



No. 08-035079-00004-0000

Fecha: 2008-11-26 16:46:59 Dep. 2020 NUESTRACIONE
Tr. 11 PATENTECIYI Lve: 378 FASENACIONAL
Act. 400 OPOSIOBSERVILR Folios: 47

**FORMULARIO UNICO DE OPOSICION
2000-12**

1	OPOSICION A:
☒ Patente de Invención	☐ Marca Colectiva
☐ Patente de Modelo de Utilidad	☐ Marca de Certificación
☐ Diseño Industrial	☐ Lema Comercial
☐ Esquema de Trazado para Circuitos Integrados	
☐ Marcas de Productos o Servicios	

2	SOLICITUD PUBLICADA
Número del expediente: 08-035.079 Solicitante: WORLD-TRADE-IMPORT-EXPORT WTIE, AG. Apoderado: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMÁN. Título de la nueva creación o denominación del signo: COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN SUSTANCIAS ANTIDIABÉTICAS COMBINADAS PARA SU USO EN DIABETES MELLITUS. Gaceta: 595 de 29 de Agosto 2008 Número de Publicación 699.	

3	OPOSICION PRESENTADA POR:		
OPOSITOR	<table><tr><td>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</td><td>IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☒ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 890.300.466-5</td></tr></table>	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
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)	<table><tr><td>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.</td><td>IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 79'152.473 de Usaquén TP 44655</td></tr></table>	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
Nombre: José Luis Reyes Villamizar Dirección: Cra. 17 No. 88-23, Of. 205 Teléfono: (1) 621.26.31 E-mail: info@reyes-abogados.com Fax: (1) 621.25.42 Domicilio: Bogotá, D.C.	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 79'152.473 de Usaquén TP 44655		

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

5

Comprobante de pago No. 08-89.974

(Oposición) Fecha Noviembre 18 de 200
(Prórroga) Fecha _____

6

Anexos:

☒

Comprobante de pago de la tasa

☒

Poderes, si fuere el caso

☐

Pruebas de los fundamentos de la oposición

☐

Documentos que acrediten el legítimo interés, si fuere el caso

☒

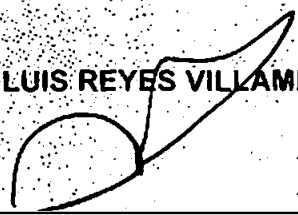
Certificado de existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas

☒

Copia de la oposición para el traslado al solicitante.

7

NOMBRE: JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

FIRMA: 

SEÑOR

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

REF: Expediente 08-035-079

TÍTULO SOLICITADO: COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE
COMPRENDEN SUSTANCIAS ANTIDIABÉTICAS
COMBINADAS PARA SU USO EN DIABETES
MELLITUS.

PUBLICACIÓN: Gaceta 595 de 29 de Agosto de 2008, N° de
publicación 699.

PRIORIDAD: MX PA/a/2005/010977 de 12/10/2005

SOLICITANTE: WORLD-TRADE IMPORT-EXPORT WTIE, A.G.

APODERADO: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ

TRÁMITE: PRESENTACIÓN DE OPOSICIÓN

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

I. PETICIÓN

Negar el beneficio patentario a la solicitud contenida en el expediente **07-042-333**,
por no cumplir con los requisitos de patentabilidad a que se refieren los artículos
14, 16 y 18 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, con base en
los fundamentos de hecho y de derecho que me permito exponer a continuación.

II. LEGÍTIMO INTERÉS

Asiste a **TECNOQUÍMICAS S.A.**, legítimo interés para presentar esta oposición, pues la eventual concesión de la solicitud restringiría injustificadamente el empleo de ciertas sustancias, 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

3.1. La solicitud colombiana en trámite 08-035-079 que se refiere en su reivindicación 1 a composiciones farmacéuticas que comprenden sustancias antidiabéticas combinadas para su uso en diabetes mellitus, caracterizadas porque dicha combinación o asociación consisten en dos o tres sustancias antidiabéticas seleccionadas del conjunto formado por: sulfonilureas, meglitinidas, biguanidas ó inhibidores de alfa-glucosidasa con tiazolidinodionas para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en nuevas formulaciones, es bastante general e indeterminada toda vez que son muy amplias las posibilidades que podrían ser protegidas mediante patente no solo para excipientes o vehículos de la formulación sino para la sustancias activas antidiabéticas ya que abarca toda clase de principios activos pertenecientes a este tipo de categorías farmacológicas.

Sin perjuicio de la existencia de reivindicaciones dependientes¹, resulta claro que la primera reivindicación pretende obtener exclusiva sobre una composición farmacéutica que combina sustancias antidiabéticas para uso en Diabetes Mellitus, por tanto no hacen falta mayores disquisiciones para concluir que la reivindicación en cuestión, en caso de ser concedida cubriría, sin determinarlos,

¹ Se recuerda que no sólo a la luz del artículo 30 de la Decisión 486 de 2000, sino al tenor del Manual de Examen de la Oficina Europea de Patentes, Parte C, capítulo III, apartado 4-4.1, Art. 84, página 28, (Guidelines for Examination in the European Patent Office - Published by EPO, 1999), el requisito de claridad debe cumplirse tanto en las reivindicaciones individualmente consideradas, como en éstas como un todo. (Según traducción libre del opositor). No resulta de recibo en este caso excusar la indeterminación y falta de claridad de la primera y más importante reivindicación con base en sus dependencias.

TODOS LOS COMPUESTOS QUE PERTENEZCAN A LAS CATEGORÍAS DE SULFONILÚREAS, MEGLITINIDAS, BIGUANIDAS, O INHIBIDORES DE ALFA-GLUCOSIDASA CON TIAZOLIDINAS CON LAS CARACTERÍSTICAS ANTES MENCIONADAS. Además de ser indeterminada, la reivindicación primera carece de claridad en tanto pretende amparar un número indefinido de compuestos, sin mencionar siquiera sus nombres específicos o incluir sus fórmulas químicas.

3.2. De otro lado, es importante resaltar que las composiciones reveladas a lo largo del capítulo reivindicatorio de la solicitud colombiana en trámite carecen de novedad y nivel inventivo si se tiene en cuenta la materia revelada en algunos documentos pertenecientes al estado de la técnica, veamos:

3.2.1. La publicación internacional WO 00/27401 del 18 de mayo de 2000 y titulada "COMBINATIONS FOR DIABETES WHICH CONTAIN A SULFONYLUREA, A GLITAZONE AND A BIGUANIDE" revela como su nombre lo indica, combinaciones de una sulfonilurea, una glitazona y una biguanida para el tratamiento de la diabetes mellitus y para mejorar el control de la glicemia.

According to this invention, a glitazone is used in combination with a biguanide, or in combination with both a sulfonylurea and a biguanide, to treat diabetes and to improve glycemic control in patients in need of treatment. The compounds can be employed individually, or can be combined in a single formulation, for example as a tablet, capsule, syrup, solution, as well as controlled release formulations. In a preferred embodiment, the sulfonylurea, biguanide, and glitazone are formulated individually and administered in the same manner that each is normally used clinically.

(...)

Typical combinations to be employed according to this invention thus include troglitazone plus metformin, and troglitazone plus metformin plus a sulfonylurea such as glyburide. Another typical and preferred combination is rosiglitazone plus metformin, and rosiglitazone plus metformin plus a sulfonylurea such as glyburide. Still another preferred combination is pioglitazone plus metformin, and pioglitazone plus metformin plus a sulfonylurea such as glyburide. These combinations produce better than expected control of NIDDM.

(...)

Según lo anterior, vemos que en la anterioridad se contemplan algunas de las posibilidades de combinación que pueden llegar a hacerse con los compuestos que se señalan en la reivindicación 2 de la solicitud colombiana en trámite ya que en dicha reivindicación se hace mención de sulfonilureas como gliburida,

biguanidas como metformina y tiazolidinadionas como troglitazona, pioglitazona y rosiglitazona.

Más adelante describe:

The compositions may contain common excipients and carriers such as starch, sucrose, talc, gelatin, methylcellulose, and magnesium stearate. The compositions will normally be made for oral administration, for instance as tablets or capsules, but also may be in the form of aqueous suspensions or solutions, suppositories, slow release forms, for example employing an osmotic pump, skin patch, or the like.

Aquí podemos ver que, los excipientes o auxiliares de formulación mencionados en la anterioridad como en la solicitud en trámite no son más que sustancias ampliamente conocidas y empleadas en tecnología farmacéutica para la elaboración de las distintas clases de formas farmacéuticas en este caso, formas sólidas; en consecuencia, la inclusión de esos excipientes a este tipo de formulaciones no representa de ninguna manera, avance sorprendente o puede llegar a demostrar nivel inventivo, puesto que si dicho tipo de formulaciones se encuentran ampliamente reconocidas en el estado del arte, resultaría en una simple aplicación de los respectivos ensayos de preformulación y formulación que permitan llegar a obtener una formulación que permita el transporte de los agentes antidiabéticos que permita la adecuada liberación de los mismos y en un tiempo adecuado para que ejerza su acción farmacológica.

3.2.2. La publicación internacional WO 00/28989 del 25 de mayo de 2000, titulada "PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR MODIFIED RELEASE OF AN INSULIN SENSITISER AND ANOTHER ANTIDIABETIC AGENT", se refiere como su título lo dice, a una composición farmacéutica que comprende un sensibilizador de insulina y otro agente antidiabético y un vehículo farmacéutico adecuado, útil en el tratamiento de la diabetes mellitus.

Accordingly, the invention provides a pharmaceutical composition, suitable for the treatment of diabetes mellitus, especially Type 2 diabetes and conditions associated with diabetes mellitus in a mammal, such as a human, which composition comprises: an insulin sensitiser, such as Compound (I), and another antidiabetic agent, such as an alpha-glucosidase inhibitor, a biguanide or an insulin secretagogue, and a pharmaceutically acceptable carrier therefor, wherein the composition is arranged to provide a modified release of at least one of the insulin sensitiser and the other antidiabetic agent. (...)

A suitable alpha glucosidase inhibitor is acarbose.

Other suitable alpha glucosidase inhibitors are emiglitate and miglitol. A further suitable alpha glucosidase inhibitor is voglibose.

Suitable biguanides include metformin, buformin or phenformin, especially metformin.

Suitable insulin secretagogues include sulphonylureas.

Suitable sulphonylureas include glibenclamide, glipizide, gliclazide, glimepiride, tolazamide and tolbutamide. Further sulphonylureas include acetohexamide, carbutamide, chlorpropamide, glibornuride, gliquidone, glisentide, glisolamide, glisoxepide, glycopyramide and glycyllamide. Also included is the sulphonylurea glipentide.

Further suitable insulin secretagogues include repaglinide. An additional insulin secretagogue is nateglinide.

A preferred thiazolidinedione insulin sensitiser is Compound (I).

Other suitable thiazolidinedione insulin sensitisers include (+)-5-[[4-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-yl)methoxy]phenyl)methyl]thiazolidinedione (or troglitazone), 5-[4-[(1-methylcyclohexyl)methoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione (or ciglitazone), 5-[4-[2-(5-ethylpyridin-2-yl)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione (or pioglitazone) or 5-[(2-benzyl-2,3-dihydrobenzopyran)-5-ylmethyl]thiazolidine-2,4-dione (or englitazone).

(...)

Como vemos, en la anterioridad citada se evidencia que entre los compuestos que hacen parte de la composición allí revelada se encuentran algunas de las posibilidades de combinación que pueden llegar a hacerse con los compuestos que se señalan en la reivindicación 2 de la solicitud colombiana en trámite ya que en dicha reivindicación se hace mención de sulfonilureas como glipizida, nateglinida —entre otras—, biguanidas como metformina y tiazolidinadionas como troglitazona y pioglitazona, alfa-glucosidasas como acarbosa y miglitol.

Más adelante encontramos:

Preferably, the compositions are in unit dosage form. Unit dosage presentation forms for oral administration may be in tablet or capsule form and may as necessary contain conventional excipients such as binding agents, fillers, lubricants, glidants, disintegrants and wetting agents.

Examples of binding agents include acacia, alginic acid, carboxymethylcellulose calcium, carboxymethylcellulose sodium, dextrates, dextrin, dextrose, ethylcellulose, gelatin, liquid glucose, guar gum, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methylcellulose, magnesium aluminium silicate, maltodextrin, methyl cellulose, polymethacrylates, polyvinylpyrrolidone, pregelatinised starch, sodium alginate, sorbitol, starch, syrup, tragacanth.

Examples of fillers include calcium carbonate, calcium phosphate, calcium sulphate, carboxymethylcellulose calcium, carboxymethylcellulose sodium, compressible sugar, confectioner's sugar, dextrates, dextrin, dextrose, dibasic calcium phosphate dihydrate, dibasic calcium phosphate, fructose, glyceryl palmitostearate, glycine, hydrogenated vegetable oil-type 1, kaolin, lactose, maize starch, magnesium carbonate, magnesium oxide, maltodextrin, mannitol, microcrystalline cellulose, polymethacrylates, potassium chloride, powdered cellulose, pregelatinised starch, sodium chloride, sorbitol, starch, sucrose, sugar spheres, talc, tribasic calcium phosphate, xylitol.

Examples of lubricants include calcium stearate, glyceryl monostearate, glyceryl palmitostearate, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, sodium benzoate, sodium chloride, sodium lauryl sulphate, stearic acid, sodium stearyl fumarate, talc, zinc stearate.

Examples of glidants include colloidal silicon dioxide, powdered cellulose, magnesium trisilicate, silicon dioxide, talc.

Examples of disintegrants include alginic acid, carboxymethylcellulose calcium, carboxymethylcellulose sodium, colloidal silicon dioxide, croscarmellose sodium, crospovidone, guar gum, magnesium aluminium silicate, microcrystalline cellulose, methyl cellulose, polyvinylpyrrolidone, polacrillin potassium, pregelatinised starch, sodium alginate, sodium lauryl sulphate, sodium starch glycolate.

An example of a pharmaceutically acceptable wetting agent is sodium lauryl sulphate.

As required the solid oral compositions may be prepared by conventional methods of blending, filling or tableting. Repeated blending operations may be used to distribute the active agent throughout those compositions employing large quantities of fillers. Such operations are of course conventional in the art. The tablets may be coated according to methods well known in normal pharmaceutical practice. (...)

8. A composition according to any one of claims 5 to 7, wherein the tablet is coated with a gastric resistant polymer.

9. A composition according to claim 8, wherein the gastric resistant polymer is selected from the list consisting of Eudragit L100-55, methacrylates, cellulose acetate phthalate, polyvinyl acetate phthalate, hydroxypropyl methylcellulose phthalate, in particular, Aquateric, Sureteric and HPMCP-HP-55S.

Aquí nuevamente podemos ver que, los excipientes o auxiliares de formulación mencionados en la anterioridad como en la solicitud en trámite no son más que sustancias ampliamente conocidas y empleadas en tecnología farmacéutica para la elaboración de las distintas clases de formas farmacéuticas en este caso,

formas sólidas; en consecuencia, la inclusión de esos excipientes a este tipo de formulaciones no representa de ninguna manera, avance sorprendente o puede llegar a demostrar nivel inventivo, puesto que si dicho tipo de formulaciones se encuentran ampliamente reconocidas en el estado del arte, resultaría en una simple aplicación de los respectivos ensayos de preformulación y formulación que permitan llegar a obtener una formulación que permita el transporte de los agentes antidiabéticos que permita la adecuada liberación de los mismos y en un tiempo adecuado para que ejerza su acción farmacológica.

3.2.3. Para terminar, es importante destacar que el artículo "THE EFFECT OF A THIAZOLIDINEDIONE DRUG, TROGLITAZONE, ON GLYCEMIA IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS POORLY CONTROLLED WITH SULFONYLUREA AND METFORMIN²" además de revelar una terapia triple para el tratamiento de la Diabetes mellitus dado el uso de Troglitazona, Metformina y una sulfonilurea, demuestra una temprana y sostenida reducción de los niveles elevados de glucosa y de los niveles de hemoglobina A1c, es decir, mejora el control de la glicemia en pacientes con inadecuado control de la misma a pesar del tratamiento con dosis máximas toleradas de sulfonilurea y metformina.

Lo anterior demuestra que, tanto la combinación planteada por el solicitante en la solicitud en trámite, como su uso en el tratamiento de la Diabetes Mellitus y su efecto sinérgico, fue anticipado al menos desde el año 2001 ya que a través del estudio multicéntrico, aleatorio, doble ciego, controlado por placebo del artículo citado, ya se evidenciaba el efecto sinérgico producido por la combinación de Troglitazona, Metformina y una sulfonilurea y que resulta bien tolerada por el paciente.

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.

² Jean-Francois Yale, MD; Thomas R. Valiquett, MS; Mahmoud N. Ghazzi. Ann Intern Med. 2001; 134:737-745.

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. 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 00/27401 titulada "COMBINATIONS FOR DIABETES WHICH CONTAIN A SULFONYLUREA, A GLITAZONE AND A BIGUANIDE", páginas 6, 7, 8 y capítulo reivindicatorio.
- La publicación internacional WO 00/28989 titulada "PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR MODIFIED RELEASE OF AN INSULIN SENSITISER AND ANOTHER ANTIDIABETIC AGENT", páginas 2, 3, 8, 9, y capítulo reivindicatorio.
- La publicación científica "THE EFFECT OF A THIAZOLIDINEDIONE DRUG, TROGLITAZONE, ON GLYCEMIA IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS POORLY CONTROLLED WITH SULFONYLUREA AND METFORMIN". Jean-Francois Yale, MD; Thomas R. Valiquett, MS; Mahmoud N. Ghazzi. Ann Intern Med. 2001; 134:737-745.

VI. ANEXOS

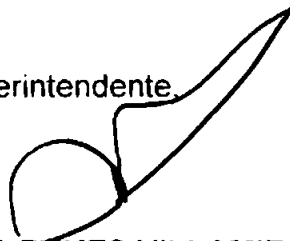
Para efectos del trámite correspondiente, me permito anexar al presente escrito los siguientes anexos

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. Copia para correr traslado al solicitante.
5. El mencionado en el acápite de pruebas.

VIII. NOTIFICACIONES

El suscrito recibirá notificaciones en la secretaría de su Despacho o en mi oficina localizada en la Carrera 17 No. 88-23, Oficina 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



12

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁷ : A61K 31/64	A1	(11) International Publication Number: WO 00/27401 (43) International Publication Date: 18 May 2000 (18.05.00)
(21) International Application Number: PCT/US99/18140 (22) International Filing Date: 11 August 1999 (11.08.99) (30) Priority Data: 09/189,132 9 November 1998 (09.11.98) US (71) Applicant (for all designated States except US): WARNER-LAMBERT COMPANY [US/US]; 201 Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950 (US). (72) Inventor; and (75) Inventor/Applicant (for US only): WHITCOMB, Randall, W. [US/US]; 1527 High Hollow Drive, Ann Arbor, MI 48103 (US). (74) Agents: RYAN, M., Andrea; Warner-Lambert Company, 201 Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950 (US) et al.		(81) Designated States: AE, AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, 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 With international search report.
(54) Title: COMBINATIONS FOR DIABETES WHICH CONTAIN A SULFONYLUREA, A GLITAZONE AND A BIGUANIDE		
(57) Abstract Combinations of a glitazone antidiabetic agent and a biguanide antidiabetic agent, and optionally a sulfonylurea antidiabetic agent, are useful for treating diabetes mellitus and improving glycemic control.		

Figure 6 - Dose response of troglitazone, pioglitazone, and rosiglitazone in decreasing plasma glucose (%) in GK rats.

Figure 7 - Dose response of troglitazone, pioglitazone, and rosiglitazone in decreasing plasma glucose (%) in db/db mice.

Figure 8 – Change in fasting plasma glucose (FPG) ($\pm$ SEM) during metformin and troglitazone monotherapy and during metformin and troglitazone combination therapy.

Figure 9 – Changes in FPG and post-prandial glucose (PPG ($\pm$ SEM) at 3 months of monotherapy of metformin and of troglitazone.

Figure 10 – (A) Mean percent change in endogenous glucose production (EGP) after 3 months of monotherapy of metformin and of troglitazone. (B) Mean percent change in glucose disposal rates (GDR) under hyperinsulinemic clamp conditions after 3 months of monotherapy of metformin and of troglitazone.

Figure 11 – Changes in FPG and PPG after 3 months monotherapy of metformin and of troglitazone, and after an additional 3 months of combination therapy (metformin and troglitazone).

Figure 12 – Change in hemoglobin A1c (HbA_{1c}) ($\pm$ SEM) during 3 months of monotherapy of metformin and troglitazone and after an additional 3 months of combination therapy (metformin and troglitazone).

20 DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

According to this invention, a glitazone is used in combination with a biguanide, or in combination with both a sulfonylurea and a biguanide, to treat diabetes and to improve glycemic control in patients in need of treatment. The compounds can be employed individually, or can be combined in a single formulation, for example as a tablet, capsule, syrup, solution, as well as controlled release formulations. In a preferred embodiment, the sulfonylurea, biguanide, and glitazone are formulated individually and administered in the same manner that each is normally used clinically.

30 The dosage of each agent will vary depending upon the severity of the disease, the frequency of administration, the particular agents and combinations

-7-

utilized, and other factors routinely considered by an attending medical practitioner. The sulfonylurea normally will be administered at a daily dose of from about 0.25 mg to about 500 mg, typically about 3 mg to about 250 mg. A typical dosage for glyburide, for example, will be about 10 to about 20 mg per day. The glitazones will normally be administered at doses from about 5 mg to about 2500 mg per day, and more typically from about 50 mg to about 1500 mg per day. A preferred glitazone is troglitazone, and it will be employed at doses from about 100 mg to about 1000 mg per day. A further preferred glitazone is rosiglitazone (BRL 49653), and it will be employed at doses of about 5 mg to about 10 mg per day. Another preferred glitazone is pioglitazone, and it will be employed at doses of about 50 mg to about 200 mg per day. Metformin hydrochloride will be administered at doses of about 300 mg to about 2000 mg per day. It is available commercially in tablets which contain 500 mg and 850 mg of active agent. These can be given up to two times a day or more.

Typical combinations to be employed according to this invention thus include troglitazone plus metformin, and troglitazone plus metformin plus a sulfonylurea such as glyburide. Another typical and preferred combination is rosiglitazone plus metformin, and rosiglitazone plus metformin plus a sulfonylurea such as glyburide. Still another preferred combination is pioglitazone plus metformin, and pioglitazone plus metformin plus a sulfonylurea such as glyburide. These combinations produce better than expected control of NIDDM.

The invention provides compositions of antidiabetic agents, for example, metformin and a glitazone, as well as metformin, a sulfonylurea and a glitazone, and a method of treating diabetes and controlling glycemic conditions comprising administering to a patient in need of treatment an effective amount of metformin and a glitazone, or metformin, a sulfonylurea and an effective amount of a glitazone. When the sulfonylurea and glitazone are formulated together, the compositions will contain about one to about 1000 parts by weight of sulfonylurea, and about 1000 to about one part by weight glitazone. For example, a typical composition of glyburide and troglitazone will contain about 12 mg of glyburide and about 500 mg of troglitazone. Such combination will be administered to an adult patient about once each day to achieve a desired glycemic control. Metformin can be combined directly with a glitazone such as troglitazone.

-8-

Typical doses will be about 500 mg of metformin and about 300 to 600 mg of troglitazone. A typical three-way composition includes 12 mg of glyburide, 400 mg of troglitazone, and 500 mg of metformin.

The compositions may contain common excipients and carriers such as starch, sucrose, talc, gelatin, methylcellulose, and magnesium stearate. The compositions will normally be made for oral administration, for instance as tablets or capsules, but also may be in the form of aqueous suspensions or solutions, suppositories, slow release forms, for example employing an osmotic pump, skin patch, or the like.

The method of treating diabetes employing a combination provided by this invention has been established in a long-term controlled clinical evaluation. A typical study determined the efficacy and safety of troglitazone alone and in combination with the sulfonylurea glyburide for the treatment of non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM). This study targeted the segment of the NIDDM population in which the disease state has progressed to a point where maximum doses of sulfonylureas no longer produce adequate glycemic control. These patients are at a stage where the maximally stimulated pancreatic insulin secretion does not keep up with the increasing demand. Since the unstimulated (absence of sulfonylurea) insulin secretory capacity of the beta cells is very low in this population, reversing insulin resistance alone would be of partial benefit. Therefore, maintaining a level of stimulated insulin secretion with a sulfonylurea while adding troglitazone to improve insulin sensitivity could provide a level of glycemic control unattainable by either medication alone.

A primary objective of the study was to assess the efficacy of troglitazone alone or in combination with micronized glyburide in patients with NIDDM by comparing changes in markers of glycemic and lipid homeostasis over 1 year of treatment. Long-term safety was also an objective of this study, assessed by adverse events and clinical laboratory data.

The effect of treatment on the pattern of post-prandial glucose tolerance (standard 2-hour meal tolerance test) was determined in a subset of patients. In addition, heart mass and function (echocardiographic procedure) were monitored in a subset of patients.



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁷ : A61K 31/353, 31/4439, 9/32, 9/52, 45/06, A61P 3/10		A1	(11) International Publication Number: WO 00/28989
(21) International Application Number: PCT/EP99/08704		(43) International Publication Date: 25 May 2000 (25.05.00)	
(22) International Filing Date: 8 November 1999 (08.11.99)		RE, Vincenzo [GB/GB]; SmithKline Beecham Pharmaceuticals, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB).	
(30) Priority Data: 9824866.9 12 November 1998 (12.11.98) GB 9824867.7 12 November 1998 (12.11.98) GB 9824869.3 12 November 1998 (12.11.98) GB 9912193.1 25 May 1999 (25.05.99) GB 9912190.7 25 May 1999 (25.05.99) GB 9912191.5 25 May 1999 (25.05.99) GB		(74) Agent: RUTTER, Keith; SmithKline Beecham Corporate Intellectual Property, Two New Horizons Court, Brentford, Middlesex TW8 9EP (GB).	
(71) Applicant (for all designated States except US): SMITHKLINE BEECHAM P.L.C. [GB/GB]; New Horizons Court, Brentford, Middlesex TW8 9EP (GB).		(81) Designated States: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BR, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, 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, 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, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, 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), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): LEWIS, Karen [GB/GB]; SmithKline Beecham Pharmaceuticals, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB). LILLIOTT, Nicola, Jayne [GB/GB]; SmithKline Beecham Pharmaceuticals, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB). MACKENZIE, Donald, Colin [GB/GB]; SmithKline Beecham Pharmaceuticals, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB).		Published With international search report. Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.	
(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR MODIFIED RELEASE OF AN INSULIN SENSITISER AND ANOTHER ANTIDIABETIC AGENT			
(57) Abstract A pharmaceutical composition, which composition comprises: an insulin sensitiser and another antidiabetic agent and a pharmaceutically acceptable carrier therefor, wherein the composition is arranged to provide a modified release of at least one of the insulin sensitiser and the other antidiabetic agent, and the use of such composition in medicine.			

It is now indicated that certain modified release pharmaceutical compositions allow administration of a single daily dose of Compound (I) and another antidiabetic agent, such as an alpha glucosidase inhibitor, a biguanide or an insulin secretagogue, to provide an advantageous delivery of drug for maintaining effective glycaemic control with no observed adverse side effects. Such modified release is therefore considered to be particularly useful for the delivery of insulin sensitisers in combination with other antidiabetic agents for the treatment of diabetes mellitus, especially Type 2 diabetes and conditions associated with diabetes mellitus.

Accordingly, the invention provides a pharmaceutical composition, suitable for the treatment of diabetes mellitus, especially Type 2 diabetes and conditions associated with diabetes mellitus in a mammal, such as a human, which composition comprises: an insulin sensitiser, such as Compound (I), and another antidiabetic agent, such as an alpha glucosidase inhibitor, a biguanide or an insulin secretagogue, and a pharmaceutically acceptable carrier therefor, wherein the composition is arranged to provide a modified release of at least one of the insulin sensitiser and the other antidiabetic agent.

In another aspect, the invention provides a modified release pharmaceutical composition, suitable for the treatment of diabetes mellitus, especially Type 2 diabetes and conditions associated with diabetes mellitus in a mammal, such as a human, which composition comprises: an insulin sensitiser, such as Compound (I), and another antidiabetic agent, such as an alpha glucosidase inhibitor, a biguanide or an insulin secretagogue, and a pharmaceutically acceptable carrier therefor, wherein the carrier is arranged to provide a modified release of at least one of the insulin sensitiser and the other antidiabetic agent.

Suitably, the release of both the insulin sensitiser and the other antidiabetic agent is modified.

However, it is envisaged that the release of only the insulin sensitiser is modified. It is also envisaged that the release of only the other antidiabetic agent is modified. The remaining active agent would of course be subject to non-modified release.

Suitably, the modified release is delayed, pulsed or sustained release.

In one aspect the modified release is a delayed release.

Delayed release is conveniently obtained by use of a gastric resistant formulation such as an enteric formulation, such as a tablet coated with a gastric resistant polymer, for example Eudragit L100-55. Other gastric resistant polymers include methacrylates, cellulose acetate phthalate, polyvinyl acetate phthalate, hydroxypropyl methylcellulose phthalate, in particular, Aquateric, Sureteric, HPMCP-HP-55S.

The enteric coated tablet may be a single layer tablet, where the active agents are admixed prior to compression into tablet form, or a multi-layer tablet, such as a bi- or tri-layer tablet, wherein each active agent is present in a discrete layer within the compressed

tablet form. The discrete table layers can be arranged as required to provide modified or non-modified release of each active agent.

In a further aspect the modified release is a sustained release, for example providing effective release of active agents over a time period of up to 26 hours, typically
5 in the range of 4 to 24 hours.

Sustained release is typically provided by use of a sustained release matrix, usually in tablet form, such as disintegrating, non-disintegrating or eroding matrices.

Sustained release is suitably obtained by use of a non disintegrating matrix tablet formulation, for example by incorporating Eudragit RS into the tablet. Alternative non
10 disintegrating matrix tablet formulations are provided by incorporating methacrylates, cellulose acetates, hydroxypropyl methylcellulose phthalate, in particular Eudragit L and RL, Carbopol 971P, HPMCP-HP-55S into the tablet.

Sustained release is further obtained by use of a disintegrating matrix tablet formulation, for example by incorporating methacrylates, methylcellulose, in particular
15 Eudragit L, Methocel K4M into the tablet.

Sustained release can also be achieved by using a semi-permeable membrane coated tablet for example by applying methacrylates, ethylcellulose, cellulose acetate, in particular Eudragit RS, Surelease to the tablet.

Sustained release can also be achieved by using a multi layer tablet, where each
20 active ingredient is formulated together or as a separate layer, for example as a matrix tablet, with the other layers providing further control for sustained release of either one or both active agents.

In yet a further aspect the modified release is a pulsed release, for example providing up to 4, for example 2, pulses of active agent per 24 hours.

25 One form of pulsed release is a combination of non-modified release of active agent and delayed release.

Suitable modified release includes controlled release. The composition of the invention also envisages a combination of pulsed, delayed and/or sustained release for each of the active agents, thereby enabling for example the release of the reagents at
30 different times. For example, where the composition comprises an insulin sensitiser and a biguanide, such as metformin, the composition can be arranged to release the metformin overnight.

A suitable alpha glucosidase inhibitor is acarbose.

Other suitable alpha glucosidase inhibitors are emiglitate and miglitol. A further
35 suitable alpha glucosidase inhibitor is voglibose.

Suitable biguanides include metformin, buformin or phenformin, especially metformin.

Suitable insulin secretagogues include sulphonylureas.

human, which composition comprises an insulin sensitiser, such as Compound (I), and another antidiabetic agent, such as an alpha glucosidase inhibitor, a biguanide or an insulin secretagogue, and a pharmaceutically acceptable carrier therefor, which process comprises formulating the insulin sensitiser, the other antidiabetic agent and the
5 pharmaceutically acceptable carrier so as to enable a modified release of at least one of the insulin sensitiser and the other antidiabetic agent.

In a further aspect, the invention provides a process for preparing a modified release pharmaceutical composition, suitably for the treatment of diabetes mellitus, especially Type 2 diabetes and conditions associated with diabetes mellitus in a mammal,
10 such as a human, which composition comprises an insulin sensitiser, such as Compound (I) and another antidiabetic agent, such as an alpha glucosidase inhibitor, a biguanide or an insulin secretagogue and a pharmaceutically acceptable carrier therefor, which process comprises formulating the insulin sensitiser, the other antidiabetic agent and the pharmaceutically acceptable carrier so as to enable a modified release of at least one of
15 the insulin sensitiser and the other antidiabetic agent.

The compositions are formulated to provide the modified release of active agents according to the appropriate methods required, for example those disclosed in Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, Editor Joe R Robinson, Volume 7, published by Marcel Dekker under the title Drugs and the Pharmaceutical Sciences,
20 Controlled Drug Delivery, 2nd Edition' edited by Joe Robinson and Vince Lee, Marcel Dekker, 1987 and 'Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract' Editors: J G Hardy, S S. Davis and C G Wilson also with reference to texts such as the British and US Pharmacopoeias, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.), Martindale The Extra Pharmacopoeia (London, The Pharmaceutical Press) (for example
25 see the 31st Edition page 341 and pages cited therein) and Harry's Cosmeticology (Leonard Hill Books).

Preferably, the compositions are in unit dosage form. Unit dosage presentation forms for oral administration may be in tablet or capsule form and may as necessary contain conventional excipients such as binding agents, fillers, lubricants, glidants,
30 disintegrants and wetting agents.

Examples of binding agents include acacia, alginic acid, carboxymethylcellulose calcium, carboxymethylcellulose sodium, dextrates, dextrin, dextrose, ethylcellulose, gelatin, liquid glucose, guar gum, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methylcellulose, magnesium aluminium silicate, maltodextrin, methyl
35 cellulose, polymethacrylates, polyvinylpyrrolidone, pregelatinised starch, sodium alginate, sorbitol, starch, syrup, tragacanth.

Examples of fillers include calcium carbonate, calcium phosphate, calcium sulphate, carboxymethylcellulose calcium, carboxymethylcellulose sodium, compressible

sugar, confectioner's sugar, dextrans, dextrin, dextrose, dibasic calcium phosphate dihydrate, dibasic calcium phosphate, fructose, glyceryl palmitostearate, glycine, hydrogenated vegetable oil-type 1, kaolin, lactose, maize starch, magnesium carbonate, magnesium oxide, maltodextrin, mannitol, microcrystalline cellulose, polymethacrylates, 5 potassium chloride, powdered cellulose, pregelatinised starch, sodium chloride, sorbitol, starch, sucrose, sugar spheres, talc, tribasic calcium phosphate, xylitol.

Examples of lubricants include calcium stearate, glyceryl monostearate, glyceryl palmitostearate, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, sodium benzoate, sodium chloride, sodium lauryl sulphate, stearic acid, sodium stearyl fumarate, talc, zinc stearate.

10 Examples of glidants include colloidal silicon dioxide, powdered cellulose, magnesium trisilicate, silicon dioxide, talc.

Examples of disintegrants include alginic acid, carboxymethylcellulose calcium, carboxymethylcellulose sodium, colloidal silicon dioxide, croscarmellose sodium, crospovidone, guar gum, magnesium aluminium silicate, microcrystalline cellulose, 15 methyl cellulose, polyvinylpyrrolidone, polacrillin potassium, pregelatinised starch, sodium alginate, sodium lauryl sulphate, sodium starch glycollate.

An example of a pharmaceutically acceptable wetting agent is sodium lauryl sulphate.

As required the solid oral compositions may be prepared by conventional 20 methods of blending, filling or tableting. Repeated blending operations may be used to distribute the active agent throughout those compositions employing large quantities of fillers. Such operations are of course conventional in the art. The tablets may be coated according to methods well known in normal pharmaceutical practice.

25 Compositions may, if desired, be in the form of a pack accompanied by written or printed instructions for use.

No adverse toxicological effects are expected for the compositions of the invention in the above mentioned dosage ranges.

Claims:

1. A pharmaceutical composition, which composition comprises: an insulin
5 sensitiser and another antidiabetic agent and a pharmaceutically acceptable carrier therefor, wherein the composition is arranged to provide a modified release of at least one of the insulin sensitiser and the other antidiabetic agent.
2. A modified release pharmaceutical composition, which composition comprises:
10 an insulin sensitiser, such as Compound (I), and another antidiabetic agent and a pharmaceutically acceptable carrier therefor, wherein the carrier is arranged to provide a modified release of at least one of the insulin sensitiser and the other antidiabetic agent.
3. A composition according to claim 1 or claim 2, wherein the release of both the
15 insulin sensitiser and the other antidiabetic agent is modified.
4. A composition according to any one of claims 1 to 3, wherein the modified release is a delayed release.
- 20 5. A composition according to claim 4, wherein the composition is in the form of an enteric tablet formulation.
6. A composition according to claim 5, wherein the enteric coated tablet is a single layer tablet.
- 25 7. A composition according to claim 7, wherein the enteric coated tablet is a multi-layer tablet.
8. A composition according to any one of claims 5 to 7, wherein the tablet is coated
30 with a gastric resistant polymer.
9. A composition according to claim 8, wherein the gastric resistant polymer is selected from the list consisting of Eudragit L100-55, methacrylates, cellulose acetate phthalate, polyvinyl acetate phthalate, hydroxypropyl methylcellulose phthalate, in
35 particular, Aquateric, Sureteric and HPMCP-HP-55S.
10. A composition according to any one of claims 1 to 3, wherein the modified release is a sustained release.

11. A composition according to any one of claims 1 to 3, wherein the sustained release is provided by a sustained release matrix selected from disintegrating, non-disintegrating and eroding matrices.

5

13. A composition according to claim 11, wherein the non disintegrating matrix tablet formulation is provided by incorporating Eudragit RS, methacrylates, cellulose acetates, hydroxypropyl methylcellulose phthalate, Carbopol 971P or HPMCP-HP-55S into the matrix.

10

14. A composition according to claim 11, wherein the disintegrating matrix tablet formulation is provided by incorporating methacrylates, methylcellulose and Methocel K4M into the matrix.

15

15. A composition according to any one of claims 1 to 14, wherein the insulin sensitizer is 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione, 5-[4-[2-(5-ethylpyridin-2-yl)ethoxy]benzyl] thiazolidine-2,4-dione (pioglitazone) or (+) -5-[[4-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2, 5, 7, 8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-yl)methoxy]phenyl]methyl]-2,4-thiazolidinedione (troglitazone);
or a derivative thereof.

20

16. A composition according to any one of claims 1 to 15, wherein the alpha glucosidase inhibitor is acarbose, emiglitate, miglitol or voglibose.

25

17. A composition according to any one of claims 1 to 15, wherein the biguanide is metformin, buformin or phenformin.

30

18. A composition according to any one of claims 1 to 15, wherein the insulin secretagogues is a sulphonylurea selected from glibenclamide, glipizide, gliclazide, glimepiride, tolazamide, tolbutamide, acetohexamide, carbutamide, chlorpropamide, glibornuride, gliquidone, gliscntide, glisolamide, glisoxepide, glyclopyamide and glycylamide, glipentide.

35

19. A composition according to any one of claims 1 to 15, wherein the insulin secretagogue is repaglinide or nateglinide.

The Effect of a Thiazolidinedione Drug, Troglitazone, on Glycemia in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Poorly Controlled with Sulfonylurea and Metformin

A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial

Jean-François Yale, MD; Thomas R. Valiquett, MS; Mahmoud N. Ghazizadeh, MD, PhD; Janet K. Owens-Grillo, PhD; Randall W. Whitcomb, MD; and Howard L. Foyt, MD, PhD, for the Troglitazone Triple-Therapy Study Group*

Background: The thiazolidinediones are a new class of anti-diabetes medication that enhances the actions of insulin in muscle, liver, and adipose tissue. Data have been lacking on their use in combination with both sulfonylurea and metformin among patients for whom insulin is the usual therapeutic alternative for improved glycemic control.

Objective: To determine the effects of troglitazone on hemoglobin A_{1c} level in patients treated with maximum tolerated doses of sulfonylurea and metformin who have hemoglobin A_{1c} levels of at least 0.085 (8.5%). This trial was completed before troglitazone was taken off the U.S. market.

Design: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial, followed by an open-label extension during which all patients received troglitazone.

Setting: 16 outpatient clinics in Canada.

Patients: 200 patients (mean age, 59 years) with type 2 diabetes mellitus and hemoglobin A_{1c} levels at least 0.085 (8.5%) (mean hemoglobin A_{1c} level, 0.097 [9.7%] and mean fasting plasma glucose level, 12.9 mmol/L [233 mg/dL]) while receiving maximum doses of sulfonylurea and metformin.

Measurements: Levels of hemoglobin A_{1c}, fasting plasma glucose, total insulin, triglycerides, total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, and high-density lipoprotein cholesterol.

Results: Troglitazone, 400 mg/d, when added to sulfonylurea and metformin, significantly decreased hemoglobin A_{1c} level by 0.014 ± 0.002 (95% CI, 0.0167 to 0.0109; $P < 0.001$) ($1.4\% \pm 0.2\%$ [CI, 1.67% to 1.09%]) and insulin by 19 ± 4 pmol/L (CI, 30 to 10 pmol/L; $P < 0.001$). At 6 months, 43% of troglitazone-treated patients achieved hemoglobin A_{1c} levels of 0.08 (8%) or lower compared with 6% of placebo recipients. Efficacy was maintained at 12 months.

Conclusions: The thiazolidinedione troglitazone, at a dosage of 400 mg/d, is effective when used in combination with sulfonylurea and metformin. Thiazolidinediones may therefore offer an effective alternative to insulin for patients treated with sulfonylurea and metformin who do not achieve adequate glycemic control.

Ann Intern Med. 2001;134:737-745.

www.annals.org

For author affiliations, current addresses, and contributions, see end of text.

*For members of the Troglitazone Triple-Therapy Study Group, see Appendix.

Persistent hyperglycemia secondary to insulin resistance and eventual insufficient insulin secretory capacity is the hallmark of type 2 diabetes mellitus. Resistance to insulin-stimulated glucose uptake is present in most patients with this disease (1). Treatment is aimed at reducing blood glucose levels to normal or near-normal values (2, 3). Diet and exercise are the first treatments of choice for patients with type 2 diabetes mellitus. However, as many as 95% of those with newly diagnosed diabetes do not achieve adequate blood glucose control after a 3-month dietary intervention (4), and initiation with oral antidiabetes therapy is then advocated.

On the basis of patient profile and level of glycemic control, first-line monotherapy typically begins with sulfonylurea (an insulin secretagogue) or metformin, which

inhibits hepatic gluconeogenesis (5). When monotherapy fails to achieve optimal glycemic control, these agents are frequently prescribed in combination (6). However, many patients continue to experience suboptimal control, resisting health professionals' ultimate recommendation to begin insulin injection therapy (7-9).

Thiazolidinediones are a class of peroxisome proliferator-activated receptor- γ drugs that, unlike sulfonylureas and metformin, stimulate increased peripheral glucose disposal and reduce insulin resistance in the muscle, liver, and adipose tissue (10-15). Studies have shown that troglitazone used as monotherapy or in combination with sulfonylurea and insulin improves glucose control (16-18). The addition of an insulin-sensitizing agent, such as troglitazone, to complement the insulin-stimulatory and hepatic glucose-suppressive effects of

sulfonylurea and metformin has been considered an attractive therapeutic alternative to insulin. However, whether a thiazolidinedione would be efficient at a stage of the disease when β -cell secretion is failing (19), remains to be demonstrated. The current trial (which was completed before troglitazone was withdrawn from the U.S. market because of hepatotoxicity) was conducted to determine whether the addition of a thiazolidinedione, troglitazone, could decrease hemoglobin A_{1c} levels and thereby delay or eliminate the need for insulin treatment in patients who did not achieve adequate glucose control despite combined therapy with sulfonylurea and metformin.

METHODS

Patients

This multicenter study was conducted at 16 sites in Canada. Study participants were required to be at least 40 years of age and to have type 2 diabetes mellitus according to the National Diabetes Data Group criteria (20). Inadequate glycemic control was defined as having a hemoglobin A_{1c} level of at least 0.085 (8.5%) despite undergoing at least 8 weeks of stable treatment with maximum tolerable doses of oral sulfonylurea and metformin. Patients treated with less than 20 mg of glyburide and less than 1500 mg of metformin were included only if documentation of intolerance to higher doses was available. Patients were ineligible if they had previously received long-term insulin treatment (≤ 3 days of treatment was allowed) or were currently using fenfluramine or glucocorticoids (these patients were excluded because of the negative effects of these drugs on insulin sensitivity). Patients were also ineligible if they had any of the following: serum creatinine concentration greater than 180 $\mu\text{mol/L}$ (2.0 mg/dL), alanine aminotransferase (ALT) level more than 2 times the upper limit of normal, uncontrolled hypertension, anemia, symptomatic angina, cardiac insufficiency, body mass index greater than 40 kg/m², or active cancer within 5 years of screening. Contraceptive use was required for women of childbearing potential.

Patient volunteers gave written informed consent to participate in the study. An ethics committee-institutional review board at each study center approved the protocol.

Study Design

Patients were recruited if they had received a diagnosis of type 2 diabetes mellitus and were currently taking maximum-dose sulfonylurea and metformin. Patients at each study site who met the inclusion criteria were invited to participate. Upon acceptance, they entered a 4-week lead-in period and received placebo in addition to their current regimen of sulfonylurea and metformin. Patients were then randomly assigned to receive, in a double-blind fashion, troglitazone, 400 mg/d, or a matching placebo of similar appearance and taste once daily for 24 weeks, in addition to current treatment with sulfonylurea and metformin. Random assignment of patients occurred sequentially, following a single computer-generated randomization schedule for the entire study with a block size of four. Medication was packaged according to the randomization schedule and was allocated to centers in blocks of four. Investigators, patients, and the sponsor were blinded to treatment and primary glycemic measures.

After 24 weeks of double-blind treatment, an open-label phase followed in which placebo recipients began taking troglitazone, 400 mg/d, and patients previously treated with troglitazone continued to receive it for an additional 24 weeks. Fasting plasma glucose level and biochemical measures of safety, including chemistry tests (ALT and aspartate aminotransferase levels), hematologic tests, and urinalysis were performed at 4-week intervals throughout the study. Hemoglobin A_{1c} level, total plasma insulin level, and lipid levels were measured at randomization and at 4-week intervals beginning at week 12. Self-monitoring of blood glucose level was encouraged, and glucose meters were provided to all patients. Symptomatic hypoglycemic events were characterized by the type of intervention required to alleviate the event and by severity (on the basis of a self-monitored blood glucose value obtained when symptomatic hypoglycemia was present). Physical examination and 12-lead electrocardiography were performed for each patient as additional safety assessments before randomization and at the end of the double-blind and open-label studies. Patients were to be withdrawn at their own discretion or if a clinician judged that their glucose levels were acutely deleterious, if they did not adhere to the protocol (that is, if they were $<80\%$ adherent to the study drug regimen), or if they had an intolerable adverse event.

A central clinical laboratory (Medical Research Laboratories, Highland Heights, Kentucky) performed all biochemical measurements for all study centers. Hemoglobin A_{1c} levels were measured by automated ion-exchange high-performance liquid chromatography (Bio-Rad Labs, Hercules, California), and insulin was measured by using a two-site immunoenzymometric assay (sensitivity, 8 pmol/L). Triglyceride, total cholesterol, and plasma glucose levels (hexokinase) were measured by using enzymatic methods with a Hitachi 747 analyzer (Hitachi Instruments, Inc., San Jose, California). High-density lipoprotein cholesterol was isolated by chemical precipitation and was measured in the same way as total cholesterol. Low-density lipoprotein cholesterol level was calculated by using the equation of Friedewald and colleagues (21).

Statistical Analysis

The sample calculation was based on a two-sided *t*-test, with a *P* value less than 0.05 indicating significance. Assuming that the standard deviation of hemoglobin A_{1c} level was 0.017 (1.7%), 62 patients per treatment group were needed to detect at least a 1% difference between troglitazone-treated patients and placebo recipients at a power of 0.9. Assuming a 25% loss due to dropout, our goal was to randomly assign a minimum of 85 patients to each treatment group. The analyses of efficacy for the double-blind study were performed according to the intention-to-treat method and included all patients who received at least one dose of troglitazone or placebo and had at least one follow-up visit. The last observations for patients were carried forward to impute missing values. The safety analyses also included all patients. The analyses of efficacy for the open-label study were performed by using summary statistics inclusive of all available data for patients who entered the open-label study.

Statistical analyses were performed by using SAS software, version 6.12 (SAS Institute, Inc., Cary, North Carolina). Changes in levels of hemoglobin A_{1c}, fasting plasma glucose, insulin, triglycerides, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, and low-density lipoprotein cholesterol from randomization to the end of the double-blind study were analyzed by using analysis of covariance, with treatment and study center as factors and the baseline value as the covariate. All statistical tests

were two-sided ($\alpha = 0.05$). Exploratory analyses to investigate the effects of age, sex, menopausal status, and ethnicity were also conducted by using analysis of covariance, with center and treatment as factors and the baseline value as the covariate. The proportion of patients achieving American Diabetes Association glycemic control targets in the two treatment groups was compared by using the Fisher exact test with data pooled across study centers because some centers had insufficient data. Safety variables were evaluated by using summary statistics.

Role of the Funding Source

Parke-Davis provided funding and facilitated the data collection and analysis for this study and approved submission of the manuscript for publication. The authors had final authority over the decision to submit the manuscript for publication.

RESULTS

Patients

Baseline demographic and disease-related characteristics were similar for the two treatment groups (Table 1). Two hundred patients were randomly assigned, and 178 patients (92 in the troglitazone group and 86 in the placebo group) completed the double-blind study (Figure 1). A small percentage of patients withdrew early, but these withdrawals were not concentrated at any study center and were evenly distributed across the two treatment groups. The only noted difference was in patient withdrawals due to lack of efficacy; more placebo recipients withdrew for this reason than troglitazone-treated patients. Of the 178 patients who completed the double-blind study, 170 entered the open-label study and 151 completed it. Because 96% of patients who completed the double-blind study enrolled in the open-label study, and because the baseline hemoglobin A_{1c} levels for the placebo recipients differed by 0.01% from the start of the double-blind study to the start of the open-label study, little selection bias occurred for patients enrolled in the open-label study.

During the double-blind study, three troglitazone-treated patients withdrew because of adverse events, including diarrhea, flu-like symptoms, and flatulence with gastrointestinal disorder, and two placebo recipients withdrew because of ichthyosis and atrial fibrillation and

Table 1. Patient Characteristics at the Start of the Double-Blind and Open-Label Phases*

Variable	Double-Blind Phase		Open-Label Phase	
	Placebo Recipients (n = 99)	Troglitazone Recipients (n = 101)	Placebo/Troglitazone Recipients (n = 83)	Troglitazone/Troglitazone Recipients (n = 87)
Age, y	60 ± 0.9	58 ± 0.9	61 ± 1.0	58 ± 0.9
Men, n (%)	57 (58)	55 (55)	47 (57)	47 (54)
Women, n (%)	42 (42)	45 (45)	36 (43)	40 (46)
Duration of diabetes, y	10.8 ± 0.6	11.9 ± 0.8	11.3 ± 0.7	11.8 ± 0.9
Weight, kg	84.6 ± 1.5	85.7 ± 1.6	83.9 ± 1.6	86.1 ± 1.7
Body mass index, kg/m ²	30.0 ± 0.4	30.1 ± 0.5	29.9 ± 0.5	30.5 ± 0.5
Hemoglobin A _{1c} level, proportion of total hemoglobin (%)	0.097 ± 0.001 (9.7 ± 0.1)	0.096 ± 0.001 (9.6 ± 0.1)	0.097 ± 0.001 (9.7 ± 0.1)	0.083 ± 0.001 (8.3 ± 0.1)
Fasting plasma glucose level, mmol/L (mg/dL)	12.9 ± 0.3 (232 ± 5)	13.1 ± 0.3 (236 ± 5)	12.9 ± 0.4 (232 ± 7)	10.4 ± 0.3 (187 ± 5)
Insulin level, pmol/L	82 ± 6	90 ± 5	81 ± 5	75 ± 4
Triglyceride level, mmol/L (mg/dL)	2.56 ± 0.14 (227 ± 12)	2.73 ± 0.18 (236 ± 5)	3.15 ± 0.52 (279 ± 46)	2.38 ± 0.16 (211 ± 14)
HDL cholesterol level, mmol/L (mg/dL)	1.13 ± 0.03 (44 ± 1)	1.13 ± 0.03 (44 ± 1)	1.14 ± 0.04 (44 ± 2)	1.21 ± 0.03 (47 ± 1)
Total cholesterol level, mmol/L (mg/dL)	5.30 ± 0.09 (205 ± 3)	5.40 ± 1.00 (209 ± 39)	5.43 ± 0.19 (210 ± 7)	5.63 ± 0.11 (218 ± 4)
LDL cholesterol level, mmol/L (mg/dL)	3.18 ± 0.08 (123 ± 3)	3.21 ± 0.09 (124 ± 3)	3.16 ± 0.09 (122 ± 3)	3.46 ± 0.08 (134 ± 3)

*Data are presented as the mean ± SE unless otherwise indicated. Normal reference ranges are as follows: hemoglobin A_{1c} level, 0.04 to 0.06 (4.0% to 6.0%); fasting plasma glucose level, 3.3 to 5.5 mmol/L (60 to 100 mg/dL); fasting plasma insulin level, 18 to 210 pmol/L; total cholesterol level, 3.2 to 7.8 mmol/L (125 to 300 mg/dL); triglyceride level, 0.5 to 2.2 mmol/L (45 to 195 mg/dL); HDL cholesterol level, 0.91 to 1.56 mmol/L (35 to 60 mg/dL); LDL cholesterol level, 1.3 to 4.15 mmol/L (50 to 160 mg/dL). HDL = high-density lipoprotein; LDL = low-density lipoprotein.

death. Thirty-one percent of patients in the troglitazone group and 13% of those in the placebo group had hypoglycemic symptoms after randomization. Thirteen patients reported hypoglycemia before randomization; of these patients, 2 were eventually assigned to placebo and 11 were assigned to troglitazone. Most patients reporting hypoglycemia, at any time, reported only one occurrence. During the open-label study, eight patients withdrew because of adverse events. Three of these adverse events were considered possibly related to troglitazone: diarrhea, pancreatitis, and abdominal pain.

Glycemic Variables

Mean values for hemoglobin A_{1c}, glucose, and insulin levels decreased significantly from baseline in the troglitazone group compared with the placebo group (Table 2). At the end of the double-blind study, the reductions in hemoglobin A_{1c}, glucose, and insulin levels were statistically significant for the troglitazone group compared with the placebo group ($P < 0.001$). These reductions remained constant for troglitazone-treated patients throughout the open-label study. For patients who switched from placebo to troglitazone at 24 weeks, the same reductions in glucose and hemoglobin A_{1c} levels were achieved during the open-label study as in the

troglitazone group during the initial 24-week study (Figure 2).

Troglitazone combination therapy at the end of the double-blind study significantly increased the proportion of patients achieving treat-to-target hemoglobin A_{1c} levels compared with placebo combination therapy (≤ 0.08 [8%], 43% vs. 6% [$P < 0.001$]; ≤ 0.07 [7%], 14% vs. 1% [$P < 0.001$]). The proportion of patients achieving fasting plasma glucose levels less than or equal to 7.8 mmol/L (140 mg/dL) was also greater in the troglitazone group (17% vs. 4%; $P = 0.004$), with a borderline result for a glucose level less than or equal to 7.0 mmol/L (126 mg/dL) (10% vs. 2%; $P = 0.053$). A similar proportion of placebo recipients who were switched to troglitazone in the open-label phase reached target levels of glycemic control as assessed by hemoglobin A_{1c} level (≤ 0.08 [8%], 50%; ≤ 0.07 [7%], 19%) or fasting plasma glucose level (≤ 7.8 mmol/L [140 mg/dL], 23%; ≤ 7.0 mmol/L [126 mg/dL], 15%). The proportion of patients receiving troglitazone that reached target glycemic levels in the double-blind study was maintained after 12 months of triple-drug therapy, as assessed either by hemoglobin A_{1c} level (≤ 0.08 [8%], 45%; ≤ 0.07 [7%], 15%) or fasting plasma glucose level (≤ 7.8 mmol/L [140 mg/dL], 14%; ≤ 7.0 mmol/L [126

mg/dL), 9%). No statistically significant differences were noted between the intention-to-treat sample and the completed-patient sample.

Lipid Variables

During the double-blind phase, serum triglyceride levels tended to decrease (change, -5%) during treatment in the troglitazone group and to increase (change, 17%) in the placebo group; however, the difference between the two groups was not significant ($P = 0.073$). Compared with the placebo group, high-density lipoprotein and low-density lipoprotein cholesterol levels statistically significantly increased in the troglitazone group ($P = 0.012$ and 0.002 for each type of cholesterol, respectively) but total cholesterol level did not ($P > 0.2$). No change in the ratio of total cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol was observed in either group. Similar lipid changes were observed among placebo recipients who switched to troglitazone during the open-label study. Changes in lipid variables observed in troglitazone-treated patients during the initial 24-week study were sustained after 48 weeks, with slight non-statistically significant decreases in mean low-density lipoprotein and mean total cholesterol levels (Table 2).

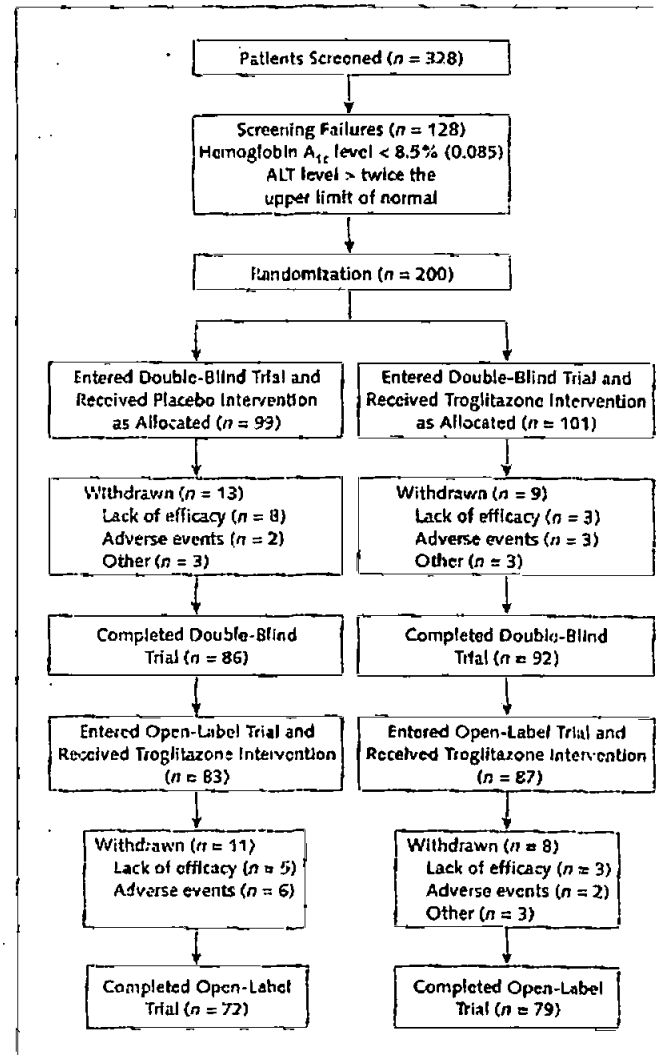
Body Weight

Mean body weight at baseline and week 24 was 84.6 kg and 84.5 kg, respectively, in the placebo group and 85.2 kg and 87.5 kg, respectively, in the troglitazone group. The increase in weight observed in the troglitazone group was statistically significant compared with that in the placebo group (2.4 ± 0.4 kg [95% CI, 1.7 to 3.1 kg]; $P < 0.001$).

Safety Assessments

Troglitazone was well tolerated throughout the study, with an adverse event profile similar to that of placebo during the double-blind phase. Overall, 83% of placebo recipients and 87% of troglitazone-treated patients reported one or more adverse events during the double-blind study. The most common adverse events were infection (29% vs. 31%), flu-like symptoms (21% vs. 19%), diarrhea (15% vs. 8%), accidental injury (14% vs. 11%), pain (14% vs. 11%), pharyngitis (12% vs. 8%), headache (9% vs. 12%), and flatulence (7% vs. 4%) in the troglitazone group and the placebo group, respectively; the two groups did not differ significantly.

Figure 1. Random assignment and disposition of patients.



ALT = alanine aminotransferase.

Eight patients (6 receiving placebo and 2 receiving troglitazone) experienced a serious adverse event during the double-blind phase, and 17 patients had a serious adverse event during the open-label phase. We considered all adverse events to be related to preexisting conditions. There were no clinically significant changes in physical examination or electrocardiographic measures for troglitazone-treated patients.

Adverse events reported during the open-label study were similar in nature, frequency, and extent to which they could be attributed to troglitazone, as were the

Table 2. Change from Placebo to the End of the Double-Blind Phase and from Baseline to the End of the Open-Label Phase*

Variable	Double-Blind Phase		Open-Label Phase	
	Troglitazone Recipients (n = 101)	P Value†	Placebo/Troglitazone Recipients (n = 83)	Troglitazone/Troglitazone Recipients (n = 87)
Hemoglobin A _{1c} level, proportion of total hemoglobin (%)	-0.014 ± 0.002 [-0.0167 to -0.0109] (-1.4 ± 0.2 [-1.67 to -1.09])	<0.001	-0.014 ± 0.0016 (-1.4 ± 0.16)	-0.013 ± 0.0015 (-1.3 ± 0.15)
Fasting plasma glucose level, mmol/L (mg/dL)	-2.7 ± 0.4 [-3.44 to -1.86] (-47.8 ± 7.2 [-62.0 to -33.6])	<0.001	-2.6 ± 0.4 (-47 ± 7)	-2.7 ± 0.3 (-49 ± 5)
Insulin level, pmol/L	-19 ± 4 [-30 to -10]	<0.001	-13 ± 3	-4 ± 6
Triglyceride level, mmol/L (mg/dL)	-0.75 ± 0.42 [-1.58 to 0.07] (-67 ± 37 [-149 to 6.2])	0.073	-0.18 ± 0.18 (-16 ± 16)	-0.38 ± 0.13 (-34 ± 12)
HDL cholesterol level, mmol/L (mg/dL)	0.06 ± 0.03 [0.01 to 0.11] (2.5 ± 1.0 [0.6 to 4.4])	0.012	0.15 ± 0.02 (6 ± 1)	0.07 ± 0.02 (3 ± 1)
Total cholesterol level, mmol/L (mg/dL)	0.12 ± 0.17 [-0.21 to 0.46] (4.8 ± 6.5 [-8.0 to 17.6])	>0.2	0.21 ± 0.11 (8 ± 4)	0.14 ± 0.09 (5 ± 3)
LDL cholesterol level, mmol/L (mg/dL)	0.24 ± 0.08 [0.09 to 0.39] (9.3 ± 2.9 [3.5 to 15.1])	0.002	0.11 ± 0.08 (4 ± 3)	0.22 ± 0.08 (9 ± 3)
Ratio of total cholesterol to HDL cholesterol	-0.2 ± 0.21 [-0.8 to 0.5]	>0.2	-0.30	-0.03

* Data are given as the adjusted mean difference from placebo ± SE for the double-blind phase and as nonadjusted change from the baseline mean ± SE for the open-label phase. Data in square brackets are 95% CIs. HDL = high-density lipoprotein; LDL = low-density lipoprotein.

† Based on analysis of covariance for placebo compared with troglitazone at $\alpha = 0.05$ for the double-blind period (0 to 24 weeks).

events reported during the initial 6-month blinded study. No patients were withdrawn from the open-label study for adverse events considered attributable to troglitazone.

Mean ALT levels decreased by 55 nkat/L (3.3 U/L) in troglitazone-treated patients ($P = 0.002$). No patients withdrew from the study because of elevated ALT levels. Fourteen patients in the placebo group and 14 patients in the troglitazone group had transient elevations greater than 1.5 times the upper limit of normal at some point during the study. However, these elevations returned to baseline levels or to within the normal reference range while the patients continued to receive study therapy. One troglitazone-treated patient had an elevated ALT level more than two times the upper limit of normal at randomization; in this patient, ALT level decreased throughout the study and was 217 nkat/L (13 U/L) at its end. Alanine aminotransferase level increased to 7400 nkat/L (444 U/L) in one troglitazone-treated patient after methotrexate was prescribed for arthritis. However, the increase was transient, and the ALT level normalized after methotrexate was withdrawn without discontinuation of troglitazone therapy. During the open-label study, 3 patients withdrew because of elevated ALT levels (2 patients with asymptomatic, transient elevations reaching 817 nkat/L [49 U/L] and 950 nkat/L [57 U/L] and 1 patient with pancreatitis and an

ALT level increasing to 2033 nkat/L [122 U/L]). No adverse changes in metabolic variables associated with renal function were evident.

Symptoms associated with hypoglycemia were reported by 13% of patients in the placebo group and 31% of patients in the troglitazone group. Most patients who reported hypoglycemia experienced one episode. The mean incidence of reported hypoglycemic symptoms was 4.5 occurrences for placebo recipients and 6.4 occurrences for troglitazone-treated patients. For most of these occurrences, blood glucose levels were well within or above the normal range, despite hypoglycemic symptoms. Two percent of placebo recipients and 8% of troglitazone-treated patients reported hypoglycemic symptoms associated with a glucose value less than or equal to 2.5 mmol/L (≤ 45 mg/dL). No patient required intervention other than a snack or beverage. Many reports of hypoglycemic symptoms were associated with missed meals. No clustering of hypoglycemic events was associated with the start of therapy; instead, the incidence rates were fairly evenly distributed over the course of the study.

DISCUSSION

Our study provides evidence supporting use of a thiazolidinedione as a therapeutic means of improving glycemic control in patients with inadequate glycemic

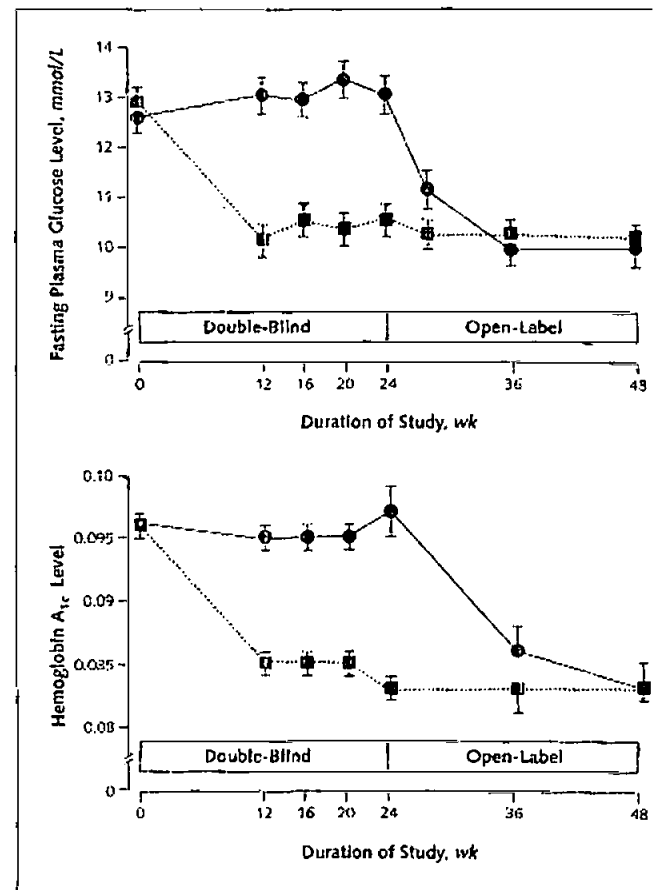
control despite treatment with maximum tolerated doses of sulfonylurea and metformin. This 12-month study assessed the mid-range dose of troglitazone (400 mg) in a controlled, 6-month, blinded trial followed by an additional 6 months in which all patients received open-label troglitazone.

The triple-therapy method used in this study demonstrated early and sustained reductions in fasting glucose levels, followed more slowly by similar reductions in hemoglobin A_{1c} levels. The reduction in blood glucose levels observed in the troglitazone-treated patients at the end of the controlled study was maintained throughout the remainder of the 48-week study. Patient tolerance of troglitazone was evidenced by an adverse event profile similar to that of placebo. Few patients withdrew from the study for any reason.

Inclusion criteria were specifically designed to test the effects of troglitazone in patients with poor glycemic control and few treatment options other than adding insulin to their existing oral therapy. The sample studied was significantly hyperglycemic, as evidenced by the mean baseline hemoglobin A_{1c} level (0.097 [9.7%]). Patients studied had adequate β -cell reserve, as evidenced by mean fasting insulin levels of 84 pmol/L at baseline. A substantial proportion of troglitazone-treated patients achieved the treatment target goals set by the American Diabetes Association (that is, hemoglobin A_{1c} levels $\leq$ 0.08 [8%], the level above which intervention is required; and levels $\leq$ 0.07 [7%], considered optimal control). At 6 months, 43% of the troglitazone group achieved hemoglobin A_{1c} levels of 0.08 (8%) or less, compared with 6% of the placebo group ($P < 0.001$). In addition, 14% of troglitazone-treated patients but only 1% of placebo recipients achieved hemoglobin A_{1c} levels of 0.07 (7%) or less ($P < 0.001$). Patients who do not meet the therapeutic goals despite the addition of a thiazolidinedione require the initiation of insulin therapy.

The 6-month duration of the controlled study was intended to provide sufficient exposure to demonstrate the maximal therapeutic effect, as assessed by reduction in hemoglobin A_{1c} level, a marker of glycemic control that improves more slowly than glucose levels. The open-label study assessed long-term (12-month) maintenance of glycemic efficacy, tolerance, and safety of troglitazone in combination with sulfonylurea and metformin and revealed stable efficacy over 1 year (Figure 2).

Figure 2. Changes in fasting glucose and hemoglobin A_{1c} levels from baseline to 6 and 12 months.



The troglitazone/troglitazone group (dotted lines) was treated with troglitazone, 400 mg/d, for the entire 48 weeks; the placebo/troglitazone group (solid lines) was treated with a placebo for the first 24 weeks and with troglitazone, 400 mg/d, for the last 24 weeks. Data are presented as the mean $\pm$ SE. Top. Change in fasting glucose level from baseline to 24 weeks (double-blind period) and from 24 to 48 weeks (open-label period). To convert glucose values in mmol/L to mg/dL, multiply by 18.0. Bottom. Change in hemoglobin A_{1c} level over time. To convert hemoglobin values to percentages, multiply by 100.

At 48 weeks, 45% of patients maintained a hemoglobin A_{1c} level below 0.08 (8%), and 15% maintained a hemoglobin A_{1c} level below 0.07 (7%).

Although previous studies of troglitazone have shown similar glycemic efficacy (14, 17, 18), troglitazone decreased glucose and hemoglobin A_{1c} levels more rapidly in our study. Equally important is the 20% reduction in fasting plasma total insulin levels, which paralleled the reductions in glucose. These combined reductions in both plasma insulin and glucose levels

suggest that troglitazone improves insulin-mediated glucose utilization through increased insulin sensitivity.

Troglitazone significantly increased both high-density lipoprotein cholesterol (10%) and low-density lipoprotein cholesterol (5%) during the controlled study. Triglyceride levels tended to decrease (change, -11%; $P = 0.07$). These lipid changes in response to troglitazone are similar to those observed in previous studies (14, 16, 17, 22, 23). Troglitazone recipients gained 2.4 kg, which may be explained in part by a troglitazone-induced decrease in glycosuria secondary to improved glycemic control and resultant caloric retention.

Patients treated with troglitazone reported more occurrences of symptomatic hypoglycemia than did placebo recipients; this is to be expected with an insulin-sensitizing agent. Although during the first 8 weeks of therapy troglitazone-treated patients experienced reduced glucose levels, which were sustained through the end of the study, the incidence of reported hypoglycemia was evenly distributed over the entire 24 weeks. This suggests that hypoglycemic symptoms are not directly associated with the initiation of therapy. Few patients experienced frank hypoglycemia, and none required intervention, other than a snack or beverage, to alleviate the symptoms. Because the goal of therapy is to achieve hemoglobin A_{1c} levels less than or equal to 0.07 (7%), and because troglitazone is capable of reducing glucose levels when used in combination with an insulin secretagogue and metformin, decreasing concurrent secretagogue therapy may not be warranted unless patients experience frank hypoglycemia or sustained activity-limiting hypoglycemic episodes. If such dose reductions can be avoided, glucose reduction will remain sustained and will more effectively reduce hemoglobin A_{1c} levels.

Treatment-emergent adverse events did not differ significantly between the troglitazone group and the placebo group. With respect to hepatic events, mean and median ALT levels decreased slightly. However, during the controlled study, one troglitazone-treated patient had ALT levels that increased transiently to levels greater than three times the upper limit of normal after addition of methotrexate. After methotrexate therapy was discontinued, ALT levels returned to normal in this patient, who continued to receive troglitazone.

Patients with type 2 diabetes mellitus are often treated according to a stepped progression, starting with

a regimen of nutrition counseling and exercise and progressing to monotherapy with a sulfonylurea, metformin, or acarbose. As hyperglycemia worsens, combinations of oral agents are often required. When a combination of a sulfonylurea and metformin cannot achieve the treatment goals, insulin injections must be initiated (2, 3).

Our study shows that a thiazolidinedione, troglitazone, is effective and well tolerated when used in combination with sulfonylurea and metformin. The addition of a thiazolidinedione may thus offer an alternative to insulin for patients with inadequate glycemic control despite treatment with a sulfonylurea and metformin. As a result, a proportion of such patients may be able to reach target levels of hemoglobin A_{1c}. Whether our findings represent a thiazolidinedione class effect remains to be demonstrated.

APPENDIX: THE TROGLITAZONE TRIPLE-THERAPY STUDY GROUP

Jean-Luc Ardilouze, MD, Sherbrooke, Quebec; André Bélanger, MD, Laval, Quebec; Makram Bector, MD, Saskatoon, Saskatchewan, Canada; Jean-Marie Ekoe, MD, Montréal, Quebec; Hertzell Gerstein, MD, Hamilton, Ontario; Irene Hramiak, MD, London, Ontario; Robert Josse, MD, Toronto, Ontario; Carol Joyce, MD, St. John's, Newfoundland; David Lau, MD, Ottawa, Ontario; André Nadeau, MD, Ste. Foy, Quebec; Stuart Ross, MD, Calgary, Alberta; Richard Rowe, MD, Halifax, Nova Scotia; Edmond Ryan, MD, Edmonton, Alberta; Hugh Tildesley, MD, Vancouver, British Columbia; and Vincent Woo, MD, Winnipeg, Manitoba.

From McGill University, Montreal, Quebec, Canada; and Parke-Davis Pharmaceutical Research, Ann Arbor, Michigan.

Note: Portions of these data were presented at the 59th Annual Meeting of the American Diabetes Association, June 1999.

Acknowledgments: The authors thank Miggi Tomovici, Nadia Romano, Daniel Strieker, Sandra Vermeulen, and Barbara Faja for their assistance with summarizing data.

Grant Support: By Parke-Davis Pharmaceutical Research Division of Warner-Lambert Company.

Requests for Single Reprints: Jean-François Yalc, MD, McGill University Health Centre, 687 Pine Avenue West, Room H685, Montreal, Quebec H3A 1A1, Canada.



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

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

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

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

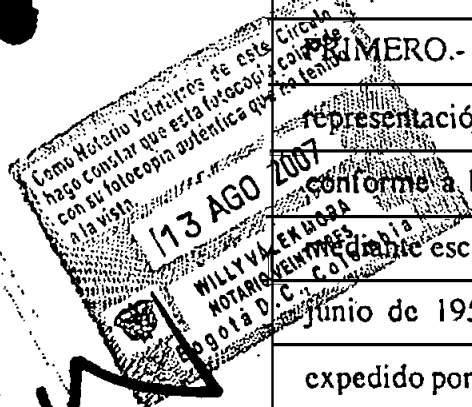
compareció JUAN MANUEL BARBERI OSPINA mayor de edad, vecino de Cali, identificado con la cédula de ciudadanía número 14.949.561 de Cali, y dijo: ----

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

SEGUNDO: Que en tal carácter, por este público instrumento, concede Poder Especial pero amplio y suficiente a JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, vecino de Bogotá, identificado con C.C. # 79.152.473, 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,

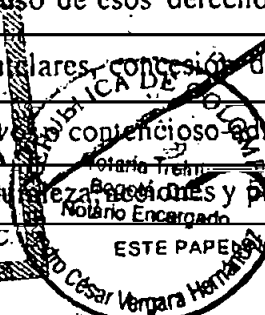
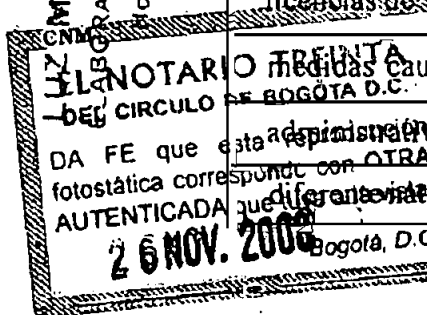
medidas cautelares, concesión de licencia y en general los procesos civiles, penales, administrativos y contencioso-administrativos relacionados con estos derechos u otros de propiedad intelectual y procesos que promovamos o se nos promuevan; y c) para

ESTE PAPEL NO TIENE COSTO ALGUNO PARA EL USUARIO



4539
OCT 23

MERY CORDELLA
LABORACION DE ESCRITURAS
Notaría J. de Cali



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

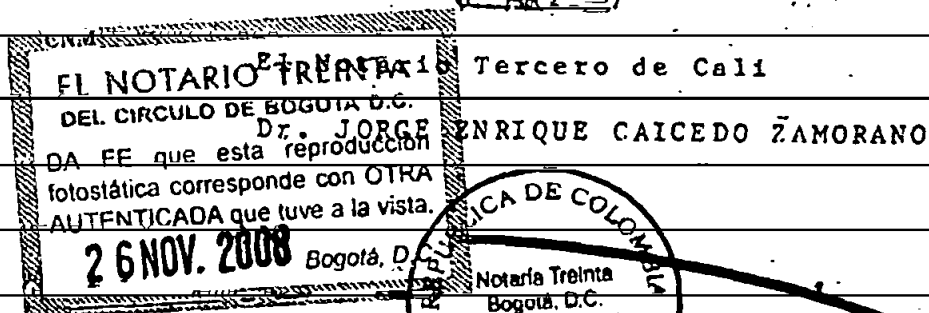
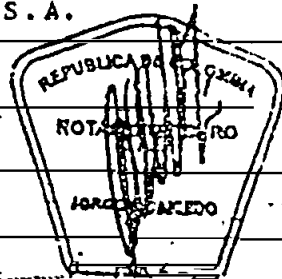
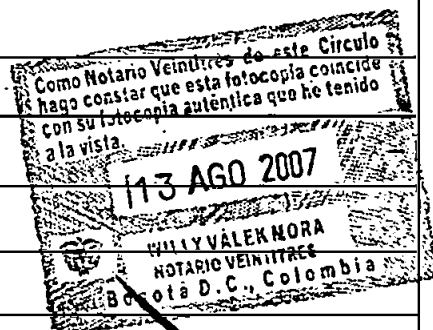
Leído el presente instrumento al otorgante, lo aprobó y en constancia firma conmigo el Notario de todo lo cual doy fe.....

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

91 Juan m Barberi

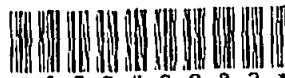
JUAN MANUEL BARBERI OSPINA

En rep. de TECNOQUIMICAS S.A.





01



* 7 6 2 4 0 9 8 2 *



32

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20081124

Hora Certificado 16:12:28

Operacion : 02CP21124071

PAGINA No. 1

null

CERTIFICA:

NOMBRE: TECNOQUIMICAS S.A.

SIGLA : TQ S.A.

DOMICILIO: CALI VALLE

DIRECCION COMERCIAL : ---C 23 7 39

DIRECCION NOTIFICACION JUDICIAL: ---C 23 7 39

CIUDAD: CALI

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

AFILIADO

CERTIFICA:

NIT : 890300466-5

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

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

*** CONTINUA ***

Verificarse en el Libro de Registro de la Cámara de Comercio de Cali

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20081124 Hora Certificado 16:12:28

Operacion : 02CP21124071 PAGINA No. 2

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA NRO. 5664 DEL 12 DE DICIEMBRE DE 2005 NOTARIA TERCERA DE CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 19 DE DICIEMBRE DE 2005 BAJO EL NRO. 14102 DEL LIBRO IX ,SE APROBO LA FUSION POR ABSORCION ENTRE (ABSORBENTE) TECNOQUIMICAS S.A. Y (ABSORBIDA (S)) DISTRIBUIDORA FARMACEUTICA CALOX COLOMBIANA S.A. - EN LIQUIDACION-, ORGANIZACION FARMACEUTICA AMERICANA S.A. OFA - EN LIQUIDACION- .

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

REFORMAS DOCUMENTO INS LIBRO	FECHA.DOC	ORIGEN	FECHA.INS	NRO.
E.P. 4075 16922	05/09/1957	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	27/09/1957	
E.P. 5718 17242	28/11/1957	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	30/12/1957	
E.P. 5507 17529	31/12/1957	NOTARIA PRIMERA DE CALI	13/03/1958	

*** CONTINUA ***



01



* 7 6 2 4 0 9 0 3 *



33

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20081124

Hora Certificado 16:12:28

Operacion : 02CP21124071

PAGINA No. 3

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.P. 6933	20/12/1967	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	28/12/1967
35082			
E.P. 6363	14/11/1968	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	26/11/1968
37141			
E.P. 7711	31/12/1968	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	04/02/1969
37615			
E.P. 5597	30/09/1969	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	18/10/1969
39341			
E.P. 5211	27/08/1970	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	04/09/1970
41379			

*** CONTINUA ***

RECIBI EN LA OFICINA DE NOTARIA EL DIA 12/11/2008 A LAS 16:12 HORAS

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20081124

Hora Certificado 16:12:28

Operacion : 02CP21124071

PAGINA No. 4

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			

*** CONTINUA ***



01



* 7 5 2 4 0 9 8 4 *



34

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20081124

Hora Certificado 16:12:28

Operacion : 02CP21124071

PAGINA No. 5

E.P. 1675 08/05/2008 NOTARIA TERCERA DE CALI 16/05/2008
5362 IX
E.P. 4551 23/10/2008 NOTARIA TERCERA DE CALI 04/11/2008
12416 IX

CERTIFICA:

VIGENCIA: 01 DE ENERO DEL AÑO 2057

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20081124

Hora Certificado 16:12:28

Operacion : 02CP21124071

PAGINA No. 6

?RGANOS DE DIRECCI?N Y ADMINISTRACI?N. PARA LOS FINES DE SU DIRECCI?N, ADMINISTRACI?N Y REPRESENTACI?N, LA SOCIEDAD TIENE LOS SIGUIENTES ?RGANOS: A) ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS. B) JUNTA DIRECTIVA. C) PRESIDENTE EJECUTIVO. D) TRES VICEPRESIDENTES EJECUTIVOS. E) VICEPRESIDENCIAS ADMINISTRATIVAS.

LA DIRECCI?N 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 REPRESENTACI?N LEGAL DE LA SOCIEDAD Y LA GESTI?N DE LOS NEGOCIOS SOCIALES, ESTAR?N A CARGO DEL PRESIDENTE EJECUTIVO Y DE LOS TRES VICEPRESIDENTES EJECUTIVOS.

FUNCIONES DE LA ASAMBLEA DE ACCIONISTAS. ENTRE OTRAS LAS SIGUIENTES: 1) ACORDAR LA FUSI?N DE LA SOCIEDAD, SU TRANSFORMACI?N, LA ENAJENACI?N O EL ARRENDAMIENTO DE LA EMPRESA SOCIAL, LA DISOLUCI?N O LA PRORROGA Y CUALQUIER REFORMA, AMPLIACI?N MODIFICACI?N DEL CONTRATO SOCIAL. 9) AUTORIZAR LA ADQUISICI?N DE ACCIONES PROPIAS, CON SUJECI?N A LOS REQUISITOS ESTABLECIDOS POR LA LEY. 10) ADOPTAR EN GENERAL, TODAS LAS MEDIDAS QUE RECLAMEN EL CUMPLIMIENTO DE LOS ESTATUTOS O EL INTER?S DE LA SOCIEDAD.

LA JUNTA DIRECTIVA SE COMPONE DE SEIS (6) MIEMBROS PRINCIPALES O DIRECTORES, ELEGIDOS POR LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS PARA PER?ODOS DE DOS A?OS, SIN PERJUICIO DE QUE PUEDAN SER REMOVIDOS LIBREMENTE POR LA ASAMBLEA O REELEGIDOS INDEFINIDAMENTE. SIMULT?NEAMENTE CON LA ELECCI?N DE LOS PRINCIPALES, LA ASAMBLEA ELEGIR? SEIS (6) SUPLENTE NUM?RICOS LOS CUALES, EN EL ORDEN DE DESIGNACI?N, REEMPLAZAR?N 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, TENDR? ATRIBUCIONES SUFICIENTES PARA ORDENAR QUE SE EJECUTE O CELEBRE CUALQUIER ACTO O CONTRATO COMPRENDIDO DENTRO DEL OBJETO SOCIAL Y PARA ADOPTAR LAS DETERMINACIONES NECESARIAS EN ORDEN A QUE LA SOCIEDAD CUMPLA SUS FINES Y DE MANERA ESPECIAL, TENDR? LAS SIGUIENTES FUNCIONES ENTRE OTRAS: C) NOMBRAR Y REMOVER LIBREMENTE AL PRESIDENTE EJECUTIVO, A LOS VICEPRESIDENTES EJECUTIVOS Y A LOS VICEPRESIDENTES ADMINISTRATIVOS. E) DISPONER EL ESTABLECIMIENTO O LA CLAUSURA DE SUCURSALES O AGENCIAS, DENTRO O FUERA DEL DOMICILIO SOCIAL. F) FIJAR LAS POL?TICAS DE LA SOCIEDAD EN LOS DIFERENTES ORDENES DE SU ACTIVIDAD, ESPECIALMENTE EN MATERIA FINANCIERA, ECON?MICA Y LABORAL; APROBAR PLANES DE INVERSI?N Y DE PRODUCCI?N; DECIDIR SOBRE NUEVAS LINEAS DE PRODUCCI?N Y VENTA, ESTABLECER NORMAS GENERALES EN MATERIA DE PRECIOS Y DE VENTAS DE LOS PRODUCTOS ELABORADOS POR LA SOCIEDAD O DE LOS MATERIALES Y DEM?S ELEMENTOS EN QUE ELLA NEGOCIE Y DICTAR NORMAS Y REGLAMENTOS PARA LA ORGANIZACI?N Y EL FUNCIONAMIENTO DE TODAS LAS DEPENDENCIAS DE LA SOCIEDAD. G) DETERMINAR LA APLICACI?N QUE DEBA DARSE A LAS UTILIDADES QUE, CON EL CAR?CTER DE RESERVAS DE INVERSI?N, HAYAN SIDO APROPIADAS POR LA ASAMBLEA DE ACCIONISTAS. H) AUTORIZAR PREVIAMENTE LAS OPERACIONES QUE TENGAN POR OBJETO: 1) ADQUIRIR, HIPOTECAR Y EN CUALQUIER OTRA FORMA GRAVAR O LIMITAR

*** CONTINUA ***



01



* 7 6 2 4 0 9 8 5 *



35

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20081124

Hora Certificado 16:12:28

Operacion : 02CP21124071

PAGINA No. 7

EL DOMINIO DE BIENES RA?CES CUYA CUANT?A SEA SUPERIOR A \$100.000.000.00 MONEDA CORRIENTE; 2) CONSTITUIR PRENDA SOBRE BIENES SOCIALES O DARLOS EN ANTICRESIS PARA ACTOS O CONTRATOS CUYA CUANT?A SEA SUPERIOR A \$100.000.000.00 MONEDA CORRIENTE; 3) AUTORIZAR INVERSIONES EN BIENES DE CAPITAL O EFECTUAR REPARACIONES O MEJORAS DE LOS MISMOS, CUANDO UNAS U OTRAS IMPLIQUEN, EN CADA CASO, COSTOS O DESEMBOLSOS EN CUANT?A O SUPERIOR A CIEN MIL D?LARES AMERICANOS (\$US100.000.00). 4) AUTORIZAR LOS CONTRATOS DE MUTUO QUE PUEDAN CELEBRAR LA SOCIEDAD LOS REPRESENTANTES LEGALES CUANDO SU CUANT?A SEA SUPERIOR A \$100.000.000.00 MONEDA LEGAL COLOMBIANA O A US\$300.000.00. L) AUTORIZAR AL REPRESENTANTE LEGAL PARA QUE SOLICITE, LLEGADO EL CASO, QUE SE ADMITA A LA COMPA??A A LA CELEBRACI?N DE CONCORDATO PREVENTIVO CON SUS ACREEDORES. M) SERVIR DE ?RGANO CONSULTIVO Y ASESOR DE LOS REPRESENTANTES DE LA COMPA??A.

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

LOS REPRESENTANTES LEGALES SON MANDATARIOS CON REPRESENTACI?N INVESTIDOS DE FUNCIONES EJECUTIVAS Y ADMINISTRATIVAS Y COMO TALES TIENEN A SU CARGO LA REPRESENTACI?N LEGAL DE LA COMPA??A, LA GESTI?N COMERCIAL Y FINANCIERA, LA RESPONSABILIDAD DE LA ACCI?N ADMINISTRATIVA, LA COORDINACI?N Y LA SUPERVISI?N GENERAL DE LA EMPRESA, LAS CUALES CUMPLIR?N CON ARREGLO A LAS NORMAS DE LOS ESTATUTOS Y A LAS DISPOSICIONES LEGALES Y CON SUJECI?N A LAS ORDENES E INSTRUCCIONES DE LA JUNTA DIRECTIVA.

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

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20081124

Hora Certificado 16:12:28

Operacion : 02CP21124071

PAGINA No. 8

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

CERTIFICA:

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

ORIGEN: JUNTA DIRECTIVA

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

FUE(ON) NOMBRADO(S):

PRESIDENTE EJECUTIVO

FRANCISCO JOSE BARBERI OSPINA

C.C.14445880

VICEPRESIDENTE EJECUTIVO

JUAN MANUEL BARBERI OSPINA

C.C.14949561

VICEPRESIDENTE EJECUTIVO

JUAN BAUTISTA DE LOS RIOS GUTIERREZ

C.C.17108621

VICEPRESIDENTE EJECUTIVO

EMILIO SARDI APARICIO

C.C.14434582

CERTIFICA:

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

ORIGEN: ASAMBLEA DE ACCIONISTAS

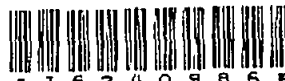
INSCRIPCION: 16 DE MAYO DE 2008 No. 5363 DEL LIBRO IX

FUE(ON) _NOMBRADO(S)

*** CONTINUA ***



01



* 7 6 2 4 0 8 8 5 *



36

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20081124

Hora Certificado 16:12:28

Operacion : 02CP21124071

PAGINA No. 9

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

ANTONIO JAIRO RAMIREZ ECHAVE

C.C.16741040

QUINTO RENGLON

DIEGO HUMBERTO QUIJANO REISNER

C.C.16615708

SEXTO RENGLON

ALONSO BOTERO PARDO

C.C.16830282

SUPLENTES

PRIMER RENGLON

VICTOR RICARDO ROSA GARCIA

C.C.6811102

SEGUNDO RENGLON

ERNESTO TRUJILLO PEREZ

C.C.14984104

TERCER RENGLON

ANA MARIA ALVAREZ ROBLEDO

C.C.31170896

CUARTO RENGLON

GUSTAVO ADOLFO SANCHEZ LESMES

C.C.16625960

QUINTO RENGLON

JORGE ENRIQUE ARIZA BERNAL

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20081124

Hora Certificado 16:12:28

Operacion : 02CP21124071

PAGINA No. 10

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(ON) NOMBRADO(S):

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

CERTIFICA:

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

FUE(ON) NOMBRADO(S):

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

CERTIFICA:

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 24 DE SEPTIEMBRE DE 2008
ORIGEN: DELOITTE & TOUCHE LTDA D & T LTDA
INSCRIPCION: 26 DE SEPTIEMBRE DE 2008 No. 11100 DEL LIBRO IX

FUE(ON) NOMBRADO(S):

REVISOR FISCAL SUPLENTE
PATRICIA GASCA BARRERA

*** CONTINUA ***



01



* 7 6 2 4 0 9 8 7 *



37

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20081124

Hora Certificado 16:12:28

Operacion : 02CP21124071

PAGINA No. 11

C.C.38603726

CERTIFICA:

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

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

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

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA NRO. 307 DEL 31 DE ENERO DE 2002 NOTARIA TERCERA DE CALI, INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 13 DE FEBRERO DE 2002 BAJO EL NRO. 298 DEL LIBRO V MEDIANTE LA CUAL SE LE CONCEDE PODER ESPECIAL, AMPLIO Y SUFICIENTE A JORGE ROBERTO OBANDO RODRIGUEZ, MAYOR DE EDAD, VECINO DE ESTA CIUDAD, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 14.960.183 DE CALI, PARA QUE EN NOMBRE Y REPRESENTACION DE LA SOCIEDAD, CUYA PERSONERIA OSTENTA: lo.) PROMUEVA O DESISTA DE ACCIONES ANTE CORPORACIONES, ENTIDADES O FUNCIONARIOS DEL ORDEN

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20081124

Hora Certificado 16:12:28

Operacion : 02CP21124071

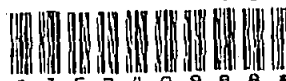
PAGINA No. 12

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

*** CONTINUA ***



01



* 7 5 2 4 0 9 8 8 *



38

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20081124

Hora Certificado 16:12:28

Operacion : 02CP21124071

PAGINA No. 13

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 MAYOR DE EDAD, VECINO DE BOGOTA, IDENTIFICADO CON CEDULA DE CIUDADANIA NUMERO 16.820.530 DE CALI, COMO SU REPRESENTANTE CON PODER ESPECIAL, AMPLIO Y SUFICIENTE, PARA REALIZAR TODOS LOS TRAMITES RELACIONADOS

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20081124

Hora Certificado 16:12:28

Operacion : 02CP21124071

PAGINA No. 14

CON EL PROCEDIMIENTO DE OTORGAMIENTO DE LICENCIA DE VENTA DE LOS PRODUCTOS AGRICOLAS DE LA SOCIEDAD, CON FACULTAD PARA FIRMAR TODO TIPO DE DOCUMENTOS, SOLICITUDES, REQUERIMIENTOS, MEMORIALES RESPUESTAS, ACLARACIONES BIEN SEA ANTE EL INSTITUTO COLOMBIANO AGROPECUARIO ICA, MINISTERIO DEL MEDIO AMBIENTE, MINISTERIO DE PROTECCION SOCIAL O ANTE LAS AUTORIDADES GUBERNAMENTALES COMPETENTES EN LO RELACIONADO CON LOS TRAMITES QUE PERMITAN LA COMERCIALIZACION DE ESE TIPO DE PRODUCTOS. LA FACULTAD TAMBIEN COMPRENDERA LA DE NOTIFICARSE, RESPONDER E INTERPONER RECURSOS DE TODO TIPO DE ACTO ADMINISTRATIVO. EL APODERADO SUSCRIBIRA TODOS LOS DOCUMENTOS Y REALIZAR TODOS LOS ACTOS QUE OBLIGUEN A LA SOCIEDAD ANTE LAS AUTORIDADES MENCIONADAS, PUDIENDO IGUALMENTE NOTIFICARSE DE TODAS LAS ACTUACIONES, ACTOS ADMINISTRATIVOS, DILIGENCIAS O GESTIONES RELACIONADAS O QUE SE DERIVEN DE DICHA ACTIVIDAD Y EN GENERAL, PARA QUE ASUMA LA PERSONERIA A NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A., SIEMPRE QUE LO ESTIME CONVENIENTE, DE MANERA QUE EN NINGUN CASO QUEDE SIN LA DEBIDA REPRESENTACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y CUMPLIMIENTO DE OBLIGACIONES EN LOS ASUNTOS CONCERNIENTES PARA LAS MATERIAS DE QUE TRATA ESTE PODER. EL APODERADO SE CE?IRA RIGUROSAMENTE A LOS TERMINOS EXPRESADOS EN ESTE MANDATO QUE SE OTORGA POR TERMINO INDEFINIDO Y CUALQUIER MODIFICACION O REVOCATORIA SE HARA EXPRESAMENTE POR ESCRITURA PUBLICA.

CERTIFICA:

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

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

*** CONTINUA ***



01



* 7 6 2 4 0 9 8 9 *



39

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20081124

Hora Certificado 16:12:28

Operacion : 02CP21124071

PAGINA No. 15

COMPETENCIA DESLEAL, A CUYO EFECTO LA AUTORIZO, EN TODO LO CONCERNIENTE A LOS SIGUIENTES ASUNTOS: A) OBTENCION DE PATENTES DE INVENCION, DE MODELO DE UTILIDAD, ESQUEMAS DE TRAZADOS DE CIRCUITOS INTEGRADOS, DISEÑOS INDUSTRIALES, EL REGISTRO DE MARCAS DE PRODUCTOS O SERVICIOS; LEMAS COMERCIALES; DEPOSITO DE NOMBRES Y ENSEÑAS COMERCIALES, INDICACIONES GEOGRAFICAS; RENOVACION DE SIGNOS DISTINTIVOS, RENOVACIONES, AFECTACIONES AL REGISTRO, INSCRIPCION DE CONTRATOS, SOLICITUD Y RENOVACION DE NOMBRES DE DOMINIO; B) PRESENTACION DE OPOSICIONES AL REGISTRO DE MARCAS DE TERCERO, PRESENTACION DE ALEGATOS EN DEFENSA DE OPOSICIONES AL REGISTRO, ACCION DE CANCELACION, ACCION POR INFRACCION DE DERECHOS, REVOCATORIA DIRECTA, ACCION DE NULIDAD, ACCION DE NULIDAD Y RESTABLECIMIENTO DEL DERECHO, ACCION REIVINDICATORIA, ACCIONES DE TUTELA, POPULARES, DE GRUPO, DE CLASE; ACCIONES Y PROCESOS QUE PROMOVAMOS O SE NOS PROMUEVAN; C) AGOTAMIENTO DE LA VIA GUBERNATIVA, EJERCICIO DEL DERECHO DE PETICION ANTE CUALQUIER PERSONA O AUTORIDAD; D) SOLICITUD DE MEDIDAS CAUTELARES, PRESENTACION DE ACCIONES MEDIANTE PROCESOS CIVILES, PENALES, ADMINISTRATIVOS O CONTENCIOSO ADMINISTRATIVOS RELACIONADOS CON ESTOS DERECHOS U OTROS DE DIFERENTE NATURALEZA, MEDIDAS EN FRONTERA, ACCIONES Y PROCESOS QUE PROMOVAMOS O SE NOS PROMUEVAN; E) OBTENER Y TRAMITAR TODO LO RELACIONADO CON EL RECONOCIMIENTO DE DERECHOS DE AUTOR, DERECHOS CONEXOS Y NUEVAS TECNOLOGIAS Y SU PROTECCION LEGAL; F) SOLICITUD DE REGISTRO Y RENOVACION DE CONTRATOS DE TRANSFERENCIA DE TECNOLOGIA; G) OBTENER Y TRAMITAR TODO LO RELACIONADO CON LICENCIAS DE FUNCIONAMIENTO, REGISTROS SANITARIOS, AUTORIZACION DE CERTIFICADOS DE LIBRE VENTA, AUTORIZACION DE PUBLICIDAD ANTE EL MINISTERIO DE PROTECCION SOCIAL O EL INVIMA O ANTE CUALQUIER AUTORIDAD SANITARIA; H) OBTENCION DE CERTIFICADOS DE CARENCIA DE INFORMES POR TRAFICO DE ESTUPEFACIENTES, RENOVACIONES, AUTORIZACIONES EXTRAORDINARIAS ANTE LA DIRECCION NACIONAL DE ESTUPEFACIENTES O EL CONSEJO NACIONAL DE ESTUPEFACIENTES; I) SOLICITUD DE AUTORIZACIONES PARA PROMOCIONES, RIFAS Y JUEGOS ANTE ETESA O ANTE LAS AUTORIDADES COMPETENTES DEL ORDEN LOCAL, DISTRITAL O DEPARTAMENTAL; Y EN GENERAL CUALQUIERA OTRA PETICION ANTE LAS AUTORIDADES ADMINISTRATIVA, ASI COMO PARA NOTIFICARSE DE CUALQUIER PROVIDENCIA Y RENUNCIAR A TERMINOS. EN TODOS LOS ASUNTOS ARRIBA DETERMINADOS LA APODERADA QUEDA FACULTADA PARA SUSTITUIR TOTAL O PARCIALMENTE ESTE MANDATO, TRANSIGIR, CONCILIAR EXTRAJUDICIAL O JUDICIALMENTE, ADMITIR LOS HECHOS DEL PROCESO PERO NO PARA CONFESAR, DESISTIR, CANCELAR, RECIBIR, RENUNCIAR Y RATIFICAR LOS ACTOS DE AGENTES OFICIOSOS.

CERTIFICA:

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

1. ANA MARÍA ALVAREZ R., CON C.C. 31.170.896 DE CALI Y JORGE ENRIQUE GIRALDO, CON C.C. 16.784.794 DE CALI, OBRARAN COMO APODERADOS ESPECIALES PARA EL

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20081124

Hora Certificado 16:12:28

Operacion : 02CP21124071

PAGINA No. 16

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 TECNOQU?MICAS S.A.

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

C. SUSCRIBIR ACUERDOS CON LOS EMPLEADOS DE LA SOCIEDAD.

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

E. FIRMAR TODOS LOS DOCUMENTOS Y ATENDER TODOS LOS TR?MITES ANTE LAS CAJAS DE COMPENSACI?N FAMILIAR, EMPRESAS PRESTADORAS DE SERVICIOS DE SALUD (EPS), FONDOS DE PENSIONES Y CESANT?AS, ADMINISTRADORA DE RIESGOS PROFESIONALES (ARP), INSTITUTO DE LOS SEGUROS SOCIALES (ISS). ESTA FACULTAD TAMBI?N COMPRENDE LA DESIGNACI?N DE APODERADOS.

F. ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACI?N, DECLARACIONES DE PARTE Y RENDICI?N DE TESTIMONIOS DENTRO DE LOS PROCESOS DE LA JURISDICCI?N LABORAL Y TR?MITES ADMINISTRATIVOS, CUANDO ELLO SEA REQUERIDO.

G. RESPONDER LAS DEMANDAS DE TUTELA DIRECTAMENTE O A TRAV?S DE APODERADO ESPECIAL.

H. SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE TODO TIPO CON ENTIDADES EDUCATIVAS DE TODO ORDEN, SIN LIMITACI?N DE CUANT?A.

I. SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS Y ESCRITURAS DE DONACI?N QUE SEAN AUTORIZADAS POR LA JUNTA DIRECTIVA, SIN LIMITACI?N ALGUNA.

J. SUSCRIBIR TODOS LOS CONTRATOS DE CONSTRUCCI?N, INSTALACI?N, SERVICIOS, REPARACIONES Y ADECUACIONES QUE SE REALICEN Y PRESTEN EN LA PLANTA Y SEDE ADMINISTRATIVA DE TECNOQU?MICAS S.A. LOCALIZADAS EN CALI, HASTA POR LA SUMA EQUIVALENTE A TRESCIENTOS (300) SALARIOS M?NIMOS LEGALES MENSUALES, DARLOS POR TERMINADO POR CUALQUIER CAUSA, PRESENTAR RECLAMOS ANTE LAS COMPA??AS ASEGURADORAS, EXIGIR EL PAGO DE MULTAS E INDEMNIZACIONES DE CUALQUIER TIPO QUE EST?N PACTADAS EN LOS RESPECTIVOS CONTRATOS Y EL CUMPLIMIENTO DE ELLOS.

K. ANTE EL MINISTERIO DEL MEDIO AMBIENTE Y ORGANISMOS DE CONTROL AMBIENTAL DEL ORDEN NACIONAL, DEPARTAMENTAL Y MUNICIPAL O DISTRITAL: FORMULAR SOLICITUDES, SUSCRIBIR TODOS LOS DOCUMENTOS QUE SE REQUIERAN PRESENTAR, RENDIR DECLARACIONES, NOTIFICARSE DIRECTAMENTE O POR MEDIO DE APODERADO, EN TODOS LOS

*** CONTINUA ***



01



* 7 6 2 4 0 9 9 0 *



40

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20081124

Hora Certificado 16:12:28

Operacion : 02CP21124071

PAGINA No. 17

TR?MITES QUE LA SOCIEDAD TECNOQUIMICAS S.A. REQUIERA ADELANTAR ANTE LA ENTIDAD, AS? COMO DESIGNAR APODERADOS PARA INICIAR O RESPONDER PROCESOS DE CAR?CTER JUDICIAL O GUBERNATIVO.

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

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

PAR?GRAFO I. EN LA ATENCI?N DE TODOS LOS ASUNTOS MENCIONADOS TENDR? LA FACULTAD DE DESIGNAR APODERADOS PARA INICIAR, RESPONDER REQUERIMIENTOS O DEMANDAS, O HACERSE PARTE EN PROCESOS DE CAR?CTER JUDICIAL, GUBERNATIVO, TRIBUNALES DE ARBITRAMIENTO Y RECLAMOS ANTE LAS COMPA??AS ASEGURADORAS.

PAR?GRAFO II. LOS APODERADOS EJERCER?N SUS FUNCIONES DE MANERA INDIVIDUAL Y SIN ORDEN DE PRELACI?N.

2. JORGE ENRIQUE ARIZA BERNAL, IDENTIFICADO CON LA C?DULA DE CIUDADAN?A NO. 19.494.493 DE BOGOT?, PARA EL EJERCICIO DE LAS SIGUIENTES FACULTADES:

A. ANTE EL MINISTERIO DEL MEDIO AMBIENTE: FORMULAR SOLICITUDES, SUSCRIBIR TODOS LOS DOCUMENTOS QUE SE REQUIERAN PRESENTAR, RENDIR DECLARACIONES, NOTIFICARSE DIRECTAMENTE O POR MEDIO DE APODERADO, EN TODOS LOS TR?MITES QUE LA SOCIEDAD TECNOQU?MICAS S.A. REQUIERA ADELANTAR ANTE LA ENTIDAD, AS? COMO DESIGNAR APODERADOS PARA INICIAR O RESPONDER PROCESOS DE CAR?CTER 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 TR?MITES QUE LA SOCIEDAD TECNOQU?MICAS S.A. REQUIERA ADELANTAR ANTE LA ENTIDAD, AS? COMO DESIGNAR APODERADOS PARA INICIAR O RESPONDER PROCESOS DE CAR?CTER JUDICIAL O GUBERNATIVO.

C. ANTE EL FONDO NACIONAL DE ESTUPEFACIENTES Y DIRECCI?N 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 TR?MITES QUE LA SOCIEDAD TECNOQU?MICAS S.A. REQUIERA ADELANTAR ANTE LAS CITADAS ENTIDADES, SUSCRIBIR LAS ACTAS DE VISITA, Y DESIGNAR APODERADOS PARA NOTIFICARSE DE ACTOS ADMINISTRATIVOS, INICIAR O RESPONDER PROCESOS DE CAR?CTER JUDICIAL O ADMINISTRATIVO DE CUALQUIER ORDEN.

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20081124

Hora Certificado 16:12:28

Operacion : 02CP21124071

PAGINA No. 18

D. EN TODO LO RELACIONADO CON LOS TR?MITES DE IMPORTACIONES Y EXPORTACIONES, SEG?N SE INDICA:

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

II. OTORGAR PODERES Y SUSCRIBIR TODOS LOS DOCUMENTOS QUE SE PRESENTEN Y TRAMITEN ANTE LAS SOCIEDADES PORTUARIAS DE BUENAVENTURA, CARTAGENA Y BARRANQUILLA, AS? COMO RESPONDER Y ATENDER LOS TR?MITES DIRECTAMENTE O A TRAV?S DE APODERADOS.

III- OTORGAR PODERES ESPECIALES Y GENERALES, OTORGAR GARANT?AS 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 INTERMEDIACI?N 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 ANTINARC?TICOS QUE SE PRESENTAN ANTE LA POLIC?A AEROPORTUARIA BIEN DIRECTAMENTE O AUTORIZANDO A LOS JEFES DE BODEGA DE YUMBO Y JAMUND? PARA ESE TR?MITE DOCUMENTOS DENTRO DE LOS TR?MITES DE EXPORTACIONES O REEMBARQUES DE MERCANC?AS, Y EN GENERAL ATENDER TODAS LAS DILIGENCIAS DIRECTAMENTE U OTORGAR PODER AUN TERCERO.

D. SUSCRIBIR CONTRATOS DE CONSTRUCCI?N Y DE OBRA QUE SE REALICEN Y PRESTEN EN LAS PLANTAS DE TECNOQU?MICAS S.A. LOCALIZADAS EN JAMUND?, YUMBO Y VILLA RICA (DEPARTAMENTO DEL CAUCA EN EL CONJUNTO INDUSTRIAL PARQUESUR) HASTA POR LA SUMA EQUIVALENTE A TRESIENTOS (300) SALARIOS M?NIMOS LEGALES MENSUALES.

E. SUSCRIBIR CONTRATOS, SIN LIMITACI?N DE CUANT?A QUE TENGA QUE VER CON LA ADQUISICI?N DE EQUIPO Y MAQUINARIA, REPARACI?N, ADECUACI?N, INSTALACI?N, SERVICIOS T?CNICOS Y DE ASESOR?A.

E. SUSCRIBIR CONTRATOS DE FABRICACI?N CON TERCEROS BIEN SEA QUE TECNOQU?MICAS OBRE COMO FABRICANTE O COMO PROPIETARIO.

PARAGRAFO. EN LA ATENCI?N DE TODOS LOS ASUNTOS MENCIONADOS TENDR? LA FACULTAD DE DESIGNAR APODERADOS PARA INICIAR, RESPONDER REQUERIMIENTOS O DEMANDAS, O HACERSE PARTE EN PROCESOS DE CAR?CTER JUDICIAL O ADMINISTRATIVO DE CUALQUIER ORDEN.

3. MAR?A TERESA CA?ON DE GUZMAN, IDENTIFICADA CON LA C?DULA DE CIUDADAN?A NO. 31.238.104 DE CALI, CARLOS ARTURO PE?A NIETO IDENTIFICADO CON LA C?DULA DE

*** CONTINUA ***



01



* 7 6 2 4 0 9 9 1 *



41

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20081124

Hora Certificado 16:12:28

Operacion : 02CP21124071

PAGINA No. 19

CIUDADAN?A NO. 19.483.439 DE BOGOT? Y ?NGELA MAR?A CORREA CARDONA IDENTIFICADA
CON LA C?DULA DE CIUDADAN?A 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 TECNOQU?MICAS S.A. EN:

A. EN TODOS LOS ASUNTOS CAMBIARIOS, CON FACULTAD PARA FIRMAR DECLARACIONES DE
CAMBIOS SEA POR CR?DITOS EN MONEDA EXTRANJERA, POR MOVIMIENTOS DE LA CUENTAS
CORRIENTES DE COMPENSACI?N, IMPORTACIONES DE BIENES Y SERVICIOS,
TRANSFERENCIAS Y OTROS CONCEPTOS, REGISTRO DE PR?STAMOS EN MONEDA EXTRANJERA
OTORGADOS A LA EMPRESA EN SU CONDICI?N DE RESIDENTE Y TODOS AQUELLOS
DOCUMENTOS, DECLARACIONES O RESPUESTAS A REQUERIMIENTOS QUE DEBAN HACERSE ANTE
EL BANCO DE LA REP?BLICA U OTRAS ENTIDADES GUBERNAMENTALES RESPECTO DE
OPERACIONES EN EL MERCADO CAMBIARIO.

LOS APODERADOS SUSCRIBIR?N 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 PERSONER?A A NOMBRE DE TECNOQU?MICAS S.A., BIEN SEA DIRECTAMENTE
O A TRAV?S DE APODERADO, SIEMPRE QUE LO ESTIMEN CONVENIENTE, DE MANERA QUE EN
NING?N CASO QUEDE SIN LA DEBIDA REPRESENTACI?N EN LA SALVAGUARDIA DE SUS
DERECHOS Y CUMPLIMIENTO DE OBLIGACIONES DE CAR?CTER CAMBIARIO Y EN LOS ASUNTOS
CONCERNIENTES PARA LAS MATERIAS DE QUE TRATA ESTE PODER.

B. EN RELACI?N CON SECTOR FINANCIERO:

I. SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE CR?DITO Y LEASING CON LOS BANCOS, ENTIDADES
FINANCIERAS, COMPA??AS DE FINANCIAMIENTO COMERCIAL, DE ACUERDO CON LOS CUPOS
FIJADOS POR LA JUNTA DIRECTIVA, AS? COMO LOS PAGAR?S, LOS CONTRATOS DE
GARANT?A PRENDAR?A E HIPOTECARIA, LA CONFIRMACI?N DE FORWARDS Y TODOS LOS
DEM?S DOCUMENTOS QUE SEAN REQUERIDOS PARA LA CULMINACI?N Y FORMALIZACI?N DE
ESTOS TR?MITES.

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

II. SUSCRIBIR LOS FORMATOS Y CONTRATOS DE APERTURAS DE CUENTAS CORRIENTES,
AHORROS, SERVICIOS DE BANCA VIRTUAL, LOS FORMATOS DE PROVEEDORES PARA PAGOS
POR TRANSFERENCIA ELECTR?NICA Y LOS FORMULADOS ?NICOS DE CONOCIMIENTO DE
PERSONA JUR?DICA QUE EXIGE EL SECTOR FINANCIERO.

III. SUSCRIBIR LAS LETRAS DE COBRANZA Y LAS CARTAS DE CR?DITO.

C. SOLICITAR TIDIS Y FIRMAR TODOS LOS DOCUMENTOS RELACIONADOS CON ESTE
TR?MITE.

D. EN RELACI?N CON LA COMPA??AS ASEGURADORAS:

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20081124

Hora Certificado 16:12:28

Operacion : 02CP21124071

PAGINA No. 20

I. SUSCRIBIR DOCUMENTOS DE RECLAMACION Y OTORGAR PODERES PARA QUE COMPAREZCAN A LAS AUDIENCIAS DE RECLAMACIONES, ASÍ COMO LOS DOCUMENTOS DE TRANSACCION. ESTAS FACULTADES SE OTORGAN SIN LIMITACION DE CUANTIA.

II. SUSCRIBIR LAS CARTAS DE NO RECLAMACION A LAS COMPAÑIAS ASEGURADORAS POR OCURRENCIA DE SINIESTROS Y LAS RESPECTIVAS CONSTANCIAS.

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

E. FORMULAR PETICIONES RELACIONADAS CON LAS FACULTADES OTORGADAS.

PARAGRAFO 1. EN LA ATENCION DE TODOS LOS ASUNTOS MENCIONADOS TENDRA LA FACULTAD DE DESIGNAR APODERADOS PARA INICIAR, RESPONDER REQUERIMIENTOS O DEMANDAS, O HACERSE PARTE EN PROCESOS DE CARACTER JUDICIAL O GUBERNATIVO.

PARAGRAFO II. LOS APODERADOS EJERCERAN SUS FUNCIONES DE MANERA INDIVIDUAL Y SIN ORDEN DE PRELACION.

4. ADRIANA JIMENEZ 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 RECUPERACION DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACION, CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRA PROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS RELACIONADOS CON LAS DEUDAS A FAVOR DE TECNOQUIMICAS S. A.

B. SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE ARRENDAMIENTO DE INMUEBLES, SU MODIFICACION Y O TERMINACION, INVENTARIOS Y ANEXOS PERTINENTES, BIEN SEA QUE LA SOCIEDAD OBRE COMO ARRENDADOR O ARRENDATARIO, SIN LIMITACION DE CUANTIA. ESTA FUNCION LA PODRA EJERCER DIRECTAMENTE O MEDIANTE LA DESIGNACION DE APODERADOS.

C. SUSCRIBIR LOS FORMATOS DE AUTORIZACION DE CREACION DE CLIENTES Y PROVEEDORES DE LA EMPRESA.

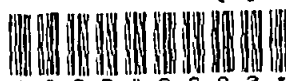
D. EN RELACION CON LOS VEHICULOS DE TODO TIPO QUE FIGUREN A NOMBRE DE TECNOQUIMICAS, TIENE LA FACULTAD DE SUSCRIBIR LOS FORMULARIOS OFICIALES PARA TODO TIPO DE TRAMITE, ENTRE ELLOS EL TRASPASO, QUE SE REQUIERA REALIZAR, ANTE LAS SECRETARIAS DE TRANSITO Y ANTE LAS AUTORIDADES DE TRANSITO Y TRANSPORTE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

PARAGRAFO. EN LA ATENCION DE TODOS LOS ASUNTOS MENCIONADOS TENDRA LA FACULTAD DE DESIGNAR APODERADOS PARA INICIAR, RESPONDER REQUERIMIENTOS O DEMANDAS, O

*** CONTINUA ***



01



* 7 5 2 4 0 9 9 2 *



42

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20081124

Hora Certificado 16:12:28

Operacion : 02CP21124071

PAGINA No. 21

HACERSE PARTE EN PROCESOS DE CAR?CTER JUDICIAL O ADMINISTRATIVO DE CUALQUIER ORDEN.

ESTOS PODERES ESTAR?N VIGENTES HASTA TANTO SEAN REVOCADOS O MODIFICADOS
EXPRESAMENTE POR DOCUMENTO PRIVADO.

CERTIFICA:

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

- GERMAN ALBERTO SUAREZ HINCAPIE, C.C. 16.722.521 DE CALI, SUBGERENTE FINANCIERO Y ADMINISTRATIVO DE LA REGIONAL CENTRO PACIFICO DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN CALI.

- MARIA VICTORIA VARGAS PORRAS, C.C. 39.638.185 DE BOGOTA, SUBGERENTE FINANCIERO Y ADMINISTRATIVO DE LA REGIONAL CUNDINAMARCA DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN BOGOTA D.C.

- ESPERANZA GRANADOS JAIMES, C.C. 63.392.189 DE MALAGA (SANTANDER), SUBGERENTE ADMINISTRATIVO DE LA REGIONAL CUNDINAMARCA DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN BOGOTA D.C.

- DIEGO FERNANDO MU?OZ QUINTERO, C.C. 94.282.452 DE CALI, SUBGERENTE FINANCIERO Y ADMINISTRATIVO DE LA REGIONAL ANTIOQUIA DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN MEDELLIN.

- CARLOS ORLANDO MUTIS PICON, C.C. 91.200.418 DE BUCARAMANGA, SUBGERENTE FINANCIERO Y ADMINISTRATIVO DE LA REGIONAL ORIENTE DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN BUCARAMANGA.

- DANIEL AMEZQUITA LIZARAZO, C.C. 8.681.962 DE BARRANQUILLA, SUBGERENTE FINANCIERO Y ADMINISTRATIVO DE LA REGIONAL ATLANTICO DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN BARRANQUILLA.

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

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

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20081124

Hora Certificado 16:12:28

Operacion : 02CP21124071

PAGINA No. 22

DEMANDADO O TERCERO INTERVINIENTE.

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

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

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

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

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

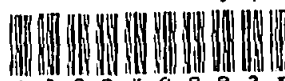
6. SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE PRENDA SOBRE VEHICULOS DE PROPIEDAD DE TERCEROS PARA RESPALDAR LOS PRESTAMOS QUE LA EMPRESA OTORQUE Y TODO LOS DOCUMENTOS QUE SEAN REQUERIDOS PARA SU FORMALIZACION ANTE LAS SECRETARIAS DE TRANSITO Y/O MOVILIDAD DE LOS RESPECTIVOS MUNICIPIOS. ESTE PODER TAMBIEN COMPRENDE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

7. PARA QUE EN DESARROLLO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO ADQUIERA Y ENAJENE TODA CLASE DE BIENES MUEBLES CUYA FINALIDAD SEA NECESARIA

*** CONTINUA ***



01



* 7 6 2 4 0 9 9 3 *



43

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20081124

Hora Certificado 16:12:28

Operacion : 02CP21124071

PAGINA No. 23

PARA EL MEJOR DESEMPEÑO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO HASTA POR LA SUMA QUE INDIQUE LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD.

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

CERTIFICA:

CAPITAL AUTORIZADO: \$27,200,000,000
NUMERO DE ACCIONES: 54,400,000
VALOR NOMINAL: \$500
CAPITAL SUSCRITO: \$19,613,589,000
NUMERO DE ACCIONES: 39,227,178
VALOR NOMINAL: \$500
CAPITAL PAGADO: \$19,613,589,000
NUMERO DE ACCIONES: 39,227,178
VALOR NOMINAL: \$500

CERTIFICA:

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

CONTROLANTE: TECNOQUIMICAS S.A.
DOMICILIO: CALI
NACIONALIDAD: COLOMBIANA

CONTROLADA: INDUGRAFICAS S.A.
DOMICILIO: CALI
NACIONALIDAD: COLOMBIANA

ACTIVIDAD: LAS ACTIVIDADES DE INDUGRAFICAS S.A. CORRESPONDEN AL DESARROLLO DE NEGOCIOS RELACIONADOS CON LAS ARTES GRAFICAS, LA DISTRIBUCION DE LAS MISMAS YA SEA DE SUS PRODUCTOS PROPIOS O POR CONTRATO, TANTO EN EL MERCADO NACIONAL COMO EN EL INTERNACIONAL.

UNIDAD DE PROPOSITO Y ADMINISTRACION. ENTRE TECNOQUIMICAS E INDUGRAFICAS S.A. EXISTE UNIDAD DE PROPOSITO Y DIRECCION YA QUE LOS PLANES Y OBJETIVOS DE ESTA 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.

*** CONTINUA ***

IMPRESO EN LA CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20081124

Hora Certificado 16:12:28

Operacion : 02CP21124071

PAGINA No. 24

CERTIFICA:

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

CONTROLANTE: TECNOQUIMICAS S.A.

DOMICILIO: CALI

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

CONTROLADA: TECNOFAR TQ S.A.

DOMICILIO: VILLA, RICA DEPARTAMENTO DEL CAUCA

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

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

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

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

CERTIFICA

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 17 DE SEPTIEMBRE DE 2008

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

CONSTA LA SITUACION DE CONTROL:

SOCIEDAD CONTROLANTE

DENOMINACION: TECNOQUIMICAS S.A.

DOMICILIO: SANTIAGO DE CALI, DEPARTAMENTO DEL VALLE DEL CAUCA

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

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

FILIAL

*** CONTINUA ***



01



* 7 6 2 4 0 9 9 4 *



44

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20081124

Hora Certificado 16:12:28

Operacion : 02CP21124071

PAGINA No. 25

DENOMINACION: COLOMBIANA DE ADHESIVOS COLDESIVOS S.A.

DOMICILIO: CALI

NACIONAL: COLOMBIANA

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

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

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 14 DE OCTUBRE DE 2008
INSCRIPCION: 17 DE OCTUBRE DE 2008 No.11849 DEL LIBRO IX

CONSTA LA SITUACION DE CONTROL:

SOCIEDAD CONTROLANTE

DENOMINACION: TECNOQUIMICAS S.A.

DOMICILIO: SANTIAGO DE CALI, DEPARTAMENTO DEL VALLE DEL CAUCA

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

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

SOCIEDAD CONTROLADA

DENOMINACION: UROTEC S.A.

DOMICILIO: CALI

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

ACTIVIDAD: LA PROMOCION Y REALIZACION DE ACTIVIDADES DE INVESTIGACIONES MÉDICAS FARMACÉUTICAS EN EL ÁREA DE LA UROLOGÍA Y OTRAS ESPECIALIDADES, BIEN SEA DIRECTAMENTE O A TRAVÉS DE OTRAS INSTITUCIONES CIENTÍFICAS RECONOCIDAS. LA PROMOCION DE LA EDUCACION MÉDICA Y DE LA PREVENCIÓN, ASÍ COMO LA FABRICACION, IMPORTACION Y EXPORTACION DE LOS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS AFINES. SUBORDINACION. TECNOQUIMICAS S.A., TIENE SUSCRITAS Y PAGADAS ACCIONES EN UROTEC S.A. EN PORCENTAJE SUPERIOR AL NOVENTA POR CIENTO (90%) DEL CAPITAL SUSCRITO Y PAGADO DE DICHA SOCIEDAD, LO QUE CONFIGURA SITUACION DE SUBORDINACION EN QUE LA PRIMERA ES LA MATRIZ Y LA SEGUNDA LA FILIAL.

CERTIFICA

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 14 DE OCTUBRE DE 2008
INSCRIPCION: 17 DE OCTUBRE DE 2008 No.11850 DEL LIBRO IX

CONSTA LA SITUACION DE CONTROL:

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20081124

Hora Certificado 16:12:28

Operacion : 02CP21124071

PAGINA No. 26

SOCIEDAD CONTROLANTE

DENOMINACION: TECNOQUIMICAS S.A.

DOMICILIO: SANTIAGO DE CALI, DEPARTAMENTO DEL VALLE DEL CAUCA

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

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

SOCIEDAD CONTROLADA

DENOMINACION: INVESTIGACIONES FARMOQUIMICAS COLOMBIANAS S.A. IFC S.A.

DOMICILIO: BOGOTÁ D.C.

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

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

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

CERTIFICA

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 03 DE OCTUBRE DE 2008

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

CONSTA LA SITUACION DE CONTROL:

SOCIEDAD CONTROLANTE

DENOMINACION: TECNOQUIMICAS S.A.

DOMICILIO: SANTIAGO DE CALI, DEPARTAMENTO DEL VALLE DEL CAUCA

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

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

SOCIEDAD CONTROLADA

DENOMINACION: TECNOQUIMICAS DE ECUADOR S.A.

DOMICILIO: DISTRITO METROPOLITANO DE QUITO, REPÚBLICA DEL ECUADOR

NACIONALIDAD: ECUATORIANA

ACTIVIDAD: VENTA AL POR MAYOR DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, VETERINARIOS Y AGRÍCOLAS; DE SUSTANCIAS ADHESIVAS, COSMÉTICAS Y DE HIGIENE Y DE PRODUCTOS

*** CONTINUA ***



01



* 7 6 2 4 0 9 9 5 *



45

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20081124

Hora Certificado 16:12:28

Operacion : 02CP21124071

PAGINA No. 27

QU?MICOS ORG?NICOS E INORG?NICOS.

SUBORDINACI?N. TECNOQU?MICAS S.A., TIENE SUSCRITAS Y PAGADAS ACCIONES EN TECNOQU?MICAS DEL ECUADOR S.A. EN PORCENTAJE EQUIVALENTE AL 94.55% DEL CAPITAL SUSCRITO Y PAGADO DE DICHA SOCIEDAD, LO QUE CONFIGURA SITUACI?N DE SUBORDINACI?N EN QUE LA PRIMERA ES LA MATRIZ Y LA SEGUNDA LA FILIAL.

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.

CERTIFICA:

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

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20081124 Hora Certificado 16:12:28

Operacion : 02CP21124071 PAGINA No. 28

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

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

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 A?O 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 A?O 2008

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

*** CONTINUA ***



01



1 7 6 2 4 0 9 9 6 *



CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20081124

Hora Certificado 16:12:28

Operacion : 02CP21124071

PAGINA No. 29

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

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

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

DADO EN CALI A LOS 24 DIAS DEL MES DE NOVIEMBRE DEL AÑO 2008 HORA: 04:09:37

DIEGO FERNANDO CAMPO GARCIA

ESTADO DE LA NACIÓN

47

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-7

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 89,994
FECHA : NOVIEMBRE 18 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-035079- -00004-0000

Fecha: 2008-11-28 16:48:55 Dep: 2020 NULCACION
Lm: 11 PATENTILLI Lvs: 376 FASE NACIONAL
Act: 400 OPOSITOR SERVILR Folio: 47

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LAFRANCOL S.A.	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	91710264	12/11/2008	1,862,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: DOSCIENTOS SESENTA Y SEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D.C.,

Doctora:
Dilia María Rodríguez D'Aleman
Apoderada

Oficio N°:
2116

ASUNTO:

Radicación PCT N°	08-35079
Trámite	011
Evento	378
Actuación	440
Folios	008

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 la doctora Eliana Isaura Moreno Bohórquez, en su calidad de apoderada de Procaps 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.

DORIS ELENA POLO CORDOBA
Jefe de la División de Nuevas Creaciones (E).

20 FEB. 2009

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

202021

49

2020
Bogotá, D.C.,

Doctora:
Dilia María Rodríguez D'Aleman
Apoderada

Oficio N°: 2117

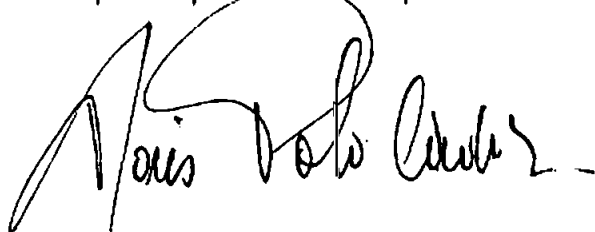
ASUNTO:

Radicación PCT N°	08-35079
Trámite	011
Evento	378
Actuación	440
Folios	031

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.



DORIS ELENA POLO CORDOBA
Jefe de la División de Nuevas Creaciones (E).

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

202021