXTO RENGLON
ALONSO BOTERO PARDO
C.C.16830282

SUPLENTE

PRIMER RENGLON
VICTOR RICARDO RCSA GARCIA
C.C.6811102



59



2236932-PRI

Pag. 6 - 16

JUEVES 17 JULIO 2008 10:36:01 AM

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

FUE (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):

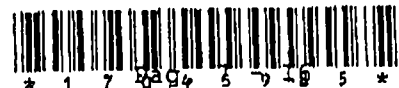
REVISOR FISCAL PRINCIPAL
LUIS FERNANDO QUICENO BENAVIDES
C.C.6106227

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

61

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 (ADANIA NRO. 14.960.183 DE CALI, PARA QUE EN NOMBRE Y REPRESENTACION DE LA SOCIEDAD, CUYA PERSONERIA OSTENTA: 1o.) PROMUEVA O DESISTA DE ACCIONES ANTE CORPORACIONES, ENTIDADES O FUNCIONARIOS DEL ORDEN JUDICIAL O GUBERNATIVO, YA SEA EN PROCESOS, ACTUACIONES O ACTOS SIMPLES, DILIGENCIAS O GESTIONES EN QUE TECNOQUIMICAS S.A. TENGA INTERES COMO ACTOR, DEMANDANDO O TERCERO INTERVINIENTE EN RELACION CON LOS ASUNTOS DE CARACTER LABORAL, POLICIVO, PENAL O DE FISCALIA, EN QUE LA EMPRESA SEA PARTE ACTIVA O PASIVA, CON CAPACIDAD PARA NOTIFICARSE Y CONTESTAR Y HACERSE PARTE DE ELLOS EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A. 2o.) SUSCRIBA Y DE POR TERMINADO LOS CONTRATOS DE TRABAJO DEL PERSONAL VINCULADO A LA EMPRESA. 3o.) CONSTITUYA APODERADOS EN DESARROLLO DE ESTA REPRESENTACION LABORAL, REVOQUE Y SUSTITUYA DICHOS PODERES CUANDO LO ESTIME PROCEDENTE. 4o.) TRANSIGA, CONCILIE, DESISTA Y COMPROMETA A LA EMPRESA EN TODOS LOS TRAMITES ADMINISTRATIVOS Y PROCESOS JUDICIALES, DE 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



62

2236932-PRI

Pag. 8 - 16

CAMARA
DE COMERCIO
DE CALI

JUEVES 17 JULIO 2008 10:36:01 AM

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 OR DE EDAD, VECINO DE BOGOTA, IDENTIFICADO CON CEDULA DE CIUDADANIA NUMERO 16.820.530 DE CALI, COMO SU REPRESENTANTE CON PODER ESPECIAL, AMPLIO Y SUFICIENTE, PARA REALIZAR TODOS LOS TRAMITES RELACIONADOS CON EL PROCEDIMIENTO DE OTORGAMIENTO DE LICENCIA DE VENTA DE LOS PRODUCTOS AGRICOLAS DE LA SOCIEDAD, CON FACULTAD PARA FIRMAR TODO TIPO DE DOCUMENTOS, SOLICITUDES, REQUERIMIENTOS, MEMORIALES RESPUESTAS, ACLARACIONES BIEN SEA ANTE EL INSTITUTO COLOMBIANO AGROPECUARIO ICA, MINISTERIO DEL MEDIO AMBIENTE, MINISTERIO DE PROTECCION SOCIAL O ANTE LAS AUTORIDADES GUBERNAMENTALES COMPETENTES EN LO RELACIONADO CON LOS TRAMITES QUE PERMITAN LA COMERCIALIZACION DE ESE TIPO DE PRODUCTOS. LA FACULTAD TAMBIEN COMPRENDERA LA DE NOTIFICARSE, RESPONDER E INTERPONER RECURSOS DE TODO TIPO DE ACTO ADMINISTRATIVO. EL APODERADO SUSCRIBIRA TODOS LOS DOCUMENTOS Y REALIZAR TODOS LOS ACTOS QUE OBLIGUEN A LA SOCIEDAD ANTE LAS AUTORIDADES MENCIONADAS, PUDIENDO IGUALMENTE NOTIFICARSE DE TODAS LAS ACTUACIONES, ACTOS ADMINISTRATIVOS, DILIGENCIAS O GESTIONES RELACIONADAS O QUE SE DERIVEN DE DICHA ACTIVIDAD Y EN GENERAL, PARA QUE ASUMA LA PERSONERIA A NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A., SIEMPRE QUE LO ESTIME CONVENIENTE, DE MANERA QUE EN NINGUN CASO QUEDE SIN LA DEBIDA REPRESENTACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y CUMPLIMIENTO DE OBLIGACIONES EN LOS

2236932-PRI

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

68

ASUNTOS CONCERNIENTES PARA LAS MATERIAS DE QUE TRATA ESTE PODER. EL APODERADO SE CEÑIRA RIGUROSAMENTE A LOS TERMINOS EXPRESADOS EN ESTE MANDATO QUE SE OTORGA POR TERMINO INDEFINIDO Y CUALQUIER MODIFICACION O REVOCATORIA SE HARA EXPRESAMENTE POR ESCRITURA PUBLICA.

CERTIFICA

QUE POR ESCRITURA NRO. 4265 DEL 16 DE SEPTIEMBRE DE 2005 NOTARIA TERCERA DE CALI, INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 04 DE OCTUBRE DE 2005 BAJO EL NRO. 168 DEL LIBRO V EL SEÑOR JUAN BAUTISTA DE LOS RIOS GUTIERREZ MAYOR DE EDAD, DOMICILIADO EN CALI, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NUMERO 17108621 DE BOGOTA, QUIEN ACTUA EN SU CALIDAD DE REPRESENTANTE LEGAL DE TECNOQUIMICAS S.A. SOCIEDAD COMERCIAL ORGANIZADA Y EXISTENTE CONFORME A LAS LEYES COLOMBIANAS, CON DOMICILIO Y SEDE PRINCIPAL EN CALI. EN DICHA CONDICION CONFIERE PODER AMPLIO Y SUFICIENTE A LAS SIGUIENTES PERSONAS: CLAUDETTE VERNOT HERNANDEZ ABOGADA TITULADA Y EN EJERCICIO, IDENTIFICADA CON LA CEDULA DE CIUDADANIA No. 51722517 DE BOGOTA, PORTADORA DE LA TARJETA PROFESIONAL DE ABOGADO No. 57111 DEL C.S. DE LA J., ANDRES FELIPE ZAPATA OCAMPO, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA No. 79598546 DE BOGOTA, PORTADOR DE LA TARJETA PROFESIONAL DE ABOGADO No. 107240 DEL C.S. DE LA J. Y JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA No. 79875670 DE BOGOTA, PORTADOR DE LA TARJETA PROFESIONAL DE ABOGADO No. 124953 DE C.S. DE LA J., TODOS CON DOMICILIO EN LA CIUDAD DE BOGOTA, D.C., PARA QUE EN NOMBRE DE MI REPRESENTADA ACTUEN EN TODOS LOS ASUNTOS DE PROPIEDAD INTELECTUAL Y LOS DERIVADOS DE ELLA, CON FACULTAD PARA RECIBIR NOTIFICACIONES, NOMBRAR APODERADOS JUDICIALES O EXTRAJUDICIALES EN ESTOS ASUNTOS.

EL PRESENTE PODER SE CONFIERE PARA QUE LOS APODERADOS ACTUEN ANTE CUALQUIER PERSONA O AUTORIDAD ADMINISTRATIVA DEL ORDEN NACIONAL, DEPARTAMENTAL, DISTRITAL Y LOCAL; ANTE LAS AUTORIDADES CONTENCIOSO ADMINISTRATIVAS Y JUDICIALES, PARA OBTENER LA PROTECCION DE NUESTRA PROPIEDAD INTELECTUAL Y CONTRA LAS PRACTICAS RESTRICATIVAS 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 CTOS 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

JUEVES 17 JULIO 2008 10:36:01 AM

Pag. 10 - 16

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.

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

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



3236932-PRI

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

65

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

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

C. ANTE EL FONDO NACIONAL DE ESTUPEFACIENTES Y DIRECCIÓN NACIONAL DE ESTUPEFACIENTES FORMULAR SOLICITUDES, SUSCRIBIR TODOS LOS DOCUMENTOS QUE SE REQUIERAN PRESENTAR, RENDIR DECLARACIONES, NOTIFICARSE DIRECTAMENTE O POR MEDIO DE APODERADO, EN TODOS LOS TRÁMITES QUE LA SOCIEDAD TECNOQUÍMICAS S.A. REQUIERA ADELANTE 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 ACTIVIDADES DE TECNOQUÍMICAS S.A. LOCALIZADAS EN JAMUNDÍ, YUMBO Y VILLA RICA (DEPARTAMENTO DEL CAUCA EN EL CONJUNTO INDUSTRIAL PARQUESUR) HASTA POR LA SUMA EQUIVALENTE A TRESCIENTOS (300) SALARIOS MÍNIMOS LEGALES MENSUALES.

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

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

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

2236932-PRI

JUEVES 17 JULIO 2008 10:36:01 AM

Pag. 12 - 16



66

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

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

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

B. EN RELACIÓN CON SECTOR FINANCIERO:

I. SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE CRÉDITO Y LEASING CON LOS BANCOS, ENTIDADES FINANCIERAS, CC. FINANCIAMIENTO COMERCIAL, DE ACUERDO CON LOS CUPCS 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 - BANCOLEX.

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 TÍTULOS Y FIRMAR TODOS LOS DOCUMENTOS RELACIONADOS CON ESTE TRÁMITE.

D. EN RELACIÓN CON LA COMPAÑÍAS ASEGURADORAS:

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

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

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

E. FORMULAR PETICIONES RELACIONADAS CON LAS FACULTADES OTORGADAS.

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

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



36932-PRI

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

67

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

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

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

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

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

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

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

CERTIFICA

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 CÁMARA 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 DISTRIBUCIÓN 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

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.



2236932-PRI

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



* 1 7 4 - 35 - 2 1 8 1 *

69

CERTIFICĂ

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
RENCVO : 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



CAMARA
DE COMERCIO
DE CALI

90

EL SECRETARIO

DIEGO FERNANDO OCAMPO GARCIA



CAMARA
DE COMERCIO
DE CALI

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 80017608

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-087492- -00004-0000

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 60,883
FECHA : JULIO 30 DE 2008

Fecha: 2008-07-30 15:40:55 Dep: 2020 NUECREACION
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act: 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 73

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
REYES Y REYES ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	4643870	29/07/2008	1,330,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-04	PRESENTACION DE OBSERVACIONES	
2		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	266,000.00
		TOTAL :	\$ 266,000.00

SON: DOSCIENTOS SESENTA Y SEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

92

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 8001760

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 104,798
FECHA : DICIEMBRE 26 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-087492- -00004-0000

Fecha: 2008-07-30 15:40:55 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 73

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
REYES Y REYES ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	68217388	26/12/2007	656,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-08	PRORROGA DE TERMINOS	72,000.00
		31 PRORROGA DE TERMINOS	72,000.00
		TOTAL :	\$ 72,000.00

SON: SETENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

173

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 08 - 6,800
FECHA : ENERO 25 DE 2008 --

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-087492- -00004-0000

Fecha: 2008-07-30 15:40:55 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 73

***** CONSIGNACION *****

OSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
REYES Y REYES ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2661621	24/01/2008	3,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	3,000.00
		TOTAL :	\$ 3,000.00

SON: TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

2020
Bogotá, D.C.,

Doctora:
Dilia María Rodríguez D'Aleman
Apoderada

Oficio N°: **Nº 1 4 5 0 6**

ASUNTO:	Radicación PCT N° 07-87492 Trámite 011 Evento 379 Actuación 440 Folios 082
----------------	--

Con fundamento en lo previsto por el artículo 43 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que la oposición presentada por el doctor José Luis Reyes Villamizar, en su calidad de apoderado de Tecnoquímicas S.A., reúne los requisitos formales exigidos por la ley al momento de su presentación.

En cumplimiento de lo dispuesto en la citada norma, se le concede el término de sesenta (60) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, para que haga valer sus argumentaciones y presente pruebas.

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



ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior oficio fue notificado por fijación en lista de fecha, 14 NOV. 2008.

202021