



No. 08-105757-00004-0000

Fecha: 2010-05-25 16:26:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 79

ación

**FORMULARIO UNICO DE OPOSICION
2000-12**

1

OPOSICION A:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado para Circuitos Integrados

☐ Marcas de Productos o Servicios

☐ Marca Colectiva

☐ Marca de Certificación

☐ Lema Comercial

2

SOLICITUD PUBLICADA

Número del expediente: 08 105.757.
Solicitante: PARTHENIOS BOULIKAS.
Apoderado: MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO.
Título de la nueva creación o denominación del signo:
**TRATAMIENTO PARA EL CANCER USANDO OXALIPLATINA
ENCAPSULADA EN LIPOSOMAS Y COENCAPSULAMIENTO EN LA
PARTÍCULA DEL LIPOSOMA DE MAS DE UNA PREPARACIÓN
FARMACÉUTICA O GENES.**
Gaceta 613 de 19 Febrero 2010, número de publicación 1340.

3

OPOSICION PRESENTADA POR:

OPOSITOR	Nombre: TECNOQUIMICAS S.A. Sociedad comercial organizada y existente a las leyes Colombianas, con domicilio y sede principal en la Ciudad de Cali Valle. Dirección: Calle 23 # 7-39 Cali - Valle Teléfono: 882 5555 Fax: 883 8859 E-mail: Domicilio: Cali - Valle	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☒ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 890 300 466-5
REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: José Luis Reyes Villamizar Dirección: Cra. 17 No. 88-23, Of. 205 Teléfono: (1) 621.26.31 E-mail: info@reyes-abogados.com Fax: (1) 621.25.42 Domicilio: Bogotá, D.C.	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 79'152.473 de Usaquén TP 44655

4

FUNDAMENTOS DE LA OPOSICION:

Causa: Incumplimiento de requisitos de patentabilidad (Título II, Capítulo I, Decisión 486 de 2000). Se violan los artículos 14, (las patentes de invención deben ser nuevas, tener nivel inventivo y ser susceptibles de aplicación industrial) 16, 18 y 20 literal d) (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

2

5 Comprobante de pago No. 10-42.505 (Oposición) Fecha Mayo 25 de 2010
70-242.5016 (Prórroga) Fecha Mayo 25 de 2010

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: 

REYES & REYES

A B O G A D O S

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF:

EXPEDIENTE 08 105.757.

TÍTULO SOLICITADO:

TRATAMIENTO PARA EL CANCER USANDO
OXALIPLATINA ENCAPSULADA EN LIPOSOMAS Y
COENCAPSULAMIENTO EN LA PARTÍCULA DEL
LIPOSOMA DE MAS DE UNA PREPARACIÓN
FARMACÉUTICA O GENES.

PUBLICACIÓN:

Gaceta 613 de 19 Febrero 2010, número d
publicación 1340.

SOLICITANTE:

PARTHENIOS BOULIKAS.

APODERADO:

MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO.

TRÁMITE:

PRESENTACION 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 **08 105.757**,
por no cumplir con los requisitos de patentabilidad a que se refieren los artículos
14, 16, 18 y 20 literal d) 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

La solicitud colombiana en trámite **08 105.757** que se refiere a un método para formar un micelo que comprende oxaliplatino, combinando dicho fármaco con un lípido de fosfatidil glicerol y un solvente para obtener liposomas que contienen dicho fármaco, solo o en combinación con otros fármacos o con genes útiles en el tratamiento del cáncer; no reúne los requisitos necesarios para otorgársele el privilegio de patente de invención, como se demuestra a través de los siguientes argumentos:

En primer lugar, y ante la reivindicación textual del uso de un liposoma para la administración de fármacos relacionados con el tratamiento del cáncer, específicamente en sus reivindicaciones 47 a 55, es relevante señalar que dicha pretensión resulta inaceptable a la luz de la Decisión 486, en tanto los “usos” son una categoría excluida del concepto de “Productos o Procedimientos” que establece el artículo 14 de la norma citada. Lo anterior, además, en consonancia con reiteradas interpretaciones de la SIC sobre este punto.

Sin perjuicio de lo anterior, me permito hacer notar que, aún si en gracia de discusión los usos o métodos terapéuticos fuesen permitidos en nuestro medio, éstos deberían cumplir necesariamente, y en forma simultánea, con los requisitos materiales de patentabilidad, es decir, novedad, nivel Inventivo y aplicación industrial. Además de anotar que respecto del pretendido “uso”, el tercer requisito resulta de imposible cumplimiento, en tanto la reproducción industrial del uso separado, combinado o secuencial de medicamentos para tratar ciertas patologías

sería del resorte de la profesión médica, y no, por supuesto, de las actividades industriales.

En el mismo sentido, la solicitud colombiana en trámite incurre en otra improcedencia directa de patentabilidad al reivindicar, específicamente en sus reivindicaciones 48 y 57 a 68, **un método para el tratamiento del cáncer así como una terapia de combinación para un individuo que padece dicha enfermedad**, en tanto la Decisión 486 de 2000 en el artículo 20 literal d) del capítulo I del título II a cerca de las patentes de invención menciona literalmente *“No serán patentables (...) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales.”*

Refiriéndonos ahora a la ausencia de nivel inventivo de las combinaciones farmacológicas en general, es relevante mencionar el concepto de la Doctora en Bioquímica Silvia Susana Giarcovich¹ en su opinión escrita a cerca de “Asociaciones y Patentes” en donde afirma que las asociaciones farmacológicas están restringidas por ciertos principios y lineamientos preestablecidos por varias entidades, puesto que dichas combinaciones deben estar bajo el precepto de eficacia, seguridad y eficiencia terapéutica, veamos:

“3.3.2. Lineamientos FDA:

A continuación se mencionarán lineamientos que la agencia sanitaria de EEUU ha establecido para el caso de los llamados “*Combination Drug Products*”:

3.3.2.1. CFR

El CFR establece la política en relación a las combinaciones de drogas a dosis fija para humanos en 21CFR300.50. Allí se establece que dos o más drogas pueden ser combinadas en una única unidad posológica cuando cada componente hace una contribución al efecto propuesto y la dosis de cada componente es tal que la combinación es segura y efectiva (se consideran casos especiales cuando se busca aumentar la seguridad y eficacia del principal componente o minimizar su potencial abuso).

¹ Profesora Regular Adjunta del Departamento de Farmacología de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la UBA y Directora Técnica y Gerente de Estudios Clínicos de DIFFUCAP-EURAND SACIFI

3.3.2.2. Guía "OTC Combination of Drug Products" [Docket No. 78D-0322]²:

Esta guía establece en detalle la política de la agencia para combinar dos o más ingredientes activos OTC, seguros y eficaces y caracteriza diferentes tipos de asociaciones de OTC:

- Ingredientes activos de diferentes categorías terapéuticas para tratar distintos síntomas simultáneamente: Sólo se acepta esta asociación si cada ingrediente está presente dentro de su rango de seguridad y eficacia.
- Ingredientes activos de la misma categoría terapéutica que tienen distintos mecanismos de acción para tratar los mismos síntomas o condición: Sólo se acepta esta asociación si es mejor o igual que cada ingrediente solo en su dosis terapéutica y también pueden usarse a dosis subterapéuticas si corresponde.
- Ingredientes activos de la misma categoría terapéutica que tienen el mismo mecanismo de acción: Estos no deberían ser combinados a menos que haya alguna ventaja con respecto a los ingredientes simples (mayor eficacia, seguridad, aceptación del paciente o calidad de la formulación).
- Ingredientes considerados adyuvantes, que aumenten o alteren el efecto de otro ingrediente activo, serán, considerados ingredientes activos.

3.3.2.3. Guía Draft "Current GMP for Combination Products":

Este documento provee una guía para la industria y para el *staff* de la FDA acerca de la aplicabilidad de la cGMP para las asociaciones (*combination products*) y define a un *combination product*, de acuerdo al CFR (21CFR3.2(e), de forma que no sólo involucra drogas sino *devices*:

Un producto combinado es un producto compuesto de cualquier combinación de una droga y un dispositivo; un producto biológico y un dispositivo; una droga y un producto biológico; o una droga, dispositivo, y un producto biológico. Bajo 21 CFR 3.2 (e), un producto de combinación incluye:

1. *Un producto que comprende dos o más componentes regulados (i.e., droga/dispositivo, biológico/dispositivo, droga/biológico, o droga/dispositivo/biológico) que son combinados físicamente, químicamente, o de otra forma, o mezclados y producidos como una entidad única;*

² Anunciada en el Federal Register (1978), Vol. 43, No. 229.

2. *Dos o más productos separados, empaquetados juntos en un solo paquete, o como una unidad comprendiendo droga y productos del dispositivo, dispositivo y productos biológicos, o biológico y productos de droga;*

3. *Una droga, dispositivo, o producto biológico empaquetado separadamente que, de acuerdo a su plan de investigación o el etiquetado propuesto, es destinado para utilizarse únicamente con una droga, dispositivo, o producto biológico aprobada especificada individualmente, dónde al mismo tiempo ambos son deben estar aceptados para la indicación o efecto y donde, luego de la aprobación del producto propuesto, el etiquetado del producto aprobado necesitaría ser cambiado (e.g., para reflejar un cambio en la indicación, forma farmacéutica, dosis, ruta de administración, cambio significativo en la posología); ó*

4. *Cualquier droga en investigación, dispositivo, o producto biológico empaquetado separadamente que, de acuerdo al etiquetado propuesto es para utilizarse únicamente con otra droga en investigación especificada, dispositivo, o producto biológico, dónde a la vez se requiere que ambos sean aceptados para la misma indicación, uso y efecto.*

Además, dentro de esta guía es muy interesante el concepto de "parte constitutiva de un *combination product*" porque especifica su identidad regulatoria como droga, *device* o producto biológico.

3.3.2.4. Guía Draft "Combination Products Timeliness of Premarket Reviews":

Esta guía provee información a un postulante a reclamar la resolución de una disputa acerca de la duración de la revisión de una postulación referida a un producto combinado. Es una guía referida simplemente a un problema administrativo que demuestra cuán regulado se halla este ámbito que tiene una oficina destinada, la Office of Combination Products.

3.3.3. Lineamientos EMEA: Guía "Fixed Combination Medicinal Products":

Esta guía propone evaluar las potenciales ventajas de la asociación en cuanto a mejoramiento de la relación riesgo/beneficio y a simplificación de la terapia. Asimismo, establece criterios a respetar y requisitos a complementar, tanto generales como particulares. Dentro de los particulares hace especial referencia a:

- La indicación.
- Los estudios farmacodinámicos y farmacocinéticos.
- Eficacia y Seguridad: En este caso diferencia dos escenarios concretos:

a) *Cuando la combinación fija corresponde exactamente a combinaciones que están ya en uso difundido, un análisis de los datos bibliográficos bien*

fundamentados debería ser presentado. Con tal que los datos estén bien documentados, este análisis puede ser útil en reducir la cantidad de ensayos clínicos a ser realizada y podría facilitar la selección de dosis para cada sustancia y el rango de dosis propuesto en la combinación fija.

- b) Cuando la combinación fija es esencialmente nueva (las sustancias activas no son usualmente combinadas, la composición cuantitativa es inusual entre sustancias usualmente combinadas o una sustancia enteramente nueva), los datos necesarios son similares a los de una nueva entidad química en la situación donde la combinación fija será propuesta (primero línea o segunda de la línea de terapia). La existencia de experiencia con las sustancias debería ser tomada en cuenta.*

y especifica Régimen de dosis y Composición, Ensayos Terapéuticos y Aspectos de Seguridad.

- Paquetes combinados de diferentes productos medicinales para administración simultánea o secuencial.

Conclusión:

Las diferentes agencias sanitarias a nivel internacional han regulado fuertemente el registro de asociaciones de forma de garantizar la seguridad y eficacia de las mismas y la buena calidad en su elaboración. Todo estudio, investigación o análisis derivados de estos requisitos representan procedimientos de rutina y no originales ideas llevadas a la práctica."

En otras palabras, y para finalizar con la argumentación respecto de la combinación farmacológica, cualquier persona medianamente versada en farmacología debe reconocer que el término "efecto sinérgico" se emplea para una forma de interacción medicamentosa que da como resultado efectos combinados o aditivos con la administración de dos o más fármacos, que resultan ser mayores que aquellos que podrían haberse alcanzado si alguno de los medicamentos se hubiera administrado solo³. En otras palabras, un efecto sinérgico proveniente de una combinación de principios activos, no se puede considerar inventivo como tal, ya que se trata de un descubrimiento hecho por una persona, más no de una invención, dado que dicho efecto sinérgico o terapéutico beneficioso ocurre dentro del organismo y simplemente se reporta a través de los respectivos ensayos clínicos.

³ Linda Lane Lilley; Robert S. Auckler, Richard E Lake y Roberto Gómez del Campo (1999). Farmacología en Enfermería, 2da edición (en español), España: Elsevier, pp. 13. ISBN 8481744484.

En otro aspecto, y ahora en referencia a las formulaciones farmacéuticas que reivindica la solicitud colombiana en trámite, específicamente a los liposomas, es importante recordar que los liposomas fueron descritos por primera vez en 1961⁴ por Bangham A. et al. en el instituto Babraham de Cambridge. Como cualquier persona medianamente versada en la materia debe reconocer, los liposomas son estructuras vesiculares constituidas por una o más bicapas lipídicas concéntricas que encierran un número igual de compartimentos. Estas bicapas lipídicas están formadas fundamentalmente por fosfolípidos y colesterol. Dichos fosfolípidos suelen ser fosfatidilcolinas naturales o modificadas (dimiristoil, dipalmitoil o diesteroilfosfatidilcolinas). A estos fosfolípidos se le pueden adicionar otros, bien sean aniónicos o catiónicos, que confieren a los liposomas una carga neta superficial positiva o negativa⁵. Es evidente que estas son absolutamente todas las características de los liposomas descritos en la solicitud colombiana, lo que resalta que se tratan de liposomas convencionales.

Además, en el estado de la técnica, también se reconoce con anterioridad la utilidad de dichos liposomas para la inclusión de diversos agentes anticancerígenos, lo que pone en evidencia de nuevo la carencia de nivel inventivo en la aplicación de dichas formulaciones. Algunos documentos que pueden soportar lo anteriormente dicho son, por ejemplo, la patente americana US3993754: "Liposome-encapsulated actinomycin for cancer chemotherapy" publicada el 23 de noviembre de 1973, la publicación internacional WO9325225A1: LIPOSOMAL FORMULATIONS FOR ADMINISTERING TO CANCER PATIENTS publicada el 23 de diciembre de 1993 y la patente americana US6096336: "Liposomal prodrugs comprising derivatives of camptothecin and methods of treating cancer using these prodrugs" publicada el 01 de Agosto de 2000.

En especial, existen algunos documentos que revelan con anterioridad y en esencia, todas las características que comprenden los liposomas reivindicados por la solicitud colombiana en trámite, veamos:

⁴ <http://en.wikipedia.org/wiki/Liposome>

⁵ Vila Jato J.L. Tecnología Farmacéutica. Volumen II, Páginas 434 a 441.

La publicación internacional WO/2001/34130 publicada el 17 de mayo de 2001 y titulada "THERAPY FOR HUMAN CANCERS USING CISPLATIN AND OTHER DRUGS OR GENES ENCAPSULATED INTO LIPOSOMES." revela:

In one aspect, this invention provides a method for encapsulating cisplatin and other positively-charged drugs into liposomes having a different lipid composition between their inner and outer membrane bilayers and able to reach primary tumors and their metastases after intravenous injection to animals and humans. In one aspect, the method includes complex formation between cisplatin with DPPG (dipalmitoyl phosphatidyl glycerol) or other lipid molecules to convert cisplatin to its aqua form by hydrolysis which is positively-charged and is the active form of cisplatin endowed with the antineoplastic activity. At this stage membrane fusion peptides and other molecules with fusogenic properties may be added to improve entrance across the cell membrane of the complex. The aqua cisplatin-DPPG micelles are converted into liposomes by mixing with vesicle forming lipids such as pre-made liposomes or lipids followed by dialysis and extrusion through membranes, entrapping and encapsulating cisplatin to a very high yield. Doxorubicin or other positively-charged compounds can be substituted for cisplatin in these formulations. The encapsulated cisplatin

(...)

therapeutic value. Also of therapeutic value in cancer eradication are claimed to be combinations of encapsulated cisplatin with a number of anticancer genes including but not limited to p53, IL-2, IL-12, angiostatin, and oncostatin encapsulated into liposomes as well as combinations of encapsulated cisplatin with HSV-tk plus encapsulated ganciclovir.

(...)

Preparation of Micelles and Lipid-Encapsulated Cisplatin

One formula for encapsulation includes the steps of: (A) mixing cisplatin (in powder or other form) with DPPG (dipalmitoyl phosphatidyl glycerol) or other negatively-charged lipid molecules at a 1:1 to 1:2 molar ratio in at least a 30% ethanol; 0.1 M Tris HCl, pH 7.5 to achieve about 5 mg/ml final cisplatin concentration. Variations in the molar ratio between cisplatin and DPPG are also of therapeutic value targeting different tissues. (B) Heating at 50° C. During steps A and B the initial powder suspension, which tends to give a precipitate of the yellow cisplatin powder, is converted into a gel (colloidal) form; during steps A and B there is conversion of cisplatin to its aqua form (by hydrolysis of the chloride atoms and their replacement by water molecules bound to the platin) which is positively-charged and is the active form of cisplatin endowed with the antineoplastic activity; the aqua cisplatin is simultaneously complexed with the negatively-charged lipid into micelles in 30% ethanol.

This cisplatin-DPPG electrostatic complex has already improved properties over free cisplatin in tumor eradication. (C) The properties of the complex (and of the final formulation after step D, see below) in passing through the tumor cell membrane after reaching its target are improved by addition of peptides and other molecules that give to the complex this property. (D) The cisplatin-DPPG micelle complex is converted into liposomes encapsulating the cisplatin-DPPG monolayer (Figure 1 top) or to other type of complexes by direct addition of premade liposomes followed by dialysis against saline and extrusion through membranes to downsize these to 100-160 nm in diameter (Figure 1 bottom). It is the lipid composition of added liposomes that determines the composition of the outer surface of our final cisplatin formulation.

(...)

1. A method for producing cisplatin micelles, comprising:
 - a) combining cisplatin and a phosphatidyl glycerol lipid derivative in a range of 1:1 to 1:2 to form a cisplatin mixture; and
 - b) combining the mixture of step a) with an effective amount of at least a 30% ethanol solution to form cisplatin micelles.
2. A method for producing cisplatin micelles, comprising:
 - a) combining cisplatin with an effective amount of at least a 30% ethanol solution to form a cisplatin/ethanol solution; and
 - b) combining the solution with a phosphatidyl glycerol lipid derivative in a range of 1:1 to 1:2 to form cisplatin micelles.
3. The method of claim 1 or 2, wherein the phosphatidyl glycerol lipid derivative is selected from the group consisting of dipalmitoyl phosphatidyl glycerol (DPPG), dimyristoyl phosphatidyl glycerol (DMPG), dicaproyl phosphatidyl glycerol (DCPG), distearoyl phosphatidyl glycerol (DSPG) and dioleoyl phosphatidyl glycerol (DOPG).

(...)

5. The method of claim 1 or 2, further comprising combining an effective amount of a free fusogenic peptide, a fusogenic peptide-lipid conjugate or a fusogenic peptide-PEG-HSPC conjugate to the mixture of step a) where the fusogenic peptide is derivatized with a stretch of 1-6 negatively-charged amino acids at the N or C- terminus and thus, able to bind electrostatically to aquaplatin.

(...)

24. A method for inhibiting tumor growth in a subject comprising administering to the subject an effective amount of the encapsulated cisplatin of claim 10 and a gene selected from the group consisting of p53, pax5 and HSV-tk genes.

25. The method of claim 24, wherein the method further comprises administering an effective amount of encapsulated ganciclovir.

26. The method of claim 24, wherein the genes to be combined with cisplatin are any of, or combinations of encapsulated IL-2, IL-4, IL-7, IL-12, GM-CSF, IFN-gamma, TNF-alpha, RB, BRCA1, E1A, cytosine deaminase in combination with encapsulated 5-fluorocytosine, bcl-2, MDR-1, p21, p16, bax, bcl-xs, E2F, IGF1, VEGF, TGF-beta and the like.

27. A composition comprising the encapsulated cisplatin of claim 10 and encapsulated oligonucleotides, ribozymes, triplex, or PNA.

28. A composition comprising the encapsulated cisplatin of claim 10 and a drug selected from the group consisting of doxorubicin, fluorodeoxyuridine, bleomycin, adriamycin, vinblastin, prednisone, vincristine, and taxol.

Como se puede apreciar, en esta anterioridad se revela todo lo relacionado a la formación de liposomas que pueden contener agentes anticancerígenos solos o en combinación con otros fármacos o genes útiles en el tratamiento de cáncer, en donde se describe detalladamente el proceso de obtención de dichos liposomas, a través de la asociación de lípidos cargados negativamente y la inclusión de fármacos con carga preferencialmente positiva para dar origen a una micela inicial. Coincide también con la solicitud colombiana en cuestión, la proporción entre dichos lípidos y dichos fármacos, así como el mismo tipo de lípidos y el mismo tipos de solvente (etanol) bajo el cual se lleva a cabo dicha elaboración de los liposomas. De la misma manera se hace mención de la inclusión o conjugación con un polímero tal como el PEG y compuestos de carácter peptídico, en donde dichos compuestos peptídicos coinciden en la función de asignar especificidad a la formulación al ser un ligando específico.

Si bien es cierto que esta anterioridad esta enfocada a la formulación del compuesto cisplatino, es importante resaltar que la anterioridad da la información suficiente para que cualquier persona medianamente versada en la materia que requiera formular oxaliplatino en este mismo tipo de liposomas, pueda hacerlo, guiándose a través de los principios aquí divulgados.

La patente americana US 2004/022842 publicada el 05 de febrero de 2004 y titulada "LIPOSOME PREPARATIONS CONTAINING OXALIPLATIN" revela:

[0007] The present invention provides a formulation of liposomes containing oxaliplatin contained within the liposomes. The liposomes are derivatized with a hydrophilic polymer and a ligand. In various embodiments the ligand is selected from the group consisting of transferrin, folic acid, hyaluronic acid, a sugar chain such as galactose or mannose, a monoclonal antibody, pyridoxal phosphate, vitamin B12, sialyl Lewis X, epidermal growth factor, basic fibroblast growth factor, vascular endothelial growth factor, vascular cell adhesion molecule (VCAM-1), intercellular adhesion molecule (ICAM-1), platelet endothelial adhesion molecule (PECAM-1), an Arg-Gly-Asp (RGD) peptide, or an Asp-Gly-Arg (NGR) peptide, and a Fab' fragment of a monoclonal antibody. In various embodiments the hydrophilic polymer is selected from the group consisting of polyethylene glycol (PEG), polymethylethylene glycol, polyhydroxypropylene glycol, polypropylene glycol, polymethylpropylene glycol, and polyhydroxypropylene oxide. In one embodiment the hydrophilic polymer is polyethylene glycol and the ligand is transferrin.

(...)

Liposome Preparation

[0026] In one embodiment, the liposome preparation of the invention is produced by dissolving a phospholipid in a suitable organic solvent, dispersing the resultant solution in an aqueous solution containing a therapeutic agent, and then performing ultrasonication or reverse phase evaporation of the resultant dispersion. Many phospholipids can be used in the present invention. For example, phosphatidylcholines, phosphatidylethanolamines, distearoylphosphatidyl-ethanolamine, phosphatidylserines, phosphatidylinositols, lysophosphatidylcholines, phosphatidylglycerols, sphingomyelins or phosphatidic acid will all find use in the present invention. For the purpose of modifying the stability or permeability of the lipid membrane, an additional lipophilic component can be added such as, for example, cholesterol or another steroid, stearylamine, phosphatidic acid, dicetyl phosphate, tocopherol, or lanolin extracts.

(...)

Ligand Derivatization

[0029] The liposome formulations of the present invention are further characterized in that the liposomes are derivatized with a ligand. In one embodiment, the ligand is transferrin. Transferrin is an iron-binding protein that facilitates uptake of iron into mammalian cells by the endocytosis of transferrin-bound Fe^{3+} via transferrin receptors located on the surface of cells. Transferrin thereby acts to supply iron to the cells. Transferrin receptors are generally expressed in tumor tissues in greater quantities compared with normal cells. This is true for many different types of tumors. Therefore, by binding a therapeutic agent to transferrin, absorption of the therapeutic agent by the tumor cells is enhanced through the transferrin receptor.

(...)

1. A liposome formulation comprising oxaliplatin comprised within the liposomes, and the liposomes derivatized with a hydrophilic polymer and a ligand.

2. A liposome formulation according to claim 1 wherein the ligand is selected from the group consisting of: transferrin, folic acid, hyaluronic acid, a sugar chain, a monoclonal antibody and a Fab' fragment of a monoclonal antibody.

(...)

5. The liposome formulation according to claim 1 wherein the hydrophilic polymer is polyethylene glycol.

Como se puede apreciar, en esta anterioridad se describe con detalle la formación de liposomas que contienen oxaliplatino y que a su vez se asocian tanto con un polímero como con un ligando, tal y como sucede en el caso de los liposomas reivindicados por la solicitud colombiana en trámite. Si bien es cierto que en esta anterioridad se da prevalencia a la transferrina como ligando, igualmente es cierto que se da la suficiente información como para guiar a cualquier persona medianamente versada en la materia que quiera involucrar otros tipos de ligandos dentro de los liposomas descritos.

La publicación internacional WO/2001/93836 publicada el 13 de diciembre de 2001 y titulada "ENCAPSULATION OF PLASMID DNA (LIPOGENES) AN THERAPEUTIC AGENTS WITH NUCLEAR LOCALIZATION SIGNAL/FUSOGENIC PEPTIDE CONJUGATES INTO TARGETED LIPOSOME COMPLEXES" revela:

The present invention relates to the field of gene therapy and is specifically directed toward methods for producing peptide-lipid-polynucleotide complexes suitable for delivery of polynucleotides to a subject. The peptide-lipid-polynucleotide complexes so produced are useful in a subject for inhibiting the progression of neoplastic disease.

(...)

1. A method for producing micelles with entrapped therapeutic agents, comprising:

- a) combining an effective amount of a negatively charged therapeutic agent with an effective amount of a cationic lipid in a ratio where about 30% to about 90% the negatively charged atoms are neutralized by positive charges on lipid molecules to form an electrostatic micelle complex in about 20% to about 80% ethanol; and
- b) combining the micelle complex of step a) with an effective amount of a fusogenic-karyophilic peptide conjugates in a ratio range of about 0.0 to about 0.3, thereby producing micelles with entrapped therapeutic agents.

(...)

3. The method of claim 2, wherein the polynucleotide is a DNA polynucleotide or an RNA polynucleotide.

(...)

5. The method of claim 4, wherein the DNA polynucleotide comprises plasmid DNA.

6. The method of claim 1, further comprising combining an effective amount of an anionic lipid in step a).

(...)

10. The method of claim 1, wherein the cationic lipids are selected from the group consisting of 3 β -(N-(N',N'-dimethylaminoethane)carbamoyl)cholesterol, dimethyldioctadecyl ammonium bromide (DDAB), N-[1-(2,3-dimyristyloxy)propyl]-N,N-dimethyl-N-(2-hydroxyethyl) ammonium bromide (DMRIE), 1,2-dimyristoyl-3-trimethylammonium propane (DMTAP), dioctadecylamidoglycylspermine (DOGS), N-(1-(2,3-dioleoyloxy)propyl)-N,N,N-trimethylammonium chloride (DOTMA), 1,2-dipalmitoyl-3-trimethylammonium propane (DPTAP), 1,2-disteroyl-3-trimethylammonium propane (DSTAP).

(...)

26. The method of claim 24, wherein the encapsulating lipid is a liposome.

(...)

42. The method of claim 41, further comprising administration of an effective amount of a second therapeutic agent, wherein the second therapeutic agent is selected from the group consisting of adriamycin, angiostatin, azathioprine,

(...)

mercaptopurine, methotrexate, mithramycin, mitobronitole, mitomycin, mycophenolic acid, nocodazole, oncostatin, oxaliplatin, paclitaxel, pentamustine,

Como se puede apreciar, en esta anterioridad se revela con detalle la inclusión de material genético (secuencias de ADN) en liposomas en donde además también se pueden incluir fármacos anticancerígenos, así como la conjugación con ligandos que buscan darle mayor especificidad a la formulación. Específicamente coincide con la solicitud colombiana en trámite, en la inclusión de oxaliplatino así como los mismos tipos de lípidos que componen el liposoma (DMRIE, DMTAP, DOGS, DOTAP, DOTMA, DPTAP y DSTAP.)

Para concluir, vale la pena citar un aparte de la interpretación prejudicial dada durante el proceso 88-IP-2005 en la cual se expresa acerca de la combinación de elementos conocidos que *"Se podría diferenciar la combinación de elementos de la simple agregación. La primera es la sinergia de los elementos de forma tal que se genera uno nuevo con propiedades distintas, de tal manera que el nuevo elemento sólo es resultado de dicha combinación sin que puedan determinarse los elementos por separado; la segunda se da cuando los elementos se mantienen*

intactos en cuanto a su efecto fundamental y, por lo tanto, son claramente distinguibles unos de otros, es decir, no hay una sinergia o combinación intrínseca de los elementos.⁶

Es claro entonces que todos los elementos que sustentan la invención de la solicitud colombiana en cuestión, consisten en una simple agregación de elementos reconocidos en el estado de la técnica, tales como la combinación farmacológica entre compuestos anticancerígenos y material genético; las técnicas y el conocimiento para lograr la inclusión de dichas combinaciones dentro de un liposoma convencional y las técnicas y conocimientos para adicionar ligandos que permitan una mayor especificidad de la formulación en el tratamiento de ciertos tipos de cáncer.

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

IV. FUNDAMENTOS DE DERECHO

Son fundamentos de derecho el Capítulo I, artículos 14, 16, 18 y 20 literal d) (Requisitos de Patentabilidad) y el artículo 42 (Oposiciones) de la Decisión 486 de 2000.

V. SOLICITUD DE PLAZO EXTRA PARA SUSTENTAR LA OPOSICIÓN

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

VI. PRUEBAS

⁶ Esta distinción la podemos encontrar en los cursos sobre patentes dictados por la Dra. ZAMUDIO, Teodora, profesora de la Universidad de Buenos Aires. Publicado en la página www.dpi.bioetica.org/patfondo.htm.

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:

- Copia de todos los documentos mencionados en el acápite de Fundamentos de la Oposición.

VII. ANEXOS

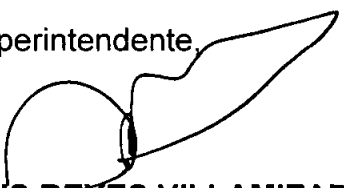
Para efectos del trámite correspondiente, me permito anexar al presente escrito los siguientes anexos

1. Certificado de existencia y representación legal de Tecnoquímicas S.A.
2. Poder para actuar.
3. Constancia de pago de las tasas de tramitación de oposición.
4. Constancia de pago para sustentar la solicitud de prórroga a que se refiere el artículo 42, inciso 2º de la Decisión 486.
5. Copia para correr traslado al solicitante.
6. El mencionado en el acápite de pruebas.

VIII. NOTIFICACIONES

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

Señor Superintendente,



JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79'152.473 de Usaquén

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

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
17 May 2001 (17.05.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/34130 A1

(51) International Patent Classification⁷: **A61K 31/00**,
C07H 21/02, 21/04, C12N 15/63, 15/85, 15/87, 15/88

(21) International Application Number: PCT/US00/29723

(22) International Filing Date: 27 October 2000 (27.10.2000)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
09/434,345 5 November 1999 (05.11.1999) US

(71) Applicant and

(72) Inventor: BOULIKAS, Toni [GR/US]; 249 Matadero Avenue, Palo Alto, CA 94306 (US).

(74) Agents: KONSKI, Antoinette, F. et al.; Baker & McKenzie, 660 Hansen Way, Palo Alto, CA 94304 (US).

(81) Designated States (national): AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE,

ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

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

Published:

- With international search report.
- Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments.

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



WO 01/34130 A1

(54) Title: THERAPY FOR HUMAN CANCERS USING CISPLATIN AND OTHER DRUGS OR GENES ENCAPSULATED INTO LIPOSOMES

(57) Abstract: A method for encapsulating cisplatin and other positively-charged drugs into liposomes having a different lipid composition between their inner and outer membrane bilayers is disclosed. The liposomes are able to reach primary tumors and their metastases after intravenous injection to animals and humans. The encapsulated cisplatin has a high therapeutic efficacy in eradicating a variety of solid human tumors including but not limited to breast carcinoma and prostate carcinoma. Combination of the encapsulated cisplatin with encapsulated doxorubicin or with other antineoplastic drugs are claimed to be of therapeutic value. Also of therapeutic value in cancer eradication are claimed to be combinations of encapsulated cisplatin with a number of anticancer genes including but not limited to p53, IL-2, IL-12, angiostatin, and oncostatin encapsulated into liposomes as well as combinations of encapsulated cisplatin with HSV-tk plus encapsulated ganciclovir.

in the present patent for cisplatin entrapment.

Thus, while the prior reports indicate that liposome mediated delivery of cisplatin and other therapeutic drugs is possible, therapeutic efficiency has been limited by the low aqueous solubility and low stability of cisplatin. Therapeutic efficacy also is limited by the high toxicity of the drug. Thus, a need exists to reduce the difficulties involved in processing of cisplatin containing drugs and high toxicity of cisplatin when used therapeutically. This invention satisfies this need and provides related advantages as well.

10

Disclosure of the Invention

In one aspect, this invention provides a method for encapsulating cisplatin and other positively-charged drugs into liposomes having a different lipid composition between their inner and outer membrane bilayers and able to reach primary tumors and their metastases after intravenous injection to animals and humans. In one aspect, the method includes complex formation between cisplatin with DPPG (dipalmitoyl phosphatidyl glycerol) or other lipid molecules to convert cisplatin to its aqua form by hydrolysis which is positively-charged and is the active form of cisplatin endowed with the antineoplastic activity. At this stage membrane fusion peptides and other molecules with fusogenic properties may be added to improve entrance across the cell membrane of the complex. The aqua cisplatin-DPPG micelles are converted into liposomes by mixing with vesicle forming lipids such as pre-made liposomes or lipids followed by dialysis and extrusion through membranes, entrapping and encapsulating cisplatin to a very high yield. Doxorubicin or other positively-charged compounds can be substituted for cisplatin in these formulations. The encapsulated cisplatin has a high therapeutic efficacy in eradicating a variety of solid human tumors including but not limited to breast carcinoma and prostate carcinoma. Combination of the encapsulated cisplatin with encapsulated doxorubicin or with other antineoplastic drugs are claimed to be of therapeutic value. Also of therapeutic value in cancer eradication are claimed to be combinations of encapsulated cisplatin with a number of anticancer genes including but not limited to p53, IL-2, IL-12, angiostatin, and oncostatin encapsulated into liposomes as well as combinations of encapsulated cisplatin with HSV-tk plus encapsulated ganciclovir.

30

sequences that sustain expression of the genes in the anticancer bullet for months rather than days. This translates into fewer treatments and less suffering of the cancer patient. It can also exert a strong therapeutic effect because of higher levels of expression of the anticancer gene; the same gene placed under control of weak regulatory DNA will be ineffective.

The following examples are intended to illustrate, and not limit the invention.

Examples

10 **Preparation of Micelles and Lipid-Encapsulated Cisplatin**

One formula for encapsulation includes the steps of: (A) mixing cisplatin (in powder or other form) with DPPG (dipalmitoyl phosphatidyl glycerol) or other negatively-charged lipid molecules at a 1:1 to 1:2 molar ratio in at least a 30% ethanol, 0.1 M Tris HCl, pH 7.5 to achieve about 5 mg/ml final cisplatin concentration. Variations in the molar ratio between cisplatin and DPPG are also of therapeutic value targeting different tissues. (B) Heating at 50° C. During steps A and B the initial powder suspension, which tends to give a precipitate of the yellow cisplatin powder, is converted into a gel (colloidal) form; during steps A and B there is conversion of cisplatin to its aqua form (by hydrolysis of the chloride atoms and their replacement by water molecules bound to the platin) which is positively-charged and is the active form of cisplatin endowed with the antineoplastic activity; the aqua cisplatin is simultaneously complexed with the negatively-charged lipid into micelles in 30% ethanol. This cisplatin-DPPG electrostatic complex has already improved properties over free cisplatin in tumor eradication. (C) The properties of the complex (and of the final formulation after step D, see below) in passing through the tumor cell membrane after reaching its target are improved by addition of peptides and other molecules that give to the complex this property. (D) The cisplatin-DPPG micelle complex is converted into liposomes encapsulating the cisplatin-DPPG monolayer (Figure 1 top) or to other type of complexes by direct addition of premade liposomes followed by dialysis against saline and extrusion through membranes to downsize these to 100-160 nm in diameter (Figure 1 bottom). It is the lipid composition of added liposomes that determines the composition of the outer surface of our final cisplatin formulation.

23

charged antineoplastic compounds. Addition of positively charged groups to neutral or negatively-charged compounds allows their encapsulation similarly into liposomes.

5 **Therapeutic Application**

Ninety (90) day-release estrogen pellets were implanted subcutaneously into SCID female mice. The mice were subcutaneously injected at mammary fat pad with 7.5 million MCF-7 (a human breast carcinoma available from the ATCC) cells in 0.1 ml PBS. After establishment of tumors, the mice were injected intravenously at tail vein with 0.1 ml of
10 cisplatin liposomes. Results are shown in Figures 2 to 4.

While the invention has been described in detail and with reference to specific embodiments thereof, it will be apparent to one skilled in the art that various changes and modifications can be made therein without departing from the spirit and scope thereof.

1. A method for producing cisplatin micelles, comprising:
 - a) combining cisplatin and a phosphatidyl glycerol lipid derivative in a range of 1:1 to
5 1:2 to form a cisplatin mixture; and
 - b) combining the mixture of step a) with an effective amount of at least a 30% ethanol solution to form cisplatin micelles.
2. A method for producing cisplatin micelles, comprising:
 - a) combining cisplatin with an effective amount of at least a 30% ethanol solution to
10 form a cisplatin/ethanol solution; and
 - b) combining the solution with a phosphatidyl glycerol lipid derivative in a range of 1:1 to 1:2 to form cisplatin micelles.
3. The method of claim 1 or 2, wherein the phosphatidyl glycerol lipid derivative is selected from the group consisting of dipalmitoyl phosphatidyl glycerol (DPPG),
15 dimyristoyl phosphatidyl glycerol (DMPG), dicaproyl phosphatidyl glycerol (DCPG), distearoyl phosphatidyl glycerol (DSPG) and dioleoyl phosphatidyl glycerol (DOPG).
4. The method of claim 1 or 2, wherein the molar ratio is 1:1.
5. The method of claim 1 or 2, further comprising combining an effective amount
of a free fusogenic peptide, a fusogenic peptide-lipid conjugate or a fusogenic peptide -PEG-
20 HSPC conjugate to the mixture of step a) where the fusogenic peptide is derivatized with a stretch of 1-6 negatively-charged amino acids at the N or C- terminus and thus, able to bind electrostatically to aquaplatin.
6. The method of claim 5, wherein the free fusogenic peptide or fusogenic peptide lipid conjugate comprises DOPE or DOPE/cationic lipid.
- 25 7. The cisplatin micelle obtained by the method of claims 1 or 2.
8. The cisplatin micelle obtained by the method of claim 5.
9. A method for encapsulating cisplatin micelles, comprising mixing an effective amount of a vesicle-forming lipid with the cisplatin micelles of claim 1 or 2.
10. The encapsulated cisplatin obtainable by the method of claim 9.

11. The method of claim 10, wherein the lipid is selected from premade neutral liposomes, composed of cholesterol 10-60%, hydrogenated soy phosphatidylcholine (HSPC) 40-90% and polyethyleucglycol (PEG)-HSPC 1-7% or lipids in solution, lipids in powder and PEG-DSPE.
- 5 12. The method of claim 10, wherein the lipid comprises 10-60% cholesterol.
13. A method for obtaining a cisplatin/lipid complex capable of evading macrophages and cells of the immune system when administered to a subject, the method comprising mixing an effective amount of the cisplatin micelles of claim 9 with an effective amount of PEG-DSPE, PEG-DSPC or hyaluronic acid - DSPE.
- 10 14. The method of claim 1 or 2, further comprising removal of the ethanol from the cisplatin micelles.
15. The method of claim 14, wherein removal of the ethanol is by dialysis of the micelles through permeable membranes to remove the ethanol.
16. Encapsulated cisplatin obtainable by the method of claim 11.
- 15 17. Encapsulated cisplatin obtainable by the method of claim 13.
18. A method for delivering cisplatin to a cell comprising contacting the cell with the encapsulated cisplatin of claim 15.
19. A method for delivering cisplatin to a cell comprising contacting the cell with the encapsulated cisplatin of claim 17.
- 20 20. A method for inhibiting the growth of a tumor in a subject, comprising administering to the subject an effective amount of the encapsulated cisplatin of claim 16.
21. A method for inhibiting the growth of a tumor in a subject, comprising administering to the subject an effective amount of the encapsulated cisplatin of claim 17.
22. A method for targeting solid tumors and metastases in a subject comprising
- 25 intravenous administration of an effective amount of the encapsulated cisplatin of claims 16 or 17.
23. A method for penetrating the cell membrane of a tumor in a subject comprising administering an effective amount of the cisplatin micelle obtainable by the method of claim 7.

24. A method for inhibiting tumor growth in a subject comprising administering to the subject an effective amount of the encapsulated cisplatin of claim 10 and a gene selected from the group consisting of p53, pax5 and HSV-tk genes.
25. The method of claim 24, wherein the method further comprises administering
5 an effective amount of encapsulated ganciclovir.
26. The method of claim 24, wherein the genes to be combined with cisplatin are any of, or combinations of encapsulated IL-2, IL-4, IL-7, IL-12, GM-CSF, IFN-gamma, TNF-alpha, RB, BRCA1, E1A, cytosine deaminase in combination with encapsulated 5-fluorocytosine, bcl-2, MDR-1, p21, p16, bax, bcl-xs, E2F, IGF1, VEGF, TGF-beta and the like.
- 10 27. A composition comprising the encapsulated cisplatin of claim 10 and encapsulated oligonucleotides, ribozymes, triplex, or PNA.
28. A composition comprising the encapsulated cisplatin of claim 10 and a drug selected from the group consisting of doxorubicin, fluorodeoxyuridine, bleomycin, adriamycin, vinblastin, prednisone, vincristine, and taxol.



US 20040022842A1

(19) **United States**(12) **Patent Application Publication****Eriguchi et al.**(10) **Pub. No.: US 2004/0022842 A1**(43) **Pub. Date: Feb. 5, 2004**(54) **LIPOSOME PREPARATIONS CONTAINING OXALIPLATIN**(75) **Inventors:** Masazumi Eriguchi, Tokyo (JP); Hironobu Yanagie, Tokyo (JP); Kazuo Maruyama, Kanagawa (JP); Tadashi Fujisawa, Tokyo (JP)**Correspondence Address:**
FOLEY & LARDNER
P.O. BOX 80278
SAN DIEGO, CA 92138-0278 (US)(73) **Assignee: Mebiopharm Co., Ltd.**(21) **Appl. No.: 10/454,392**(22) **Filed: Jun. 3, 2003****Related U.S. Application Data**(63) **Continuation-in-part of application No. 10/270,261, filed on Oct. 11, 2002.**(30) **Foreign Application Priority Data**

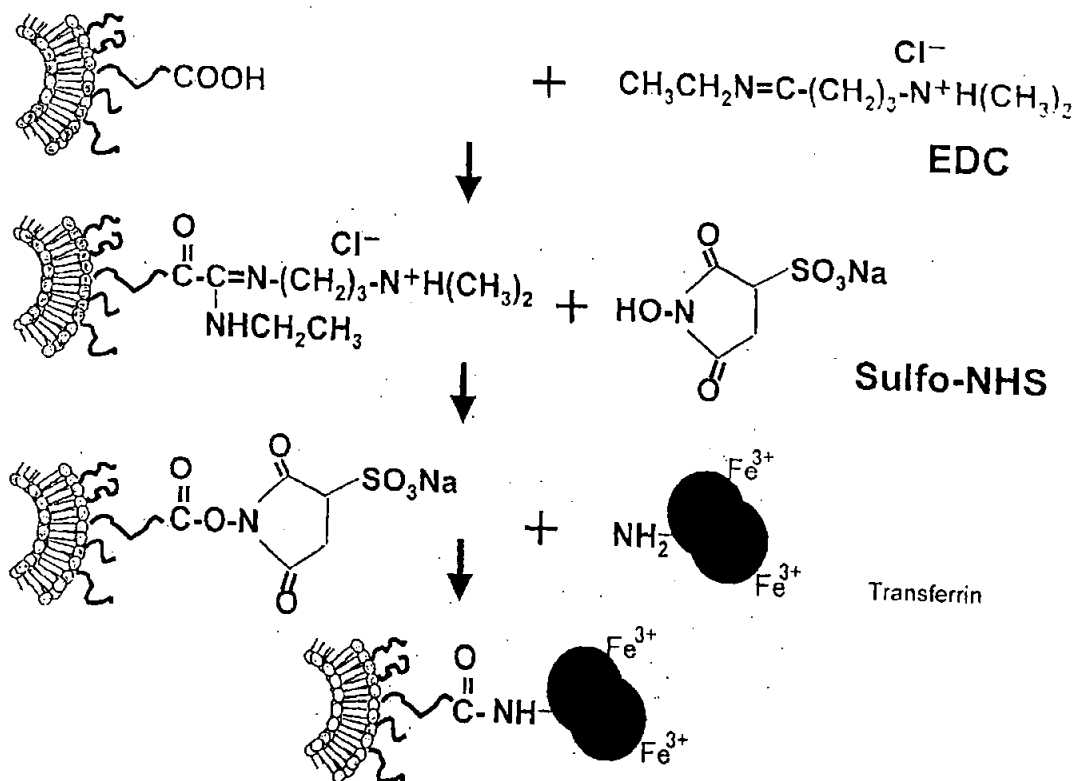
Jun. 3, 2002 (JP) 2002-161296

Publication Classification(51) **Int. Cl.⁷** A61K 39/395; A61K 9/127;

A61K 31/728

(52) **U.S. Cl.** 424/450; 424/178.1; 514/54(57) **ABSTRACT**

The present invention provides a liposome preparation containing oxaliplatin and derivatized with a hydrophilic polymer and a ligand. In one embodiment the hydrophilic polymer is polyethylene glycol and the ligand is transferrin. In accordance with the invention, the uptake of a pharmaceutical agent contained in the liposome into tumor cells can be enhanced through transferrin receptors expressed on the surface of the tumor cells. Also provided are pharmaceutical compositions containing the liposomes and methods of their use.



LIPOSOME PREPARATIONS CONTAINING OXALIPLATIN

[0001] The present application is a continuation-in-part of U.S. application Ser. No. 10/270,261, filed Oct. 11, 2002, and claims the benefit of Japanese patent application No. 2002-161296, filed Jun. 3, 2002, which are hereby incorporated by reference in their entireties, including all tables, figures, and claims.

FIELD OF THE INVENTION

[0002] The present invention relates to a liposome preparation for use as an anti-tumor agent.

BACKGROUND OF THE INVENTION

[0003] The following discussion of the background of the invention is merely provided to aid the reader in understanding the invention and is not admitted to describe or constitute prior art to the present invention.

[0004] Cisplatin has been widely used as an anti-tumor agent for the treatment of various cancers including testis tumor, bladder tumor, renal pelvis and ureter tumor, prostate cancer, ovarian cancer, head and neck cancer, non-small cell lung cancer, esophageal cancer, cervical cancer, neuroblastoma and gastric cancer. However, cisplatin has disadvantages in that it is highly toxic and is usually associated with adverse side effects such as renal disorders including acute renal failure, inhibition of the bone marrow function, nausea, vomiting and anorexia. For the purpose of overcoming these disadvantages, cisplatin derivatives such as carboplatin and oxaliplatin have been developed. Oxaliplatin exerts therapeutic activities similar to those of cisplatin and has relatively low nephrotoxicity and emetogenicity.

[0005] Liposomes are sometimes used in an effort to reduce the toxicity of certain agents. However, many compounds cannot be effectively encapsulated in liposomes, and additional problems arise with the stability of liposome formulations. The liposome formulation must also be delivered efficiently to the target cells.

[0006] Accordingly, compositions and methods that improve the storage stability of liposome preparations containing anti-tumor agents and the efficiency of their delivery to target tumor cells would be of great value.

SUMMARY OF THE INVENTION

[0007] The present invention provides a formulation of liposomes containing oxaliplatin contained within the liposomes. The liposomes are derivatized with a hydrophilic polymer and a ligand. In various embodiments the ligand is selected from the group consisting of transferrin, folic acid, hyaluronic acid, a sugar chain such as galactose or mannose, a monoclonal antibody, pyridoxal phosphate, vitamin B12, sialyl Lewis X, epidermal growth factor, basic fibroblast growth factor, vascular endothelial growth factor, vascular cell adhesion molecule (VCAM-1), intercellular adhesion molecule (ICAM-1), platelet endothelial adhesion molecule (PECAM-1), an Arg-Gly-Asp (RGD) peptide, or an Asp-Gly-Arg (NGR) peptide, and a Fab' fragment of a monoclonal antibody. In various embodiments the hydrophilic polymer is selected from the group consisting of polyethylene glycol (PEG), polymethylethylene glycol, polyhydroxypropylene glycol, polypropylene glycol, polymethyl-

propylene glycol, and polyhydroxypropylene oxide. In one embodiment the hydrophilic polymer is polyethylene glycol and the ligand is transferrin.

[0008] "Polymers" are composed of two or more smaller molecules (monomer) covalently bonded together. "Hydrophilic polymers" are polymers that are generally soluble in aqueous solutions. In various embodiments the liposome preparation contains oxaliplatin at a concentration of 1-20 mg/ml or 1-10 mg/ml, or 5-10 mg/ml, or 10-15 mg/ml, or 15-20 mg/ml, or at about 8 mg/ml, or at 7.5-8.5 mg/ml, or at 7-9 mg/ml or 6-10 mg/ml or 7-10 mg/ml. In this context "about" means plus or minus 10%. In other embodiments any concentration of oxaliplatin can be used such as, for example, about 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, or 25% (w/v). In one embodiment the liposome formulation is provided in a sucrose solution. In various embodiments the concentration of sucrose in the solution is about 5% or about 6%, about 7%, about 8%, about 9%, about 10%, about 11%, about 12% about 13%, about 14%, or about 15% (w/v). In various embodiments the solution is about 9% (w/v) sucrose, or 8.5-9.5% (w/v) sucrose, or 8-10% (w/v) sucrose, or 7-11% (w/v) sucrose. By "derivatized" is meant that the hydrophilic polymer and ligand are covalently associated with the liposome. Derivatization can occur by attaching the ligand to a hydrophilic polymer or other molecule that is attached to a molecule that is stably retained in the lipid bilayer of the liposome. For example, the ligand can be attached to a distal end of a hydrophilic polymer, and a proximal end of the hydrophilic polymer is attached to the polar head group of a phospholipid stably retained in the bilayer of the liposome. Derivatization can also occur by attachment of the ligand to a molecule that is itself stably retained within the lipid bilayer of the liposome. For example, the ligand can be attached directly to a phospholipid member of the liposome bilayer. In another embodiment derivatization can occur by covalently attaching the ligand to a linker which is attached to a hydrophilic polymer, which itself is covalently attached to a molecule embedded in the lipid bilayer of the liposome, or by attaching the ligand to a linker that is itself attached to a molecule embedded in the lipid bilayer of the liposome.

[0009] In one embodiment derivatization occurs by covalently attaching a hydrophilic polymer to a fat soluble molecule (e.g., a phospholipid or fatty acid), which is a part of the bilayer of the liposome, and covalently attaching the ligand to the hydrophilic polymer (directly or through a linker). In one embodiment the hydrophilic polymer is covalently attached at one end to the head group of the lipid in the liposome (e.g., a PEG molecule is covalently attached to a distearoylphosphatidylethanolamine—DSPE) and attached to the ligand at the other end. A "ligand" refers to a substance that binds to a receptor or surface antigen located on the surface of a mammalian cell. By "sugar chain" is meant monosaccharides, disaccharides, oligosaccharides, and polysaccharides. In various embodiments the sugar chain is a galactose or mannose molecule, or a polymer thereof. But in other embodiments the sugar chain is a rhamnose, fucose, xylose, arabinose, or glucose molecule, or a chain of two or more of any of these or other monosaccharides. In still other embodiments the sugar chain is a disaccharide, such as sucrose, lactose, maltose, isomaltose, trehalose, cellobiose, or polymers of any of these, or an oligosaccharide or polysaccharide chain.

[0010] In another aspect the present invention provides a liposome formulation containing oxaliplatin contained in a liposome. A hydrophilic polymer is attached to a phospholipid that is stably retained within the bilayer of the liposome, and a ligand is attached to the hydrophilic polymer. By "stably retained" is meant that the polymer is associated with the liposome such that at least 75% of the polymers are still associated with the liposome after 90 days of storage at a temperature of 4° C. In various other embodiments at least 75% or 80% or 85% or 90% or 95% or 98% of the polymer is still associated with the liposome after 30 days, or 60 days, or 90 days, or 120 days, or 150 days, or 180 days of storage at 4° C. In one embodiment the polymer is stably retained by being covalently attached (either directly or indirectly through a linker) to a phospholipid that is a part of the liposome bilayer.

[0011] In another aspect the present invention provides pharmaceutical compositions for the treatment of tumors. The pharmaceutical composition includes a formulation of the invention and a pharmaceutically acceptable carrier.

[0012] The present invention also provides methods of treating tumors. The methods involve administering to a patient in need of such treatment a formulation or pharmaceutical composition of the present invention. Persons in need of such treatment include persons having a tumor or having cancer, but also includes persons where the development of a tumor is sought to be prevented or arrested. The composition can be administered to either shrink or destroy an existing tumor, but also to prevent an existing tumor from becoming larger or more pervasive. In various embodiments the tumor is a colorectal cancer, a gastric cancer, a hepatic cancer, a lung cancer, a breast cancer, an ovarian cancer, a pancreatic cancer, an esophageal cancer, or another type of cancer.

[0013] The summary of the invention described above is not limiting and other features and advantages of the invention will be apparent from the following detailed description of the preferred embodiments, as well as from the claims.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

[0014] FIG. 1 is a schematic representation showing the production process for a transferrin-conjugated liposome according to the present invention.

[0015] FIG. 2 is a graph showing the cytotoxicity of oxaliplatin. The y-axis represents the number of L-OHP treated cells that survive after treatment with 1 ug/ml, 5 ug/ml, or 100 ug/ml of L-OHP. The value is expressed as the % of the number of untreated control cells (i.e., at an L-OHP concentration of zero). The data illustrate that the LD₅₀ (i.e., the concentration where 50% of cells will die) is 8 ug/ml.

[0016] FIG. 3 is a table showing physical properties of a unmodified liposome, a PEG liposome, and a Transferrin-PEG liposome.

[0017] FIG. 4 is a graph showing the number of transferrin receptors present on the cell surface in normal leukocytes and in various types of tumor-derived cell lines.

[0018] FIG. 5 is a table showing the occurrence of bloody ascites and tumor nodules in mice administered with an unmodified liposome, a PEG liposome, and a Transferrin-PEG liposome.

[0019] FIG. 6 is a graphical illustration showing the cytotoxicity of oxaliplatin liposomes of the invention against Colon 26 cells. The illustration shows that the LD₅₀ values of oxaliplatin (L-OHP) solution, a Bare-liposome formulation, PEG-liposomes, and TF-PEG-liposomes on Colon 26 cells are 2 ug/mL, 60 ug/mL, 18 ug/mL and 8 ug/mL, respectively.

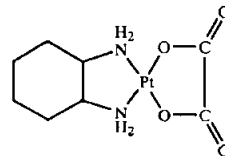
[0020] FIG. 7 is a graphical illustration showing the cytotoxicity of oxaliplatin liposomes of the invention against AsPC-1 cells. The illustration shows that the LD₅₀ values of oxaliplatin (L-OHP) solution, a Bare-liposome formulation, PEG-liposomes, and TF-PEG-liposomes on AsPC-1 cells are 5 ug/mL, 45 ug/mL, 75 ug/mL and 8 ug/mL, respectively.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

[0021] Liposomes or lipid vesicles are spherical lipid bilayers having an inner aqueous core or onion-like structures comprising a series of bimolecular lipid layers spaced from one another by an aqueous solution, the outermost layer being lipid. Liposomes have been advantageously used to encapsulate biologically active materials for a variety of uses. Liposomes can be unilamellar or multilamellar. Multilamellar liposomes are composed of a number of bimolecular lamellae interspersed with an aqueous medium. They have onion-like structure containing a series of bimolecular lipid layers spaced from one another by an aqueous solution with the outermost layer being lipid. Unilamellar vesicles have a single spherical lipid bilayer entrapping aqueous solution. According to their size they are referred to as small unilamellar vesicles (SUV) with a diameter of 250 nm or less, and large unilamellar vesicles (LUV) with a diameter of greater than 250 nm. Either unilamellar (small or large) or multilamellar liposomes can be used in the present invention. In one embodiment of the invention the liposomes are small unilamellar vesicles and have a diameter of less than 200 nm.

[0022] During the formation of a liposome, molecules in an aqueous solution are entrapped in the aqueous center of the liposome and are thereby protected against the external environment. Liposomes injected *in vivo* are transported efficiently into the cytoplasm of cells upon fusion of the liposome with the cell membrane.

[0023] Oxaliplatin, a platinum (II) cis-oxalato complex of *trans*-1,1,2-diaminocyclohexane, is a platinum complex compound represented by the following formula:



[0024] Oxaliplatin is useful as an anti-tumor or anti-cancer agent, since it has therapeutic activities similar to those of cisplatin but has relatively low nephrotoxicity and emetogenicity. It is particularly used in the treatment of colorectal cancer, but is also effective in the treatment of gastric cancer,

hepatic cancer, lung cancer, breast cancer, ovarian cancer, pancreatic cancer, esophageal cancer, and other cancers. The production process for oxaliplatin is well known in the art (see, for example, Japanese Patent Public Disclosure No. 9-40685). In the compositions according to the present invention, the oxaliplatin can be contained in an aqueous solution and the solution entrapped in the liposomes such that the oxaliplatin is present at a concentration of from 1 to 20 mg oxaliplatin/ml of solution in the liposome. In one embodiment the liposome preparation of the present invention contains from 1 to 20 μg of oxaliplatin per mg of lipid, and from 100 to 300 μg of ligand per mg of lipid.

[0025] In one embodiment the liposomes contain oxaliplatin in solution of 9% sucrose (w/v), 8-10% sucrose (w/v), 8.5-9.5% sucrose (w/v), or about 9% sucrose (w/v). This concentration of sucrose is found to result in a greater amount of oxaliplatin being encapsulated in the liposome. Since a 9% sucrose solution is isotonic, oxaliplatin-containing liposomes can be diluted in physiological saline, and are stable in circulating blood. It was discovered unexpectedly that such liposomes can be delivered to tumor site (lesion) without substantial leakage of oxaliplatin from the liposome. In addition, as sugar solutions generally function to protect liposome membranes, such a liposome formulation can be subjected to freeze-drying and stored for a long period of time without adverse effects.

Liposome Preparation

[0026] In one embodiment, the liposome preparation of the invention is produced by dissolving a phospholipid in a suitable organic solvent, dispersing the resultant solution in an aqueous solution containing a therapeutic agent, and then performing ultrasonication or reverse phase evaporation of the resultant dispersion. Many phospholipids can be used in the present invention. For example, phosphatidylcholines, phosphatidylethanolamines, distearoylphosphatidyl-ethanolamine, phosphatidylserines, phosphatidylinositols, lysophosphatidylcholines, phosphatidylglycerols, sphingomyelins or phosphatidic acid will all find use in the present invention. For the purpose of modifying the stability or permeability of the lipid membrane, an additional lipophilic component can be added such as, for example, cholesterol or another steroid, stearylamine, phosphatidic acid, dicetyl phosphate, tocopherol, or lanolin extracts.

[0027] In other embodiments the lipid vesicles of the present invention can be produced from phospholipids, neutral lipids, surfactants or any other related chemical compounds having similar amphiphilic properties. These materials can be classified according to the formula A-B where A is a hydrophilic, generally polar group, e.g., a carboxyl group, and B is a hydrophobic, i.e., lipophilic, non-polar group, e.g., a long chain aliphatic hydrocarbon group. From the foregoing, it should be appreciated that the composition of the lipid component can be substantially varied without significantly reducing encapsulation efficiency, and other lipids, in addition to those listed above, can be used as desired.

[0028] In addition, liposomes can be modified with a hydrophilic polymer to prevent the uptake of the liposomes by the cellular endothelial systems and to enhance the uptake of the liposomes into tumor tissues. Modification of the liposomes with a hydrophilic polymer prolongs the

half-life of the liposomes in the blood. Many hydrophilic polymers may be used in the invention including, for example, polyethylene glycol, polymethylethylene glycol, polyhydroxypropylene glycol, polypropylene glycol, polymethylpropylene glycol, polyhydroxypropylene oxide, polyoxyalkylenes, polyetheramines. Additional polymers include polyvinylpyrrolidone, polyvinylmethylether, polymethyloxazoline, polyethyloxazoline, polyhydroxypropyloxazoline, polyhydroxypropylmethacrylamide, polymethacrylamide, polydimethylacrylamide, polyhydroxypropylmethacrylate, polyhydroxyethylacrylate, hydroxymethylcellulose, hydroxyethylcellulose, polyethyleneglycol, and polyaspartamide. The polymers may be employed as homopolymers or as block or random copolymers.

Ligand Derivatization

[0029] The liposome formulations of the present invention are further characterized in that the liposomes are derivatized with a ligand. In one embodiment, the ligand is transferrin. Transferrin is an iron-binding protein that facilitates uptake of iron into mammalian cells by the endocytosis of transferrin-bound Fe^{3+} via transferrin receptors located on the surface of cells. Transferrin thereby acts to supply iron to the cells. Transferrin receptors are generally expressed in tumor tissues in greater quantities compared with normal cells. This is true for many different types of tumors. Therefore, by binding a therapeutic agent to transferrin, absorption of the therapeutic agent by the tumor cells is enhanced through the transferrin receptor.

[0030] In another aspect, the present invention provides a pharmaceutical composition for the treatment of a tumor, which is a liposome preparation of the present invention and a pharmaceutically acceptable carrier. The pharmaceutically acceptable carrier can be, for example, sterile water, a buffer solution, or saline. The pharmaceutical composition may further comprise various salts, sugars, proteins, starch, gelatin, plant oils, and polyethylene glycol as desired. In various embodiments the liposome formulations of the present invention are administered systemically via intravenous injection or hepatic artery injection. But other modes of administration can also be used such as, for example, local injection to a tumor site, intravenous or intra-arterial injection, instillation to the exterior of the tumor, or parenterally via bolus injection or continuous injection. Multilamellar liposome vesicles can also be administered by local injection, or even in the form of an ointment. The dosage may vary depending on the route of administration, the severity of the condition, the age and condition of the patient to be treated, and the degree of side effects, but is generally within the range from about 10 to about 100 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$. The pharmaceutical compositions of the present invention are useful in the treatment of tumors and cancers.

[0031] The disclosure of all patents and documents cited herein are hereby incorporated herein by reference in their entirety, including all tables, figures, and claims. The following examples further illustrate the present invention. The examples below are not limiting and are merely representative of some aspects and features of the present invention.

EXAMPLE 1

Preparation of Liposomes

[0032] This example provides one general strategy for preparing the liposome compositions of the invention. Of

course other strategies are available, which will be appreciated by those of ordinary skill in the art with reference to this disclosure. This example describes the embodiment of using reverse phase evaporation (REV) to manufacture the liposome formulations of the present invention (see, for example, U.S. Pat. No. 4,235,871 for further details).

[0033] In order to stably retain the hydrophilic polymer within the lipid bilayer, one can first prepare a phospholipid derivative of the hydrophilic polymer, and then use the phospholipid derivative together with a phospholipid and a lipid to prepare the liposome. The hydrophilic polymer is synthesized as a derivative in which a phospholipid moiety is chemically bound to the polymer. The phospholipid moiety of the derivative therefore serves to stably retain the derivative in the bilayer of the liposome. The phospholipid derivative of the hydrophilic polymer may be prepared in such a manner as described in, for example, U.S. Pat. No. 5,013,556. A hydrophilic polymer such as polyethylene glycol is treated with cyanuric acid in a basic organic solvent to activate one terminus of the hydrophilic polymer, and the resultant product is then reacted with a phospholipid such as phosphatidylethanol, thereby obtaining a phospholipid-derivative of the hydrophilic polymer. The other terminus of the hydrophilic polymer can have a functional group, such as a carboxyl or maleimide group, to which the ligand is attached.

[0034] Thus, a phospholipid (e.g., distearoyl phosphatidylcholine (DSPC) or distearoyl phosphatidyl-ethanolamine (DSPE)), a lipid (e.g., cholesterol) and a phospholipid derivative of the hydrophilic polymer (e.g., polyethylene glycol-phosphatidyl-ethanolamine) are mixed together and then dissolved in a suitable organic solvent. The phospholipid and the lipid are mixed at a ratio of between 2:1 and 1:1, although any ratio between 3:1 and 1:3 is suitable. In one embodiment, DSPE-PEG is used and has a molecular weight of about 2750, of which PEG accounts for about 2000. The phospholipid derivative of the hydrophilic polymer is mixed with about 5 mole percent of the total lipid, although ratios of at least about 1 mole percent, at least about 2%, at least about 3%, at least about 4%, at least about 5%, at least about 6%, at least about 7%, at least about 8%, at least about 9%, or at least about 10% mole percent of total lipid derivative of the hydrophilic polymer are all suitable. In other embodiments at least about 15 mole % of total lipid is used. These amounts will result in liposomes that can remain in the blood for a maximal amount of time. The resultant solution is mixed with a solution of oxaliplatin in an aqueous buffer. In another embodiment the ratio of DSPC:CH:DSPE-PEG=1:1:0.1 (molar ratio), and the ratio of DSPE/PEG is about a 5 mole percent of total lipid. The concentration of oxaliplatin in the aqueous solution is from about 5 to about 10 mg/ml (although any concentration from 1 to 20 mg/ml is also suitable). The solvent mixture is sonicated and then evaporated to remove the solvent. The liposomes thus prepared are size-fractionated to afford oxaliplatin-containing liposomes having a diameter of about 0.2 μ m.

[0035] Subsequently, the ligand is attached to the liposomes. In this example transferrin is used as the ligand. Transferrin is commercially available in the form of a purified protein (Biocompare, Burlington, Calif.). For the attachment of transferrin to the liposomes, one can previously introduce an additional functional group to the hydro-

philic polymer attached to the phospholipid derivative that is retained in the membrane of the liposome. Thus, a hydrophilic polymer which has a carboxyl or maleimide group introduced at one terminus is added to a phospholipid to form liposomes having carboxyl or maleimide groups on the outer surface.

[0036] In the case where the terminus is a carboxyl group, 1-ethyl-3-(3-dimethylamino-propyl) carbodiimido hydrochloride (EDC-HCl) and N-hydroxysulfosuccineimide are bound to the liposomes. The resultant liposomes having the linkers attached are reacted with transferrin to obtain an apo-form of transferrin-bound liposomes in which transferrin is bound to the outer surface. The resultant liposomes are treated with iron citrate/sodium citrate to obtain the holo-form of transferrin-bound liposomes (FIG. 1).

[0037] In the case where the terminus has a maleimide group, the liposomes having the linkers attached are reacted with transferrin that has previously had an SH group introduced thereon, followed by the addition of iron in the same manner as described above to obtain the holo-form of transferrin-bound liposomes.

[0038] In addition to these examples, other amino, thiol, aldehyde and carbodiimide groups can be used as suitable linkers.

EXAMPLE 2

Preparation of Liposomes

[0039] In this alternative method of preparing liposomes, the lipid film forming step is conducted in a vessel partially filled with inert, solid contact masses. Significant variation is possible in the size, size distribution, shape and composition of the contact masses. The principal characteristics of the contact masses are: (1) that the contact masses be inert to the materials used in the formulation, in other words there should be no unwanted interaction between the contact masses and the lipid, lipophilic substances, organic solvent or aqueous liquid employed, and (2) that the contact masses be solid throughout the processing steps, in other words the contact masses should not dissolve or disintegrate and should provide an appropriate solid surface for supporting the thin lipid film. Prior experimental testing has used glass beads or balls as the inert, solid contact masses and these materials have proven to be particularly suitable. It is also expected that metal balls, e.g., stainless steel and synthetic substances, e.g., plastics, will also be suitable in appropriate circumstances. While spherical contact masses provide the maximum surface area in a given volume and are easily fluidized during the agitation step, other regular and irregular shapes could also be used.

[0040] The size of the contact masses used in any application will depend upon the scale of operation, the intensity of agitation, and other factors. As an example, it is normally appropriate to use contact masses having a size such that the ratio of the vessel volume to the volume of an individual contact mass is between 50 and 50,000. Generally, spherical contact masses will have a diameter between 1.0 mm and 100 mm. It is also contemplated that the contact masses could have a range or distribution of sizes. But equally sized contact masses adequately satisfy the requirements of the invention. The number of contact masses employed will depend upon their shape and size, the size of the vessel, the

volume of organic solvent used, and the quantity of lipid and lipophilic substances dissolved. An appropriate number is used for increasing the surface area during the evaporation step and increasing the total area of the thin lipid film formed, but reserving sufficient volume within the vessel for movement of the contact masses during the agitation step.

[0041] The liposomes can be prepared by dissolving the lipid component (derivatized with hydrophilic polymer), together with any other lipophilic substances and the oxaliplatin in a suitable, generally non-polar, organic solvent. The organic solvent is selected so that it can be substantially removed from the lipid by evaporation and not otherwise affect any of the lipophilic substances included in the formulation. Examples of suitable solvents include ethers, esters, alcohols, ketones and various aromatic and aliphatic hydrocarbons, including fluorocarbons. The solvents may be used alone or in combination, for example, a 2:1 mixture of chloroform and methanol. The organic solvent is removed by evaporation, which can conveniently be accomplished by use of a rotary evaporator at temperatures generally between 20 C and 60 C and under less-than-atmospheric pressure. Evaporative conditions will depend upon the physical properties of the organic solvent and the lipophilic materials used in the formulation.

[0042] After the lipid film forming step, the lipids are hydrated with an aqueous liquid to form an aqueous dispersion of lipid. The required agitation can be accomplished by the rotation or translation, i.e., vibration, of the vessel. The presence of inert, solid contact masses within the vessel can provide an increased and consistent level of mechanical agitation, which enhances the formation of uniformly sized lipid vesicles. This hydration step is conducted above the transition temperature of the lipid components.

[0043] The aqueous liquid may be pure water; but can also be any aqueous solution of an electrolyte or a biologically active material. For example, an aqueous solution of sodium chloride or calcium chloride may be employed.

[0044] After agitating the lipid-aqueous liquid mixture, the resulting dispersion is allowed to remain undisturbed for a time sufficient to allow the lipid vesicles to form and mature. In one embodiment the vessel will stand undisturbed at room temperature for approximately one to two hours. The aqueous dispersion of the multilamellar lipid vesicles can then be recovered from the vessel containing the inert, solid contact masses. If desired, any non-incorporated active substances can be removed from the dispersion using known techniques such as repeated centrifugations, dialysis or column chromatography. The lipid vesicles can then be resuspended in any suitable electrolytic buffer for subsequent use.

[0045] At this point preparation of the liposomes is completed by attaching the linkers and ligand of choice, as described above.

EXAMPLE 3

Cytotoxicity Test for Oxaliplatin

[0046] An oxaliplatin solution was prepared by dissolving oxaliplatin in a 9% sucrose solution at a concentration of 8 mg oxaliplatin/ml of solution.

[0047] AsPC-1 cells were cultured in RPMI 11640 medium supplemented with 10% fetal calf serum with

various concentrations of oxaliplatin solution at 37 C with 5% CO₂ for 4 hours. The medium was changed and the cells were cultured for an additional 48 hours. Cell viability was determined using a commercially available cytotoxicity assay kit (e.g., the APO-ALERT™ assay kit (Clontech, BD Biosciences Clontech, Palo Alto, Calif.). A substrate was added to the cells and incubated in 5% CO₂ for 2 hours. Color-development was measured at 450 nm (reference wavelength: 620 nm). The results are shown in FIG. 2. The oxaliplatin was found to have an LD₅₀>8 μg/ml.

EXAMPLE 4

Preparation of Oxaliplatin-Containing Liposome

[0048] This example provides another embodiment of the liposome compositions of the invention. The liposomes prepared according to this embodiment contain the following substances:

[0049] 1. Distearoyl phosphatidylcholine (DSPC)

[0050] 2. Cholesterol (CH)

[0051] 3. N-(Carbamoylmethoxypolyethylene glycol 2000)-distearoyl phosphatidylethanolamine (DSPE-PEG-OMe)

[0052] 4. Carboxyl polyethylene glycol 3000)-distearoyl phosphatidylethanolamine (DSPE-PEG-COOH)

[0053] These components were present at the following ratio: DSPC:CH:DSPE-PEG-OMe:DSPE-PEG-COOH=2:1:0.19:0.01 (m/m). For the aqueous phase, an oxaliplatin solution (8 mg/ml, in a 9% sucrose solution) was used.

[0054] A mixture of DSPC, cholesterol, PEG2K-OMe, and PEG3K-COOH at the ratio of 2:1:0.19:0.01 (m/m) was dissolved in chloroform and isopropyl ether. The resultant solution was added with an oxaliplatin solution (in a 9% sucrose solution) and then sonicated. The solution was evaporated at 60° C. to remove the solvent and the lyophilization was repeated five times. The resultant product was sized at 60° C. using an EXTRUDER (Avestin, Ottawa, Canada) filter (twice at 400 nm and then five times at 100 nm), and then centrifuged twice at 200,000 g for 30 minutes. In the extruder process lipid vesicles are typically physically extruded under pressure through a polycarbonate filter that contains pores of pre-determined pore sizes. The resulting precipitate was resuspended in a 9% sucrose solution or 2-(N-Morpholino)-ethanesulfonic acid (MES) buffer (pH 5.5) to obtain oxaliplatin-PEG(-COOH/-OMe) liposomes.

[0055] The PEG-containing liposomes were the derivatized with transferrin (Tf). The oxaliplatin-PEG(-COOH/-OMe) liposomes prepared as above were then combined with 1-ethyl-3-(3-dimethylamino-propyl)carbodiimide hydrochloride (EDC) (in an amount of 2.7% relative to the weight of the lipid components) and N-hydroxysulfosuccinimide (S-NHS) (in an amount of 7.3% relative to the weight of the lipid components), and the mixture was allowed to stand at room temperature for 10 minutes. The resultant solution was reacted with transferrin (Tf) (in an amount of 20% relative to the weight of the lipid components) and then stirred at room temperature for 3 hours. The solution was centrifuged at 200,000 g for 30 minutes, and the precipitate was resuspended in a 9% sucrose solution.

[0056] The apo-form of Tf(-PEG) liposomes prepared as above were added with iron citrate-sodium citrate and then stirred at room temperature for 15 minutes. The resultant solution was centrifuged at 200,000 g for 30 minutes. The precipitate was resuspended in a 9% sucrose solution to obtain holo-form of Tf(-PEG) liposomes.

[0057] The physical properties of the unmodified liposome, PEG-liposome and Tf-PEG liposome prepared as above are summarized in FIG. 3.

EXAMPLE 5

Determination of the Number of Transferrin Receptors on the Cell Surface

[0058] This example describes a method for determining the number of transferrin receptors on the surface of a cell. Normal human leukocytes and human cells of different malignant tumor-derived cell lines (K562, MKN45P and HL60) were used in this example. The number of transferrin (TF) receptors on the cell surface was determined by Scatchard analysis. A ^{125}I -labeled TF solution was added to a cell culture at different concentrations and incubated at 4° C. for 1 hour. The concentration of TF was determined by a protein determination assay and the radioactivity was measured using a gamma counter. The solution was centrifuged to precipitate the cells, and the cell fraction was washed with an ice-cooled buffer and then measured with a gamma counter to determine the concentration of TF bound to the cell surface. The number of cells was determined by a protein quantification assay. The concentration of unbound TF was determined by subtracting the concentration of bound TF from the known concentration of TF initially added. The number of bound TF (i.e., the number of the receptors) was determined from a Scatchard plot by plotting the concentration of bound TF on the vertical axis, and the ratio of the concentration of bound TF to the concentration of unbound TF on the horizontal axis. The number of bound TF (i.e., the number of the receptors) was determined from the x intercept of the graph.

[0059] The amounts of ^{125}I -Tf bound to the cell surfaces in the different cell types are shown in FIG. 4. It was found that the number of transferrin receptors on the cell surfaces of the cell lines derived from the human malignant tumor was significantly higher than that in normal leukocytes.

EXAMPLE 6

Therapeutic Effect of Oxaliplatin-Containing Liposome in Peritonea Inoculation Model

[0060] This example illustrates the therapeutic effectiveness of the liposome compositions of the present invention versus a simple oxaliplatin solution. Male BALB/c nu-nu nude mice aged 6 to 7 weeks were used as the animal models, and AsPC-1 cells (derived from human pancreatic cancer) and MKN45P cells (derived from human gastric cancer) were used as the tumor cells.

[0061] On day 0 of the experiment, AsPC-1 cells (2×10^6 cells) or MKN45P cells (1×10^7 cells) were intraperitoneally injected to the mice. On day 1 and day 4, liposomes prepared as described in Example 1 or oxaliplatin solution (8 mg/ml, in a 9% sucrose solution) was intraperitoneally injected into the respective mice. In both case, the concentration of

oxaliplatin was adjusted to 5 mg oxaliplatin solution/kg body weight. Tf-PEG liposome, PEG liposomes, and unmodified liposomes were all used. PBS was administered as a negative control.

[0062] The AsPC-1 mice were trans-abdominally incised on day 21, and the MKN45P mice were trans-abdominally incised on day 16 and day 26. The presence or absence of bloody ascites and tumor nodules was noted. The results are shown in FIG. 5.

[0063] It was found that mice administered the Tf-PEG liposome of the present invention had significantly reduced occurrences of bloody ascites and tumor nodules compared to mice treated with unmodified liposomes or PEG liposomes.

EXAMPLE 7

Cytotoxicity of Oxaliplatin (L-OHP) Liposomes Against Tumor Cells

[0064] Colon 26 cells and AsPC-1 cells were inoculated on a 96-well plate at 5×10^3 cells per well and pre-incubated with 5% CO_2 overnight.

[0065] Oxaliplatin (L-OHP) solution or various types of liposomes were added to the cells at the concentrations indicated in Table 1. The cells were incubated at 37° C. under 5% CO_2 for 4 hours. The test solutions were removed, and the incubation was continued for an additional 2 days, at which time the number of living cells was counted. Cell viability was determined according to the WST-1 assay.

[0066] According to the WST-1 assay, the assay solution contained 5 mmol/L WST-1 reagent (10 μL); 20 mmol/L HEPES; 1-methoxy-PMS at 0.2 mmol/L, at pH 7.4. This solution was added to each well, mixed thoroughly, and incubated in a CO_2 incubator for 2 hours to allow for color development. The absorbance was then measured on a plate reader at 400-450 nm, with a reference wavelength of >600 nm.

[0067] The cytotoxicity of oxaliplatin solution versus various types of liposome preparations on Colon 26 cells and AsPC-1 cells is illustrated in FIGS. 6 and 7, respectively. FIG. 6 shows that the LD_{50} values of oxaliplatin (L-OHP) solution, Bare-liposomes, PEG-liposomes, and Tf-PEG-liposomes on Colon 26 cells are 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 60 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 18 $\mu\text{g}/\text{mL}$ and 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$, respectively. The LD_{50} values on AsPC-1 cells were 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 45 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 75 $\mu\text{g}/\text{mL}$ and 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$, respectively.

[0068] Therefore, L-OHP solution showed the highest toxicity. The ED_{50} of Tf-PEG-liposomes on Colon 26 cells was about 2.3-fold higher than that of the PEG-liposomes, and about 7.5-fold higher than Bare-liposomes. In AsPC-1 cells, the Tf-PEG-liposomes showed about a 9.4-fold higher toxicity than PEG-liposome, and about a 5.6-fold higher toxicity than Bare-liposome. Additionally, the Tf-PEG-liposomes showed cytotoxicity at a lower concentration than other liposome preparations.

TABLE 1

	LD_{50} (Colon 26 cells)	LD_{50} for AsPC-1 cells
L-OHP solution	2 $\mu\text{g}/\text{mL}$	5 $\mu\text{g}/\text{mL}$
Tf-PEG-Lipo encap. L-OHP	8 $\mu\text{g}/\text{mL}$	8 $\mu\text{g}/\text{mL}$

TABLE 1-continued

	LD ₅₀ (Colo26 cells)	LD ₅₀ for AsPC-1 cells
PEG-Lipo encap. 1-OHP	18 µg/ml	75 µg/ml
Bare-Lipo encap. 1-OHP	60 µg/ml	45 µg/ml

[0069] The invention illustratively described herein may be practiced in the absence of any element or elements, limitation or limitations which is not specifically disclosed herein. The terms and expressions which have been employed are used as terms of description and not of limitation, and there is no intention that in the use of such terms and expressions of excluding any equivalents of the features shown and described or portions thereof, but it is recognized that various modifications are possible within the scope of the invention claimed. Thus, it should be understood that although the present invention has been specifically disclosed by preferred embodiments and optional features, modification and variation of the concepts herein disclosed may be resorted to by those skilled in the art, and that such modifications and variations are considered to be within the scope of this invention as defined by the appended claims.

[0070] The contents of the articles, patents, and patent applications, and all other documents and electronically available information mentioned or cited herein, are hereby incorporated by reference in their entirety to the same extent as if each individual publication was specifically and individually indicated to be incorporated by reference. Applicants reserve the right to physically incorporate into this application any and all materials and information from any such articles, patents, patent applications, or other documents.

[0071] The inventions illustratively described herein may suitably be practiced in the absence of any element or elements, limitation or limitations, not specifically disclosed herein. Thus, for example, the terms "comprising", "including", "containing", etc. shall be read expansively and without limitation. Additionally, the terms and expressions employed herein have been used as terms of description and not of limitation, and there is no intention in the use of such terms and expressions of excluding any equivalents of the features shown and described or portions thereof, but it is recognized that various modifications are possible within the scope of the invention claimed. Thus, it should be understood that although the present invention has been specifically disclosed by preferred embodiments and optional features, modification and variation of the inventions embodied therein herein disclosed may be resorted to by those skilled in the art, and that such modifications and variations are considered to be within the scope of this invention.

[0072] The invention has been described broadly and generically herein. Each of the narrower species and sub-generic groupings falling within the generic disclosure also form part of the invention. This includes the generic description of the invention with a proviso or negative limitation removing any subject matter from the genus, regardless of whether or not the excised material is specifically recited herein.

[0073] In addition, where features or aspects of the invention are described in terms of Markush groups, those skilled in the art will recognize that the invention is also thereby described in terms of any individual member or subgroup of members of the Markush group.

[0074] Other embodiments are set forth within the following claims.

1. A liposome formulation comprising oxaliplatin comprised within the liposomes, and the liposomes derivatized with a hydrophilic polymer and a ligand.

2. A liposome formulation according to claim 1 wherein the ligand is selected from the group consisting of: transferrin, folic acid, hyaluronic acid, a sugar chain, a monoclonal antibody and a Fab' fragment of a monoclonal antibody.

3. A liposome formulation according to claim 1 wherein the ligand is transferrin.

4. A liposome formulation according to claim 1 wherein the hydrophilic polymer is selected from the group consisting of polyethylene glycol, polymethylethylene glycol, polyhydroxypropylene glycol, polypropylene glycol, polymethylpropylene glycol and polyhydroxypropylene oxide.

5. The liposome formulation according to claim 1 wherein the hydrophilic polymer is polyethylene glycol.

6. A liposome formulation according to claim 1 wherein the oxaliplatin is present at a concentration of 6-10 mg/ml.

7. A liposome formulation according to claim 1 wherein the oxaliplatin is present at a concentration of 7-9 mg/ml.

8. A liposome formulation according to claim 1 wherein the oxaliplatin is present in an 8-10% sucrose solution.

9. A liposome formulation according to claim 1 wherein the oxaliplatin is present at a concentration of 7-9 mg/ml in an 8-10% sucrose solution.

10. A pharmaceutical composition for the treatment of tumor comprising a liposome preparation according to claim 6 and a pharmaceutically acceptable carrier.

11. A method for treatment of a tumor, comprising administering a patient in need of such a treatment a liposome preparation according to claim 6.

12. A liposome formulation comprising,

oxaliplatin comprised in a liposome, wherein a hydrophilic polymer is attached to a phospholipid that is stably retained within the bilayer of the liposome; and

wherein a ligand is attached to the hydrophilic polymer.

13. The liposome formulation of claim 12 wherein,

the hydrophilic polymer is selected from the group consisting of: polyethylene glycol, polymethylethylene glycol, polyhydroxypropylene glycol, polypropylene glycol, polymethylpropylene glycol and polyhydroxypropylene oxide; and

the ligand is selected from the group consisting of: transferrin, folic acid, hyaluronic acid, a sugar chain, a monoclonal antibody and a Fab' fragment of a monoclonal antibody.

14. The liposome formulation according to claim 13 wherein the hydrophilic polymer is polyethylene glycol and the ligand is transferrin.

15. A liposome preparation according to claim 14 wherein the oxaliplatin is present in the liposome at a concentration of 7-9 mg/ml in an 8-10% sucrose solution.

16. A pharmaceutical composition for the treatment of tumor comprising

oxaliplatin comprised in a liposome, wherein a hydrophilic polymer is stably retained within the bilayer of the liposome and wherein a ligand is attached to the outer surface of the liposome; and

a pharmaceutically acceptable carrier.

17. The pharmaceutical composition of claim 16 wherein the hydrophilic polymer is selected from the group consisting of: polyethylene glycol, polymethylethylene glycol, polyhydroxypropylene glycol, polypropylene glycol, polymethylpropylene glycol and polyhydroxypropylene oxide; and

the ligand is selected from the group consisting of: transferrin, folic acid, hyaluronic acid, a sugar chain, a monoclonal antibody and a Fab' fragment of a monoclonal antibody.

18. The pharmaceutical composition of claim 17 wherein the hydrophilic polymer is polyethylene glycol and the ligand is transferrin.

19. The pharmaceutical composition of claim 18 wherein the oxaliplatin is present in the liposome at a concentration of 7-9 mg/ml in a 8-10% sucrose solution.

20. A method for treatment of a tumor, comprising administering to a patient that has a tumor a liposome preparation

comprising oxaliplatin comprised in a liposome, wherein a hydrophilic polymer is stably retained within the bilayer of the liposome and wherein a ligand is attached to the outer surface of the liposome; and

a pharmaceutically acceptable carrier.

21. The method of claim 20 wherein the hydrophilic polymer is selected from the group consisting of: polyethylene glycol, polymethylethylene glycol, polyhydroxypropylene glycol, polypropylene glycol, polymethylpropylene glycol and polyhydroxypropylene oxide; and

the ligand is selected from the group consisting of: transferrin, folic acid, hyaluronic acid, a sugar chain, a monoclonal antibody and a Fab' fragment of a monoclonal antibody.

22. The method of claim 20 wherein the hydrophilic polymer is polyethylene glycol and the ligand is transferrin.

23. The method of claim 20 wherein the tumor is a pancreatic tumor or a gastric tumor.

24. The method of claim 20 wherein the tumor is a colorectal tumor.

25. The method of claim 20 wherein the oxaliplatin is present in the liposome at a concentration of 7-9 mg/ml in a 8-10% sucrose solution.

* * * * *

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
13 December 2001 (13.12.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/93836 A2

(51) International Patent Classification⁷: A61K 9/127, C12N 15/88

(21) International Application Number: PCT/US01/18657

(22) International Filing Date: 8 June 2001 (08.06.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/210,925 9 June 2000 (09.06.2000) US

(71) Applicant and
(72) Inventor: BOULIKAS, Teni [US/US]; 715 North Shoreline Boulevard, Mountain View, CA 94043 (US).

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

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

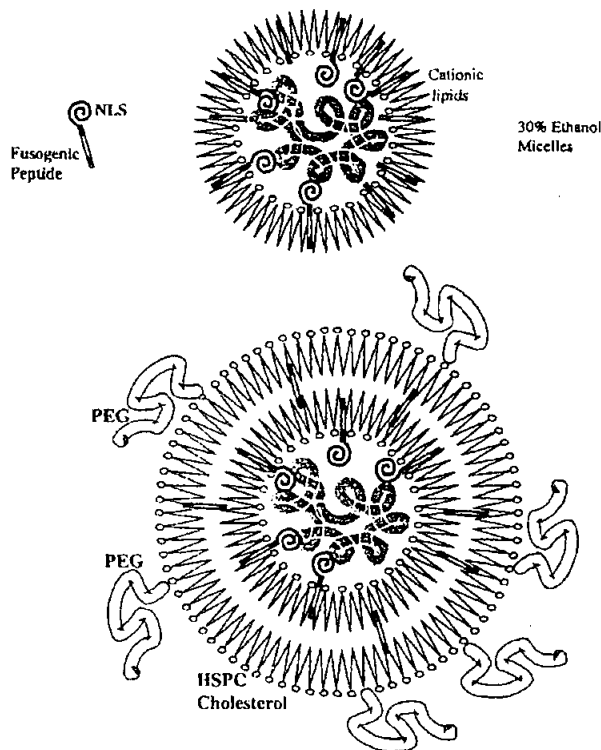
Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

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

(74) Agents: KONSKI, Antoinette, F. et al.; Baker & McKenzie, 660 Hansen Way, Palo Alto, CA 94304 (US).

(54) Title: ENCAPSULATION OF PLASMID DNA (LIPOGENESTM) AND THERAPEUTIC AGENTS WITH NUCLEAR LOCALIZATION SIGNAL/FUSOGENIC PEPTIDE CONJUGATES INTO TARGETED LIPOSOME COMPLEXES



(57) Abstract: A method is disclosed for encapsulating plasmids, oligonucleotides or negatively-charged drugs into liposomes having a different lipid composition between their inner and outer membrane bilayers and able to reach primary tumors and their metastases after intravenous injection to animals and humans. The formulation method includes complex formation between DNA with cationic lipid molecules and fusogenic/NLS peptide conjugates composed of a hydrophobic chain of about 10-20 amino acids and also containing four or more histidine residues or NLS at their one end. The encapsulated molecules display therapeutic efficacy in eradicating a variety of solid human tumors including but not limited to breast carcinoma and prostate carcinoma. Combination of the plasmids, oligonucleotides or negatively-charged drugs with other anti-neoplastic drugs (the positively-charged cis-platin, doxorubicin) encapsulated into liposomes are of therapeutic value. Also of therapeutic value in cancer eradication are combinations of encapsulated the plasmids, oligonucleotides or negatively-charged drugs with HSV-tk plus encapsulated ganciclovir.

WO 01/93836 A2

**ENCAPSULATION OF PLASMID DNA (LIPOGENESTTM) AND
THERAPEUTIC AGENTS WITH NUCLEAR LOCALIZATION
SIGNAL/FUSOGENIC PEPTIDE CONJUGATES INTO TARGETED
LIPOSOME COMPLEXES**

5

CROSS-REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

This application claims priority under 35 U.S.C. § 119(e) to U.S. Provisional Application Serial No. 60/210,925 filed June 9, 2000. The contents of this application is hereby incorporated by reference into the present disclosure.

10

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to the field of gene therapy and is specifically directed toward methods for producing peptide-lipid-polynucleotide complexes suitable for delivery of polynucleotides to a subject. The peptide-lipid-polynucleotide complexes so produced are useful in a subject for inhibiting the progression of neoplastic disease.

15

BACKGROUND OF THE INVENTION

Throughout this application various publications, patents and published patent specifications are referenced by author and date or by an identifying patent number. Full bibliographical citations for the publications are provided immediately preceding the claims. The disclosures of these publications, patents and published patent specifications are hereby incorporated by reference into the present disclosure to more fully describe the state of the art to which this invention pertains.

20

Gene therapy is a newly emerging field of biomedical research that holds great promise for the treatment of both acute and chronic diseases and has the potential to bring a revolutionary era to molecular medicine. However, despite numerous preclinical and clinical studies, routine use of gene therapy for the treatment of human disease has not yet been perfected. It remains an important unmet need of gene therapy to create gene delivery systems that effectively target specific cells of interest in a subject while controlling harmful side effects.

25

30

Claims

What is claimed is:

1. A method for producing micelles with entrapped therapeutic agents,
5 comprising:
 - a) combining an effective amount of a negatively charged therapeutic agent with an effective amount of a cationic lipid in a ratio where about 30% to about 90% the negatively charged atoms are neutralized by positive charges on lipid molecules to
10 form an electrostatic micelle complex in about 20% to about 80% ethanol; and
 - b) combining the micelle complex of step a) with an effective amount of a fusogenic-karyophilic peptide conjugates in a ratio range of about 0.0 to about 0.3, thereby producing micelles
15 with entrapped therapeutic agents.
2. The method of claim 1, wherein the negatively charged therapeutic agent is a therapeutic agent selected from the group consisting of a polynucleotide and a negatively charged drug.
20
3. The method of claim 2, wherein the polynucleotide is a DNA polynucleotide or an RNA polynucleotide.
4. The method of claim 2, wherein the polynucleotide is a DNA
25 polynucleotide.
5. The method of claim 4, wherein the DNA polynucleotide comprises plasmid DNA.
- 30 6. The method of claim 1, further comprising combining an effective amount of an anionic lipid in step a).

7. The method of claim 6, wherein the anionic lipid is dipalmitoyl phosphatidyl glycerol (DDPG) or a derivative thereof.

8. The method of claim 4, further comprising combining an effective
5 amount of a DNA condensing agent selected from the group consisting of spermine, spermidine, polylysine, polyarginine, polyhistidine, polyornithine and magnesium or a divalent metal ion.

9. The method of claim 5, wherein the plasmid DNA comprises a
10 sequence encoding p53, HSV-tk, p21, Bax, Bad, IL-2, IL-12, GM-CSF, angiostatin, endostatin and oncostatin.

10. The method of claim 1, wherein the cationic lipids are selected from the group consisting of 3β -(N-(N',N'-dimethylaminoethane)carbamoyl)cholesterol,
15 dimethyldioctadecyl ammonium bromide (DDAB), N-[1-(2,3-dimyristyloxy)propyl]-N,N-dimethyl-N-(2-hydroxyethyl) ammonium bromide (DMRIE), 1,2-dimyristoyl-3-trimethylammonium propane (DMTAP), dioctadecylamidoglycylspermine (DOGS), N-(1-(2,3-dioleoyloxy)propyl)-N,N,N-trimethylammonium chloride (DOTMA), 1,2- dipalmitoyl-3-trimethylammonium
20 propane (DPTAP), 1,2-disteroyl-3-trimethylammonium propane (DSTAP).

11. The method of claim 10, wherein the cationic lipids are combined with the fusogenic lipid DOPE in a molar ratio from about 1:1 to about 2:1.

12. The method of claim 11, wherein the cationic lipids are combined
25 with the fusogenic lipid DOPE in a molar ratio of 1:1.

13. The method of claim 1, wherein the fusogenic-karyophilic peptide is an NLS peptide.
30

14. The method of claim 13, wherein the NLS peptide is a peptide selected from the group consisting of Seq. ID Nos. 20 -622.

15. The method of claim 1, wherein the fusogenic-karyophilic peptide conjugate is a sole fusogenic peptide.

5 16. The method of claim 1, wherein the NLS peptide component of the fusogenic-karyophilic peptide conjugate is an NLS peptide selected from the group consisting of Seq. ID Nos. 20-622.

10 17. The method of claim 1, wherein the fusogenic/NLS peptide conjugates comprise amino acid sequences selected from the group consisting of (KAWLKAF)₃ (SEQ ID NO:1), GLFKAAAKLLKSLWKLLLKA (SEQ ID NO:2), LLLKAFKLLKSLWKLLLKA (SEQ ID NO:3) as well as all derivatives of the prototype (Hydrophobic₃Karyophilic₁Hydrophobic₂Karyophilic₁)₂₋₃ where Hydrophobic is any of the A, I, L, V, P, G, W, F and Karyophilic is any of the K, R, 15 or H, containing a positively-charged residue every 3rd or 4th amino acid, that form alpha helices and direct a net positive charge to the same direction of the helix.

18. The method of claim 1, wherein the fusogenic/NLS peptide conjugate comprise an amino acid sequence selected from the group consisting of 20 GLFKAIAGFIKNGWKGMIDGGGYC (SEQ ID NO:4) from influenza virus hemagglutinin HA-2 and YGRKKRRQRRR (SEQ ID NO:5) from TAT of HIV.

19. The method of claim 1, wherein the fusogenic/NLS peptide conjugate comprise an amino acid sequence selected from the group consisting of 25 MSGTFGGILAGLIGLL(K/R/H)₁₋₆ (SEQ ID NO:6), derived from the N-terminal region of the S protein of duck hepatitis B virus but with the addition of one to six positively-charged lysine, arginine or histidine residues, and combinations of these, GAAIGLAWIPYFGPAA (SEQ ID NO:7) derived from the fusogenic peptide of the Ebola virus transmembrane protein; residues 53-70 (C-terminal helix) of 30 apolipoprotein (apo) AII peptide, the 23-residue fusogenic N-terminal peptide of HIV-1 transmembrane glycoprotein gp41, the 29-42-residue fragment from

Alzheimer's beta-amyloid peptide, the fusion peptide and N-terminal heptad repeat of Sendai virus, the 56-68 helical segment of lecithin cholesterol acyltransferase.

20. The method of any of claim 13 to 19, wherein the NLS peptide
5 component in fusogenic/NLS peptide conjugates are synthetic peptides containing the above said NLS but further modified by additional K, R, H residues at the central part of the peptide or with P or G at the N- or C-terminus.

21. The method of claim 13, wherein the fusogenic peptide/NLS peptide
10 conjugates are linked to each other with a short amino acid stretch representing an endogenous protease cleavage site.

22. The method of claim 1, wherein the structure of the preferred
prototype fusogenic/NLS peptide conjugate used in this invention is:
15 **PKKRRGPSP(L/A/I)₁₂₋₂₀** (SEQ ID NO:8) where (L/A/I)₁₂₋₂₀ is a stretch of 12-20 hydrophobic amino acids containing A, L, I, Y, W, F and other hydrophobic amino acids.

23. The method of claim 1, wherein the fusogenic/NLS peptide
20 conjugates are added to the mixture of DNA/cationic lipid and are incorporated into micelles.

24. The method of claim 1, further comprising combining an effective
amount of an encapsulating lipid solution to step b).

25

25. The method of claim 24, wherein the encapsulating lipid is a lipid
comprising cholesterol (40%), dioleoylphosphatidylethanolamine (DOPE) (20%),
palmitoyloleoylphosphatidylcholine (POPC) (12%), hydrogenated soy
phosphatidylcholine (HSPC) (10%), distearoylphosphatidylethanolamine (DSPE)
30 (10%), sphingomyelin (SM) (5%), and derivatized vesicle-forming lipid M-PEG-
DSPE (3%).

26. The method of claim 24, wherein the encapsulating lipid is a liposome.
27. The method of claim 26, wherein the liposomes comprises vesicle-
5 forming lipids and between about 1 to about 7 mole percent of distearoylphosphatidyl ethanolamine (DSPE) derivatized with an effective amount of polyethyleneglycol.
28. The method of claim 27, wherein the liposomes have a selected
10 average size of about 80 to about 160 nm.
29. The method of claim 27, wherein the polyethyleneglycol has a molecular weight from about 1,000 to about 5,000 daltons.
30. A micelle with an entrapped therapeutic agent produced by the
15 method of claim 1.
31. A liposome encapsulated therapeutic agent produced by the method of
claim 24.
20
32. The method of claim 31, wherein the therapeutic agent further comprises regulation by a liver, spleen or bone marrow regulatory DNA sequence.
33. The method of claim 32, wherein the regulatory DNA sequence is
25 nuclear matrix DNA isolated from liver, spleen or bone marrow cells.
34. A method for delivering a therapeutic agent *in vivo*, comprising administration of an effective amount of the micelle of claim 30 to a subject.
35. The method of claim 34, wherein the therapeutic agent further
30 comprises regulation by a tumor-specific regulatory DNA sequence.

36. The method of claim 35, wherein the tumor-specific regulatory sequence is nuclear matrix DNA isolated from specific tumor cells.

37. A method for delivering a therapeutic agent *in vivo*, comprising
5 administration of an effective amount of the liposome encapsulated agent of claim 31 to the subject.

38. The method of claims 34 or 37, wherein the administration is intravenous administration or by injection.

10

39. A micelle with an entrapped DNA polynucleotide produced by the method of claim 9.

40. A method for reducing tumor size in a subject comprising
15 administration of an effective amount of the micelle of claim 39 to the subject.

41. The method of claim 40, further comprising administration of an effective amount of a second therapeutic agent, wherein the agent is selected from the group consisting of ganciclovir, 5-fluorocytosine, an antisense oligonucleotides a
20 ribozyme, and a triplex-forming oligonucleotide directed against genes that control the cell cycle or signaling pathways.

42. The method of claim 41, further comprising administration of an effective amount of a second therapeutic agent, wherein the second therapeutic agent
25 is selected from the group consisting of adriamycin, angiostatin, azathioprine, bleomycin, busulfane, camptothecin, carboplatin, carmustine, chlorambucile, chlormethamine, chloroquinoxaline sulfonamide, cisplatin, cyclophosphamide, cycloplatan, cytarabine, dacarbazine, dactinomycin, daunorubicin, didox, doxorubicin, endostatin, enloplatin, estramustine, etoposide, extramustinephosphat,
30 flucytosine, fluorodeoxyuridine, fluorouracil, gallium nitrate, hydroxyurea, idoxuridine, interferons, interleukins, leuprolide, lobaplatin, lomustine, mannomustine, mechlorethamine, mechlorethaminoxide, melphalan,

- mercaptapurine, methotrexate, mithramycin, mitobronitole, mitomycin, mycophenolic acid, nocodazole, oncostatin, oxaliplatin, paclitaxel, pentamustine, platinum-triamine complex, plicamycin, prednisolone, prednisone, procarbazine, protein kinase C inhibitors, puromycine, semustine, signal transduction inhibitors, 5 spiroplatin, streptozotocine, stromelysin inhibitors, taxol, tegafur, telomerase inhibitors, teniposide, thalidomide, thiamiprine, thioguanine, thiotepa, tiamiprine, tretamine, triaziquone, trifosfamide, tyrosine kinase inhibitors, uramustine, vidarabine, vinblastine, vinca alkaloids, vincristine, vindesine, vorozole, zeniplatin, zeniplatin, and zinostatin.

United States Patent [19]

Rahman et al.

[11] 3,993,754

[45] Nov. 23, 1976

**[54] LIPOSOME-ENCAPSULATED
ACTINOMYCIN FOR CANCER
CHEMOTHERAPY****[75] Inventors:** Yueh-Erb Rahman; Elizabeth A. Cerny, both of Downers Grove, Ill.**[73] Assignee:** The United States of America as represented by the United States Energy Research and Development Administration, Washington, D.C.**[22] Filed:** Oct. 9, 1974**[21] Appl. No.:** 513,210**[52] U.S. Cl. 424/177****[51] Int. Cl.² A61K 37/02****[58] Field of Search 424/177****[56] References Cited****OTHER PUBLICATIONS**

Drugs Used Against Cancer, NIH, Apr. 1972.

Primary Examiner—Jerome D. Goldberg
Attorney, Agent, or Firm—Dean E. Carlson; Arthur A. Churm; Robert J. Fisher**[57] ABSTRACT**

An improved method is provided for chemotherapy of malignant tumors by injection of antitumor drugs. The antitumor drug is encapsulated within liposomes and the liposomes containing the encapsulated drug are injected into the body. The encapsulated drug penetrates into the tumor cells where the drug is slowly released and induces degeneration and death of the tumor cells, while any toxicity to the host body is reduced. Liposome encapsulation of actinomycin D has been found to be particularly effective in treating cancerous abdominal tumors, while drastically reducing the toxicity of actinomycin D to the host.

4 Claims, 2 Drawing Figures

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁵ : A61K 37/24, 37/36, 39/39 A61K 39/44, 45/05		A1	(11) International Publication Number: WO 93/25225
			(43) International Publication Date: 23 December 1993 (23.12.93)
(21) International Application Number: PCT/US93/05654 (22) International Filing Date: 17 June 1993 (17.06.93) (30) Priority data: 07/899,834 17 June 1992 (17.06.92) US (71) Applicant (for all designated States except US): UNIVERSITY OF MASSACHUSETTS MEDICAL CENTER [US/US]; 55 Lake Avenue North, Worcester, MA 01605 (US). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): SACHDEVA, Mandip, Singh [IN/CA]; 527 South Ridge, Edmonton, Alberta T6H 5G1 (CA). GRIFFIN, Thomas, W. [US/US]; 71 Newton Street, North Boro, MA 01532 (US). ATWAL, Harinder, S. [IN/CA]; 3098 35th Avenue, Edmonton, Alberta T6L 4L1 (CA). SALIMI, Ali, R. [US/US]; 45 Kinglet Drive, Shrewsbury, MA 01545 (US).		(74) Agent: MURRAY, Robert, B.; Nikaido, Marmelstein, Murray & Oram, Metropolitan Square, 655 15th Street, N.W., G Street Lobby - Suite 330, Washington, DC 20005-5701 (US). (81) Designated States: AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CZ, DE, DK, ES, FI, GB, HU, JP, KP, KR, KZ, LK, LU, MG, MN, MW, NL, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SK, UA, US, VN, European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published With international search report.	
(54) Title: LIPOSOMAL FORMULATIONS FOR ADMINISTERING TO CANCER PATIENTS			
(57) Abstract			
There are provided methods of treating patients suffering from cancer, pharmaceutical compositions and kits for use in such methods, and methods of making such pharmaceutical compositions. The compositions comprise a liposome having an ionophore entrapped therein, and they are administered to a patient to whom an immunotoxin, an anti-cancer drug against which cancer tends to develop resistance, or a radiolabelled monoclonal antibody is also being administered. The liposome may be free of any ligand, may have a ligand bound thereto, or may have a monoclonal antibody bound thereto.			



US006096336A

United States Patent [19]

Cao et al.

[11] Patent Number: 6,096,336

[45] Date of Patent: Aug. 1, 2000

[54] LIPOSOMAL PRODRUGS COMPRISING
DERIVATIVES OF CAMPTOTHECIN AND
METHODS OF TREATING CANCER USING
THESE PRODRUGS

[75] Inventors: **Zhisong Cao**, Friendswood; **Beppino C. Giovannella**, Houston, both of Tex.

[73] Assignee: **The Stehlin Foundation for Cancer Research**, Houston, Tex.

[21] Appl. No.: 09/365,632

[22] Filed: Aug. 3, 1999

Related U.S. Application Data

[63] Continuation-in-part of application No. 09/030,357, Feb. 25, 1998, Pat. No. 5,968,943, which is a continuation-in-part of application No. 08/594,235, Jan. 30, 1996, Pat. No. 5,731,316, and a continuation-in-part of application No. PCT/US97/01728, Jan. 29, 1997.

[51] Int. Cl.⁷ A61K 9/48; A61K 31/44

[52] U.S. Cl. 424/450; 514/283

[58] Field of Search 424/450; 514/283

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

Re. 32,518 10/1987 Miyasaka et al. .
3,894,029 7/1975 Winterfeldt et al. .
4,399,282 8/1983 Miyasaka et al. .
4,473,692 9/1984 Miyasaka et al. .
4,663,161 5/1987 Mannino et al. .
4,801,459 1/1989 Liburdy .
4,894,456 1/1990 Wall et al. .
4,914,205 4/1990 Sawada et al. .
4,943,579 7/1990 Vishnuvajjala .
5,000,958 3/1991 Fountain et al. .
5,013,556 5/1991 Woodle et al. .
5,043,165 8/1991 Radhakrishnan .
5,053,512 10/1991 Wani et al. .
5,059,421 10/1991 Loughrey et al. .
5,077,057 12/1991 Szoka, Jr. .
5,106,742 4/1992 Wall et al. .
5,126,351 6/1992 Luzzio et al. .
5,180,722 1/1993 Wall et al. .
5,225,404 7/1993 Giovannella et al. .
5,352,789 10/1994 Hinz .
5,391,745 2/1995 Danishefsky et al. .
5,466,047 11/1995 Danishefsky et al. .
5,525,731 6/1996 Danishefsky et al. .
5,541,327 7/1996 Danishefsky et al. .
5,549,910 8/1996 Szoka, Jr. .
5,552,154 9/1996 Giovannella et al. .
5,552,156 9/1996 Burke .
5,567,433 10/1996 Collins .
5,567,434 10/1996 Szoka, Jr. .
5,631,237 5/1997 Dzau et al. .
5,643,599 7/1997 Lee et al. .
5,646,154 7/1997 Wall .
5,652,244 7/1997 Giovannella et al. .
5,660,855 8/1997 Male-Brune .
5,718,914 2/1998 Foldvari .
5,736,156 4/1998 Burke .
5,756,512 5/1998 Johnson .
5,780,052 7/1998 Khaw et al. .
5,783,211 7/1998 Manzo et al. .
5,786,344 7/1998 Ratain et al. .

5,801,167 9/1998 Bedeschi et al. .
5,827,533 10/1998 Needham .
5,834,012 11/1998 Perez-Soler et al. .
5,837,673 11/1998 Tsujihara et al. .
5,840,899 11/1998 Bedeschi et al. .
5,840,900 11/1998 Greenwald et al. .
5,856,333 1/1999 Cabri et al. .
5,859,022 1/1999 Hausheer et al. .
5,859,023 1/1999 Hausheer et al. .
5,874,105 2/1999 Watkins et al. .
5,880,131 3/1999 Greenwald et al. .
5,880,133 3/1999 Hausheer et al. .
5,882,679 3/1999 Needham .
5,892,043 4/1999 Tsujihara et al. .
5,900,419 5/1999 Hausheer et al. .
5,908,835 6/1999 Bissery .
5,910,491 6/1999 Hausheer et al. .

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

0 538 534 4/1993 European Pat. Off. .
30 26 172 2/1981 Germany .
56-108787 8/1981 Japan .
64-61482 3/1989 Japan .
WO 92/05785 4/1992 WIPO .
WO 94/19353 9/1994 WIPO .
WO 97-28165 8/1997 WIPO .

OTHER PUBLICATIONS

Wu, et al., *Phytochemistry*, vol. 39, No. 2. pp. 383-385, 1995.

Fessenden et al., "Techniques and Experiments for Organic Chemistry," PWS Publishers, 1983, ISBN 0-8175-0755-2, pp. 56-59.

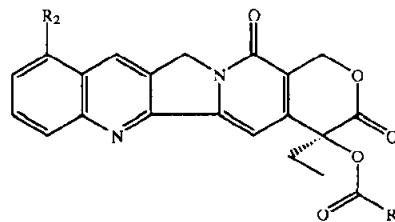
Van Nostrand's Scientific Encyclopedia 7th Ed. (vol. 1)(1989), pp. 625-627.

(List continued on next page.)

Primary Examiner—Deborah C. Lambkin
Attorney, Agent, or Firm—Kilyk & Bowersox, P.L.L.C.

[57] ABSTRACT

Liposomal prodrugs include specific derivatives of camptothecin restrained by a liposomal delivery system. The derivatives of camptothecin are represented by the general formula:



wherein when R₂ is H, R₁ is a C₂-C₄ alkyl group, a C₆-C₁₅ alkyl group, a C₃-C₈ cycloalkyl group, a C₂-C₁₅ alkenyl group or a C₂-C₁₅ epoxy group; and when R₂ is a nitro group, R₁ is a C₁-C₁₅ alkyl group, a C₂-C₁₅ alkenyl group, a C₃-C₈ cycloalkyl group, or an epoxy group. Processes for making these prodrugs and for using them in cancer treatment are also disclosed.

23 Claims, 21 Drawing Sheets

PROCESO 88-IP-2005

Interpretación prejudicial de los artículos 1 y 4 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena con fundamento en la consulta formulada por el Consejo de Estado de la República de Colombia, Sala de lo Contencioso Administrativo, Sección Primera. Expediente Interno N° 2001-00039 (6787). Actor: ELI LILLY AND COMPANY. Patente: "FORMULACIONES FARMACEUTICAS ADMINISTRABLES DE FORMA ORAL".

EL TRIBUNAL DE JUSTICIA DE LA COMUNIDAD ANDINA, en Quito, a los veintisiete días del mes de julio del año dos mil cinco, procede a resolver la solicitud de Interpretación Prejudicial formulada por el Consejo de Estado de la República de Colombia, Sala de los Contencioso Administrativo, Sección Primera.

VISTOS:

Que de la solicitud de interpretación prejudicial y de sus anexos se desprende que los elementos exigidos por el artículo 33 del Tratado de Creación del Tribunal y 125 de su Estatuto fueron cumplidos, por lo que su admisión a trámite fue considerada procedente en el auto emitido el 22 de junio de 2005.

I. ANTECEDENTES.

El Tribunal, con fundamento en la documentación allegada estima procedente destacar como antecedentes del proceso interno que dio lugar a la presente solicitud, lo siguiente:

A. Las partes:

Demandante: ELI LILLY AND COMPANY.

Demandada: NACION COLOMBIANA - SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO.

B. Hechos Relevantes.**1. Los hechos.**

Entre los hechos principales relatados en la demanda, se encuentran los siguientes:

- a. El 27 de julio de 1994, la sociedad ELI LILLY AND COMPANY presentó ante la División de Nuevas Creaciones de la Superintendencia de Industria y Comercio solicitud de Patente de Invención para "FORMULACIONES FARMACÉUTICAS ADMINISTRABLES DE FORMA ORAL".
- b. El Superintendente de Industria y Comercio, mediante Resolución 04752 del 29 de febrero de 2000, negó el privilegio de patente de invención solicitado.
- c. Mediante la Resolución 18634 del 31 de julio de 2000, se resolvió el recurso de reposición presentado por la sociedad ELI LILLY AND COMPANY, confirmando la Resolución 04752 del 29 de febrero de 2000.

C. La demanda.

La Sociedad ELI LILLY AND COMPANY, en ejercicio de la acción de nulidad y restablecimiento del derecho, presentó demanda en relación con los actos administrativos mencionados

49

anteriormente. Los argumentos en que se fundamentó son los siguientes:

Se violó el artículo 1 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, por cuanto la demandada negó el privilegio de patente para el objeto de la solicitud 94-032.770, aún cuando se cumplió con el requisito de novedad, altura inventiva y aplicación industrial.

Igualmente se desconoció el artículo 4 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, ya que no se reconoció el nivel inventivo de una creación que no resultaba obvia ni derivada de manera evidente del estado de la técnica para una persona versada en la materia.

Los conceptos técnicos que se tuvieron en cuenta para la expedición de los actos administrativos acusados no reflejan un correcto análisis del nivel inventivo y, además, no se tomó en consideración la posición de la persona versada en la materia en el momento de la creación de la invención, sino que se hicieron análisis posteriores a la misma; de esta manera se restó mérito a los efectos sorprendentes obtenidos con el invento, que superan los problemas técnicos observados en las formulaciones conocidas en el estado de la técnica.

Las formulaciones anteriores tenían un problema técnico que debía ser superado; consistía en que el principio activo de las mismas presentaba una biodisponibilidad limitada. Dicho problema fue superado por la solicitud denegada, por cuanto suministró *"una formulación sólida administrable que consiste de clorhidrato de raloxifeno en combinación con un tensoactivo, polivinilpirrolidona y un diluyente soluble en agua, en la cual: el tensoactivo es un éster de ácido graso de sorbitán o un éster de ácido graso de polioxietileno de sorbitán; y el diluyente soluble en agua es un poliol o azúcar"*.

En el objeto de la solicitud denegada queda claro que ni el clorhidrato de raloxifeno, ni el tensoactivo, ni el diluyente soluble en agua, ni el ligante hidrófilo son novedosos e inventivos por sí solos, sino que es la combinación de dichos elementos lo que le proporciona una formulación novedosa e inventiva. No obstante lo anterior, los examinadores hacen un análisis con criterios generales, de donde concluyen que como lo excipientes de la lista de la anterioridad son solamente algunos de los que se usan comúnmente y no importa cuál de ellos se elija, la composición formulada no tendría nivel inventivo.

La novedad y el nivel inventivo del objeto de la solicitud denegada ha sido reconocida por varias oficinas de patentes alrededor del mundo, tales como la Oficina de Patentes de los Estados Unidos de América y la Oficina de Patentes Europea.

D. La contestación a la demanda.

La Superintendencia de Industria y Comercio contestó de la demanda con los siguientes argumentos:

La característica principal de la tableta reivindicada es el raloxifeno, el cual carece de novedad como se demuestra en la patente US 44418068 en la cual se establece que este principio activo ya se había formulado en una tableta con los mismos aditivos.

Si se compara la composición reivindicada con las contenidas en los documentos encontrados como anterioridades, se concluye que si bien no son idénticas, en lo único que se diferencian es que la reivindicada contiene un éster ácido graso de sorbitán o un éster ácido graso de polioxietilensorbitán (pe), polisorbato 80 como tensoactivo.

Para una persona normalmente conocedora de la materia, sería obvio el cambiar los agentes

50

tensoactivos de las anterioridades para obtener finalmente la composición reivindicada. En este sentido, las composiciones encontradas no tienen carácter inventivo porque la formulación no va más allá del progreso normal de la tecnología y no implica el ejercicio de una habilidad más allá de la esperada por personas conocedoras de la materia.

II. COMPETENCIA DEL TRIBUNAL:

El Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina es competente para interpretar por la vía prejudicial las normas que conforman el Ordenamiento Jurídico de la Comunidad Andina, con el fin de asegurar su aplicación uniforme en el territorio de los Países Miembros.

III. NORMAS DEL ORDENAMIENTO JURIDICO COMUNITARIO A SER INTERPRETADAS:

Es procedente realizar la interpretación de los artículos solicitados por el consultante, estos son: 1 y 4 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, vigente para la fecha de presentación de la solicitud de patente.

A continuación se inserta el texto de las normas a ser interpretadas:

DESICION 344

Artículo 1

"Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones sean de productos o de procedimientos en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial."

(...)

Artículo 4

"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica."

IV. Consideraciones.

Procede el Tribunal a realizar la interpretación prejudicial solicitada, para lo cual analizará aspectos relacionados con: los requisitos de patentabilidad (La novedad, el nivel inventivo y la susceptibilidad de aplicación industrial), y con el examen del nivel inventivo en la combinación de elementos conocidos.

A. DE LOS REQUISITOS DE LA PATENTABILIDAD:

Los requisitos que deben ser cumplidos para la obtención de una patente de invención se encuentran fijados por el artículo 1 de la Decisión 344, y desarrollados por los artículos 2 al 5 de dicho cuerpo legislativo.

Según lo dispuesto por el artículo 1 de esa Decisión, son tres los requisitos para que un invento sea considerado patentable: ser novedoso, tener nivel inventivo y ser susceptible de

aplicación industrial.

1. De la novedad de la invención:

El artículo 2 de la Decisión 344 dice: *"Una invención es nueva cuando no se encuentra comprendida en el estado de la técnica"*; en el ordenamiento andino, la novedad que se predica de los inventos debe ser absoluta o universal, esto es, que comprende el estado de la técnica a nivel mundial.

A la pregunta qué se entiende por invención, el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina ha sostenido lo siguiente:

"el concepto de invención, a efectos de ser objeto de una concesión de patentes, comprende todos aquellos nuevos productos o procedimientos que, como consecuencia de la actividad creativa del hombre, impliquen un avance tecnológico -y por tanto no se deriven de manera evidente del 'estado de la técnica'- y, además, sean susceptibles de ser producidos o utilizados en cualquier tipo de industria"^[1]; lo mismo que se simplifica en la conceptualización recogida por el artículo 1 de la Decisión 344, la que la define como aquellos productos o procedimientos en todos los campos de la tecnología, que posean novedad, nivel inventivo, y sean susceptibles de aplicación industrial."^[2]

Ahora, para que una invención sea novedosa se requiere que no esté comprendida en el estado de la técnica; es decir, que antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o de la prioridad reconocida, tanto la innovación como los conocimientos técnicos que de ella se desprenden no hayan sido accesibles al público, entendiendo que la difusión de la información que se menciona debe ser minuciosa, detallada y suficiente para que una persona versada en la materia pueda utilizar esa información para explotar la invención.

En este punto resulta menester precisar que la información debe resultar útil no para el común de la población sino para destinatarios calificados en un preciso campo, el relacionado con la materia objeto de la información.

Sobre el requisito de la novedad ha señalado la doctrina:

"Un invento es novedoso cuando la relación causa efecto entre el medio empleado y el resultado obtenido no era conocido." ^[3]

El Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, recogiendo los siguientes criterios expuestos por la doctrina, con la finalidad de delimitar el concepto de novedad ha concluido:

"Guillermo Cabanellas indica que las características del concepto de novedad son las siguientes:

a) *"Objetividad. La novedad de la tecnología a ser patentada no se determina en relación con personas determinadas ni con el pretendido inventor, sino en relación con el estado objetivo de la técnica en un momento determinado."*

b) *"Irreversibilidad de la pérdida de novedad." "...una vez que una tecnología pierde su carácter novedoso, por haber pasado a integrar el estado de la técnica, esa pérdida de novedad se hace irreversible."*

c) "Carácter Universal de la Novedad" "... la novedad de la invención se determina en relación con los conocimientos existentes en el país o en el extranjero."

"... no puede pretenderse una patente respecto de una tecnología ya conocida en el extranjero, aunque fuera novedosa en el país."

d) "Carácter público de la novedad." "...la invención patentada pasará a ser conocida a partir de su publicación implícita en su patentamiento, y posteriormente entrará en el dominio público al expirar la patente.^[4]" (Proceso 07-IP-2004. Interpretación prejudicial del 17 de marzo de 2004).

Concretando aún más el concepto de novedad como requisito de las invenciones, este Tribunal ha precisado el concepto de novedad absoluta como requisito esencial para la concesión de una patente, de la siguiente manera:

"El concepto de novedad absoluta respecto de una invención implica que para que un invento sea nuevo y no se encuentre en el estado de la técnica, no puede haber sido conocido ni dentro del territorio en el que se solicita la patente, ni en ningún otro país. Es lo que se conoce como el alcance universal de la novedad, pues no basta que un invento sea nuevo y no esté en el estado de la técnica de un territorio dado, sino que tampoco lo esté en el resto del mundo, salvo el año de prioridad a que se refiere el artículo 12 de la Decisión 344. La novedad absoluta, como criterio para determinar la patentabilidad de una invención, se ha venido abriendo camino en el ámbito internacional. Así en el Reino Unido a partir de 1977 (Patents Act inglesa). En la República Federal Alemana se empezó a exigir la novedad absoluta a partir de la Ley de 16 de diciembre de 1980. En la actualidad, en los Estados Miembros de las Comunidades Europeas se ha impuesto la exigencia de la novedad absoluta como una de las consecuencias de las patentes europeas, según Tratado de Munich de 5 de Octubre de 1963. (Bercovitz, Alberto, "PROTECCIÓN DE LA TECNOLOGÍA", en Revista del Derecho Industrial N° 35, Depalma 1990, pág. 321)." (Proceso N° 1-AI-1996. Sentencia de 30 de octubre de 1996, publicada en Gaceta Oficial del Acuerdo de Cartagena N° 234 de 21 de abril de 1997).

Una vez delimitado el concepto de novedad, es pertinente destacar que el Tribunal ha definido algunas reglas con el objetivo de determinar la novedad del invento:

- "a) Concretar cual es la regla técnica aplicable a la solicitud de la patente, para lo cual el examinador técnico deberá valerse de las reivindicaciones, que en últimas determinarán este aspecto.
- b) Precisar la fecha con base en la cual deba efectuarse la comparación entre la invención y el Estado de la Técnica, la cual puede consistir en la fecha de la solicitud o la de la prioridad reconocida.
- c) Determinar cuál es el contenido del Estado de la Técnica (anterioridades) en la fecha de prioridad.
- d) Finalmente deberá compararse la invención con la regla técnica."^[5]

2. Del nivel inventivo:

El artículo 4 de la Decisión 344 desarrolla el requisito de nivel inventivo al establecer que la

invención goza de dicho nivel al no derivar de manera evidente del estado de la técnica, ni que hubiese resultado obvia para una persona entendida o versada en la materia. Este requisito ofrece al examinador la posibilidad de determinar si con los conocimientos técnicos que existían al momento de la invención, se hubiese podido llegar de manera evidente a la misma, o si el resultado hubiese sido obvio para un experto medio en la materia de que se trate, es decir, para una persona del oficio y normalmente versada en la materia técnica correspondiente.

Con respecto a lo anterior, el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina ha manifestado lo siguiente:

"Con el requisito del nivel inventivo, lo que se pretende es dotar al examinador técnico de un elemento que le permita afirmar o no si a la invención objeto de estudio no se habría podido llegar a partir de los conocimientos técnicos que existían en ese momento dentro del estado de la técnica... En este punto conviene advertir que uno es el examen que realiza el técnico medio respecto de la novedad y otro el que se efectúa con respecto al nivel inventivo; si bien en uno y otro se utiliza como parámetro de referencia el 'estado de la técnica', en el primero, se coteja la invención con las 'anterioridades' existentes dentro de aquella, cada uno (sic) por separado, mientras que en el segundo (nivel inventivo) se exige que el técnico medio que realiza el examen debe partir del conocimiento general que él tiene sobre el estado de la técnica y realizar el cotejo comparativo con su apreciación de conjunto, determinando si con tales conocimientos técnicos existentes ha podido o no producirse tal invención". [6]

Ahora bien, a los efectos del artículo 4 de la Decisión 344 resulta pertinente definir que se entiende por "obvio" y por "evidente" a fin de, consecuentemente, determinar qué se debe entender por nivel inventivo.

Lo obvio es "aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo que se encuentra o pone delante de los ojos o que no tiene dificultad". Mientras que lo evidente "es algo tan cierto y claro que nadie puede dudar racionalmente de ello; se presenta de manera tan perceptible y manifiesta que muestra certeza y claridad" [7]. Como se podrá ver, la diferencia radica en lo "tan", de forma que algo que resulte obvio no es necesariamente evidente; empero lo que es evidente, es también obvio.

En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no sea consecuencia clara y directa de dicho estado.

3. De la susceptibilidad de aplicación industrial:

Igualmente, para que un invento pueda ser protegido a través de una patente debe ser susceptible de aplicación industrial, es decir, que pueda ser producido o utilizado en cualquier actividad productiva o de servicios, como lo manifiesta el artículo 5 de la norma comunitaria que se interpreta.

Este requisito de la invención encuentra su justificación en el hecho de que la concesión de una patente estimula el desarrollo y crecimiento industrial, procurando beneficios económicos a quienes la exploten, por esto sólo son susceptibles de patentabilidad las

invenciones que puedan ser llevadas a la práctica.

B. COMBINACION O MEZCLA DE ELEMENTOS CONOCIDOS.

En relación con los requisitos atinentes al nivel inventivo y a la novedad de la invención se presentan algunos casos dudosos que merecen un análisis especial, ya que al aplicar las reglas arriba citadas no es tan fácil determinar su novedad y su altura inventiva.

Uno de esos casos es el que se presenta en relación con la combinación o mezcla de medios o elementos conocidos, que impone que, en primer lugar, el examinador establezca si lo que se trata de patentar es una combinación o una simple agregación de elementos. Al efecto, vale la pena citar que: *"Se podría diferenciar la combinación de elementos de la simple agregación. La primera es la sinergia de los elementos de forma tal que se genera uno nuevo con propiedades distintas, de tal manera que el nuevo elemento sólo es resultado de dicha combinación sin que puedan determinarse los elementos por separado; la segunda se da cuando los elementos se mantienen intactos en cuanto a su efecto fundamental y, por lo tanto, son claramente distinguibles unos de otros, es decir, no hay una sinergia o combinación intrínseca de los elementos".*^[8]

Pero dicha distinción no puede llevar a priori una conclusión ya que no se puede predicar instantáneamente falta de nivel inventivo de uno o de otro, ya que en ambos cabe analizar siempre el caso concreto; es el primero el que ofrece una mayor importancia en cuanto al presente asunto y el que podría presentar mayor discusión en cuanto al nivel inventivo.

Daniel R. Zucherino, en su libro "PATENTES DE INVENCION", trata el tema y reconoce la complejidad en determinar un nuevo resultado:

"Se reconoce que hay invento cuando se utilizan medios ya conocidos, pero combinados por primera vez en forma tal, que de su combinación deriva un resultado distinto del dado por cada uno de los medios, o por otras combinaciones conocidas.

Claro está que en la práctica, resulta a veces difícil determinar si existe un "nuevo resultado", porque éste puede consistir incluso en un resultado mejor que el conocido (por ejemplo, la calidad sonora de un disco compacto con un disco de vinilo). Si el aporte implica un adelanto y se ha hecho alguna contribución novedosa y útil, se considera que hay invento."^[9]

En consideración al tema tratado, no le es dable a las oficinas de patentes de los Países Miembros hacer un análisis apriorístico en contra del invento. Lo que debe hacer la oficina de patentes respectiva, al realizar un análisis del nivel inventivo de agregaciones o de combinaciones o mezclas de elementos, es establecer si con el estado de la técnica actual, dicho producto, así sea por combinación de elementos conocidos, no es obvio ni evidente para un técnico medio en la materia. Es decir, no es acorde con el espíritu de la normativa sobre patentes, que de un simple análisis consistente en que si el producto se genera de elementos conocidos, se concluya per se que no tiene nivel inventivo.

Una combinación de elementos conocidos, dependiendo del caso particular debe ser novedosa, con actividad inventiva y susceptible de aplicación industrial, es decir, debe cumplir los tres requisitos que establece la norma comunitaria, sin que quepa necesariamente hacer dicho análisis en relación con cada componente cuando se trata de patentar este tipo de mezclas o combinaciones.

56

El Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina sobre el tema, ha sostenido lo siguiente:

"La novedad no es un requisito que deban cumplir todos y cada uno de los componentes que conforman la invención, pudiendo incluso ser conocidos individualmente la totalidad de tales elementos, si combinados entre ellos dan lugar a un objeto o a un procedimiento desconocido anteriormente. En efecto, ninguna invención aparece de la nada; por el contrario, toda innovación requiere aplicar conocimientos y objetos previamente creados o descubiertos por la humanidad, los cuales constituirán la «materia prima» para desarrollar un nuevo producto o procedimiento.

En este sentido, el invento constituye una derivación del estado de la técnica, pero, para calificar su carácter de patentable, es preciso determinar si dicha derivación no resulta evidente para una persona normalmente versada en la materia técnica. Surge, por consiguiente, un requisito adicional al de la novedad: el nivel inventivo, del cual se desprende que la invención, además de no ser obvia para un experto medio, debe ser siempre el resultado de una actividad creativa del hombre, sin que ello signifique que para alcanzar la regla técnica propuesta, no se puedan utilizar procedimientos o métodos comunes o ya conocidos en el área técnica correspondiente. Específicamente en el área de los inventos químicos y biotecnológicos sucede con frecuencia que aplicando procedimientos conocidos pueden obtenerse resultados inesperados para una persona normalmente versada en la materia. Por ello, el juicio del nivel inventivo no puede ser elaborado con criterios generales, sino que dependerá de las especiales circunstancias de cada caso." (Proceso 21-IP-2000. Interpretación Prejudicial de 27 de octubre de 2000).

Es conveniente señalar que la normativa andina sobre patentes no estipula nada sobre el tema, como si lo hacen otras legislaciones como la Ley de patentes argentina, artículo 6, inciso f), pero de ello no surge que con base en las normas que regulan la materia, las oficinas de patentes puedan hacer un examen apriorístico de la altura inventiva en casos como el de combinación de elementos conocidos para denegar la patente de invención.

Aún bajo consagraciones legales sobre el tema, lejos de sus problemas sintácticos y de técnica legislativa, es importante tener presente que respecto de los casos dudosos se previene al operador jurídico del supuesto de hecho, es decir, de hacer un análisis simple y apriorístico de la situación presentada y dudosa.

En virtud de lo anteriormente expuesto,

EL TRIBUNAL DE JUSTICIA DE LA COMUNIDAD ANDINA,

C O N C L U Y E:

PRIMERO: La novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial constituyen requisitos absolutamente necesarios, insoslayables y de obligatoria observancia para el otorgamiento de una patente de invención, sea de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología.

SEGUNDO: La invención, además de no ser obvia para un experto medio, debe ser siempre el resultado de una actividad creativa del hombre, descartando, en efecto, como invención la acción propia de la naturaleza.

TERCERO: Dentro del Ordenamiento Jurídico Andino no hay norma especial para resolver sobre el nivel inventivo de mezclas y / o combinaciones de elementos conocidos. Sin embargo, lo anterior no implica que el examen de patentabilidad en los casos de combinación de elementos conocidos para generar uno nuevo pueda hacerse a la ligera; por el contrario, se debe partir de que sí pueden llegar a constituir una invención patentable las combinaciones si son novedosas, tienen altura inventiva y aplicación industrial.

De conformidad con el artículo 35 del Tratado de Creación del Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, el Juez Nacional consultante, al emitir el fallo en el proceso interno N° 2001-00039 (6787), deberá adoptar la presente interpretación. Así mismo deberá dar cumplimiento a las prescripciones contenidas en el párrafo tercero del artículo 128 del Estatuto vigente.

Notifíquese al Juez consultante mediante copia certificada y remítase copia a la Secretaría General de la Comunidad Andina, para su publicación en la Gaceta Oficial del Acuerdo de Cartagena.

Walter Kaune Arteaga
PRESIDENTE (e)

Rubén Herdoíza Mera
MAGISTRADO

Ricardo Vigil Toledo
MAGISTRADO

Olga Inés Navarrete Barrero
MAGISTRADA

Mónica Rosell Medina
SECRETARIA

TRIBUNAL DE JUSTICIA DE LA COMUNIDAD ANDINA.- La sentencia que antecede es fiel copia del original que reposa en el expediente de esta Secretaría. CERTIFICO.-

Mónica Rosell
SECRETARIA

[1] **TRIBUNAL DE JUSTICIA DE LA COMUNIDAD ANDINA.** Sentencia de 21 de octubre de 2000. **Proceso N° 21-IP-2000.** Caso: "DERIVADOS DE BILIS HUMANA". Publicada en Gaceta Oficial del Acuerdo de Cartagena N° 631, de 10 de enero de 2001

[2] **TRIBUNAL DE JUSTICIA DE LA COMUNIDAD ANDINA.** Sentencia de 14 de abril de 2005. **Proceso N° 07-IP-2005.** Patente de invención; "PROTECTOR DERMATOLOGICO. GEL PARA QUEMADURAS." Publicada en Gaceta Oficial del Acuerdo de Cartagena N° 1203 de 31 de mayo de 2005.

[3] ZUCCHERINO, Daniel R. "MARCAS Y PATENTES EN EL GATT. REGIMEN LEGAL". Editado por Abeledo Perrot. 1997. Pág. 150.

[4] CABANELLAS, Guillermo. "DERECHO DE LAS PATENTES DE INVENCION". Tomo 1.

57

Editorial Heliasta. Buenos Aires 2001. Págs. 702 a 704.

[5] **TRIBUNAL DE JUSTICIA DE LA COMUNIDAD ANDINA.** Sentencia de 20 de mayo de 1998. **Proceso 12-IP-1998.** Patente: "COMPOSICIONES DETERGENTES COMPACTAS CON ALTA ACTIVIDAD CELULOSA". Publicada en Gaceta Oficial del Acuerdo de Cartagena N° 428 de 16 de abril de 1999.

[6] **TRIBUNAL DE JUSTICIA DE LA COMUNIDAD ANDINA. Proceso N° 12-IP-98.**
Doc. Cit.

[7] DICCIONARIO DE LA LENGUA ESPAÑOLA. Vigésima Primera Edición. Madrid - España. 1992. "DEFINICIONES DE EVIDENTE, EVIDENCIA Y OBVIO". Págs. 655 y 1036.

[8] Esta distinción la podemos encontrar en los cursos sobre patentes dictados por la Dra. ZAMUDIO, Teodora, profesora de la Universidad de Buenos Aires. Publicado en la página www.dpi.bioetica.org/patfondo.htm.

[9] ZUCCHERINO, Daniel R. "PATENTES DE INVENCION", Gráfica laf s.r.l, Buenos Aires, 1998, Pág. 72.



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

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

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
por escritura pública número 2670 de la Notaría Segunda de Cali de fecha 12 de
junio de 1957, reformada en distintas oportunidades, según consta en el certificado
expedido por la Cámara de Comercio de Cali -----

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

oposición a patentes de invención, modelos y dibujos industriales y el registro de
licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de oposición, cancelación, nulidad,
medidas cautelares, concesión de licencias y en general los procesos civiles, penales,
contencioso-administrativos relacionados con estos derechos u otros de
diferente naturaleza; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan; y c) para

Como Notario, J. Enrique Caicedo Zamorano, hago constar que esta fotocopia es una copia auténtica que he tenido a la vista.
173 AGO 2007
WILLY VALEX MORA
NOTARIO VIGENTE
BOGOTÁ D.C. Colombia

4539
OCT-23

MERY CORREA
BOGOTÁ D.C.
BOGOTÁ D.C.

ESTE DOCUMENTO
ES COPIA DE LA COPIA AUTÉNTICA
QUE FUE PRESENTADA EN LA
DILIGENCIA DE AUTENTICACIÓN
24 MAY 2010
JUAN JOSÉ GARCÍA JARAMILLO
NOTARIO CUARENTA Y DOS
DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ - COLOMBIA

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.

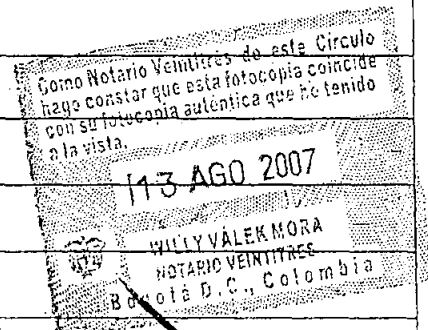
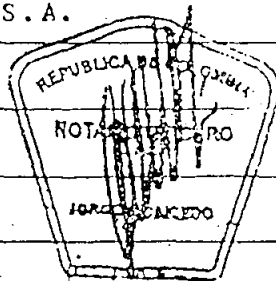
Leído el presente instrumento al otorgante, lo aprobó y en constancia firma conmigo el Notario de todo lo cual doy fe.

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 13267 de Julio 06 del año 2.001. Se corrió en la hoja número AA 3286877. ENMENDADO "OCTUBRE" VALE.

9/ *Juan m. Barberi*

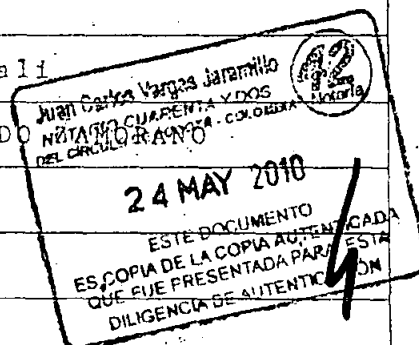
JUAN MANUEL BARBERI OSPINA

En rep. de TECNOQUIMICAS S.A.



El Notario Tercero de Cali

Dr. JORGE ENRIQUE CAICEDO





01

* 1 2 3 4 5 6 7 *

59

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/05/24

HORA: 14:00:26

OPERACION: 02C260524226

PAGINA: 1

EN JUNIO DE ESTE AÑO SE ELEGIRÁ JUNTA DIRECTIVA Y REVISOR FISCAL DE LA CAMARA DE COMERCIO. LAS INSCRIPCIONES DE CANDIDATOS DEBEN HACERSE EN LA PRIMERA QUINCENA DE MAYO. PARA INFORMACION DETALLADA DIRIGIRSE A LA SEDE PRINCIPAL O COMUNICARSE AL TELEFONO 8861321.

CERTIFICA:

NOMBRE: TECNOQUIMICAS S.A.

SIGLA : TQ S.A.

DOMICILIO: CALI VALLE

DIRECCION COMERCIAL :CL. 23 NRO. 7 39

DIRECCION NOTIFICACION JUDICIAL:CL. 23 NRO. 7 39

CIUDAD: CALI

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

CERTIFICA:

NIT : 890300466-5

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA NRO. 2670 DEL 12 DE JUNE DE 1957 NOTARIA SEGUNDA DE CALI ,
INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 01 DE JULY 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 DECEMBER DE 1970 NOTARIA SEGUNDA DE CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 07 DE JANUARY 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 COMPAÑIAS TECNOQUIMICAS LIMITADA
COMANDITA POR ACCIONES (SIC) . POR EL DE TECNOQUIMICAS LIMITADA & CIA S.C.
A. .

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA NRO. 3255 DEL 30 DE AGUSTO DE 1983 NOTARIA DECIMA DE CALI ,
INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 31 DE AGUSTO DE 1983 BAJO EL NRO. 62343

*** CONTINUA ***

PREMIO
COMBINADO
AL CALIDAD
DE LOS SERVICIOS

SECRET

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/05/24

HORA: 14:00:26

OPERACION: 02C260524226

PAGINA: 2

DEL LIBRO IX ,LA SOCIEDAD SE TRANSFORMO DE SOCIEDAD EN COMANDITA POR ACCIONES
EN SOCIEDAD ANÓNIMA BAJO EL NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S A .

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA NRO. 5664 DEL 12 DE DECEMBER DE 2005 NOTARIA TERCERA DE
CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 19 DE DECEMBER 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 MAY DE 2008 NOTARIA TERCERA DE CALI ,
INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 16 DE MAY 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 OCTOBER DE 2008 NOTARIA TERCERA DE
CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 04 DE NOVEMBER DE 2008 BAJO EL NRO.
12416 DEL LIBRO IX ,SE APROBO LA ESCISION PARCIAL DEL PATRIMONIO SOCIAL ENTRE
(ESCINDENTE) TECNOQUIMICAS S.A. Y (BENEFICIARIA(S)) INVERSIONES TQTS S.A. .

CERTIFICA:

REFORMAS

DOCUMENTO	FECHA.DOC	ORIGEN	FECHA.INS	NRO.
INS LIBRO				
E.P. 4075 16922	05/09/1957	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	27/09/1957	
E.P. 5718 17242	28/11/1957	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	30/12/1957	
E.P. 5507 17529	31/12/1957	NOTARIA PRIMERA DE CALI	13/03/1958	
E.P. 3124 18365	16/07/1958	NOTARIA PRIMERA DE CALI	17/10/1958	
E.P. 3325 18366	29/07/1958	NOTARIA PRIMERA DE CALI	17/10/1958	
E.P. 5726 19258	17/12/1958	NOTARIA PRIMERA DE CALI	12/05/1959	

*** CONTINUA ***



CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/05/24

HORA: 14:00:26

OPERACION: 02C260524226

PAGINA: 6

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.

QUE EN LA ESCRITURA PUBLICA NRO. 5409 DE REFORMA CITADA, SE ADICIONA AL ARTICULO 4 DE LOS ESTATUTOS SOCIALES EL LITERAL G) EN LOS SIGUIENTES TERMINOS:

i) LA PRESTACION DE SERVICIOS RELACIONADOS CON EL CUIDADO DE BEBES, INCLUIDOS SERVICIOS DE GUARDERIA, SALA CUNA Y SIMILARES.

ii) LA PRESTACION DE SERVICIOS RELACIONADOS CON LA INVESTIGACION DE MERCADOS EN BENEFICIO DE NEGOCIOS PROPIOS O DISTRIBUIDOS.

CERTIFICA:

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/05/24

HORA: 14:00:26

OPERACION: 02C260524226

PAGINA: 8

SIGUIENTES FUNCIONES ENTRE OTRAS:

C) NOMBRAR Y REMOVER LIBREMENTE AL PRESIDENTE EJECUTIVO, A LOS VICEPRESIDENTES EJECUTIVOS Y A LOS VICEPRESIDENTES ADMINISTRATIVOS.

E) DISPONER EL ESTABLECIMIENTO O LA CLAUSURA DE SUCURSALES O AGENCIAS, DENTRO O FUERA DEL DOMICILIO SOCIAL.

F) FIJAR LAS POLÍTICAS DE LA SOCIEDAD EN LOS DIFERENTES ORDENES DE SU ACTIVIDAD, ESPECIALMENTE EN MATERIA FINANCIERA, ECONÓMICA Y LABORAL; APROBAR PLANES DE INVERSIÓN Y DE PRODUCCIÓN; DECIDIR SOBRE NUEVAS LINEAS DE PRODUCCIÓN Y VENTA, ESTABLECER NORMAS GENERALES EN MATERIA DE PRECIOS Y DE VENTAS DE LOS PRODUCTOS ELABORADOS POR LA SOCIEDAD O DE LOS MATERIALES Y DEMÁS ELEMENTOS EN QUE ELLA NEGOCIE Y DICTAR NORMAS Y REGLAMENTOS PARA LA ORGANIZACIÓN Y EL FUNCIONAMIENTO DE TODAS LAS DEPENDENCIAS DE LA SOCIEDAD.

G) DETERMINAR LA APLICACIÓN QUE DEBA DARSE A LAS UTILIDADES QUE, CON EL CARÁCTER DE RESERVAS DE INVERSIÓN, HAYAN SIDO APROPIADAS POR LA ASAMBLEA DE ACCIONISTAS.

H) AUTORIZAR PREVIAMENTE LAS OPERACIONES QUE TENGAN POR OBJETO:

1) ADQUIRIR, HIPOTECAR Y EN CUALQUIER OTRA FORMA GRAVAR O LIMITAR EL DOMINIO DE BIENES RAÍCES, CUALQUIERA QUE SEA SU CUANTÍA.

2) CONSTITUIR PRENDA SOBRE BIENES SOCIALES O DARLOS EN ANTICRESIS PARA ACTOS O CONTRATOS CUYA CUANTÍA SEA SUPERIOR A \$100.000.000.00 MONEDA CORRIENTE.

3) AUTORIZAR INVERSIONES EN BIENES DE CAPITAL O EFECTUAR REPARACIONES O MEJORAS DE LOS MISMOS, CUANDO UNAS U OTRAS IMPLIQUEN, EN CADA CASO, COSTOS O DESEMBOLSOS EN CUANTÍA IGUAL O SUPERIOR A CIENTO MIL DÓLARES DE USA (\$US100.000.00).

4) AUTORIZAR LOS CONTRATOS DE MUTUO QUE PUEDAN CELEBRAR LA SOCIEDAD, LOS REPRESENTANTES LEGALES CUANDO SU CUANTÍA SEA SUPERIOR A \$100.000.000.00 MONEDA LEGAL COLOMBIANA O A TRESCIENTOS MIL DÓLARES DE USA (\$US300.000.00).

PARAGRAFO: NO OBSTANTE LO ANTERIOR, LOS REPRESENTANTES LEGALES PODRÁN CELEBRAR ILIMITADAMENTE, SIN NECESIDAD DE APROBACIÓN PREVIA DE LA JUNTA DIRECTIVA, CONTRATOS RELACIONADOS CON LICENCIAS, AGENCIA COMERCIAL, SUMINISTRO, ADQUISICIÓN, VENTA O DISTRIBUCIÓN DE PRODUCTOS FABRICADOS O DISTRIBUIDOS POR LA COMPAÑÍA; LA ADQUISICIÓN DE MATERIAS PRIMAS O MATERIALES Y EL DESCUENTO DE TÍTULOS- VALORES O DE CRÉDITOS ORIGINADOS DE LAS OPERACIONES SOCIALES; CREAR LOS EMPLEOS, FIJAR SUS ASIGNACIONES O LA FORMA DE RETRIBUCIÓN, NOMBRAR Y REMOVER LIBREMENTE A LOS EMPLEADOS.

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/05/24

HORA: 14:00:26

OPERACION: 02C260524226

PAGINA: 10

(6) APROBAR O MODIFICAR O MODIFICAR EL PLAN ANUAL DE NEGOCIOS O EL PRESUPUESTO ANUAL DE LA COMPAÑIA.

(7) REALIZAR ADQUISICIONES O INVERSIONES EN UNA O MAS CORPORACIONES, SOCIEDADES, ASOCIACIONES O CUALQUIER OTRA ORGANIZACIÓN O PERSONA JURÍDICA SIMILAR, POR UNA SUMA O SUMAS QUE, CONJUNTAMENTE, SUPEREN UN MONTO EQUIVALENTE A DOS MILLONES QUINIENTOS MIL DÓLARES (US\$2.500.000.00) DURANTE UN AÑO FISCAL.

L) AUTORIZAR AL REPRESENTANTE LEGAL PARA QUE SOLICITE, LLEGADO EL CASO, QUE SE ADMITA A LA COMPAÑIA A LA CELEBRACIÓN DE CONCORDATO PREVENTIVO CON SUS ACREEDORES.

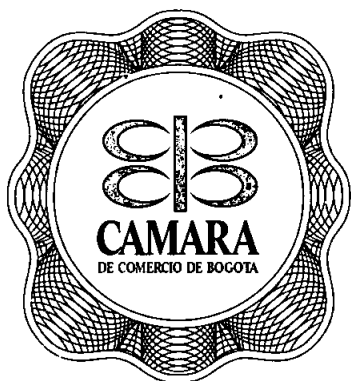
M) SERVIR DE ÓRGANO CONSULTIVO Y ASESOR DE LOS REPRESENTANTES DE LA COMPAÑIA.

LA ADMINISTRACIÓN INMEDIATA DE LA COMPAÑIA, SU REPRESENTACIÓN LEGAL Y LA GESTIÓN DE LOS NEGOCIOS SOCIALES ESTARÁN A CARGO DEL PRESIDENTE EJECUTIVO Y DE DOS (2) VICEPRESIDENTES EJECUTIVOS, DESIGNADOS POR LA JUNTA DIRECTIVA PARA PERIODOS DE UN AÑO, REELEGIBLES INDEFINIDAMENTE Y REMOVIBLES LIBREMENTE POR ELLA EN CUALQUIER TIEMPO, QUIENES COMO REPRESENTANTES LEGALES PODRÁN ACTUAR CONJUNTA O SEPARADAMENTE. TODOS LOS EMPLEADOS DE LA COMPAÑIA CON EXCEPCIÓN DE LOS DESIGNADOS POR LA ASAMBLEA DE ACCIONISTAS Y LOS DEPENDIENTES DEL REVISOR FISCAL, SI LOS HUBIERE, ESTARÁN SOMETIDOS EN EL DESEMPEÑO DE SUS CARGOS A LOS REPRESENTANTES LEGALES.

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

COMO REPRESENTANTES LEGALES DE LA COMPAÑIA EN JUICIO Y FUERA DE JUICIO, LOS REPRESENTANTES TIENEN FACULTADES PARA EJECUTAR O CELEBRAR SIN OTRAS LIMITACIONES QUE LAS ESTABLECIDAS EN LOS ESTATUTOS EN CUANTO SE TRATE DE OPERACIONES QUE DEBAN SER PREVIAMENTE AUTORIZADAS POR LA JUNTA DIRECTIVA O POR LA ASAMBLEA DE ACCIONISTAS, TODOS LOS ACTOS O CONTRATOS COMPRENDIDOS DENTRO DEL OBJETO SOCIAL O QUE TENGAN CARÁCTER SIMPLEMENTE PREPARATORIO, ACCESORIO O COMPLEMENTARIO PARA LA REALIZACIÓN DE LOS FINES QUE PERSIGUE LA SOCIEDAD Y LOS QUE SE RELACIONAN DIRECTAMENTE CON LA EXISTENCIA Y EL FUNCIONAMIENTO DE LA MISMA. LOS REPRESENTANTES QUEDAN INVESTIDOS DE PODERES ESPECIALES PARA

*** CONTINUA ***



01



* 9 3 5 3 3 2 2 6 *

64

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/05/24

HORA: 14:00:26

OPERACION: 02C260524226

PAGINA: 11

TRANSIGIR, ARBITRAR Y COMPROMETER LOS NEGOCIOS SOCIALES; PROMOVER O COADYUVAR ACCIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O CONTENCIOSO ADMINISTRATIVAS EN QUE LA COMPAÑIA TENGA INTERÉS E INTERPONER TODOS LOS RECURSOS QUE SEAN PROCEDENTES CONFORME A LA LEY; DESISTIR DE LAS ACCIONES O RECURSOS QUE INTERPONGAN; NOVAR OBLIGACIONES O CRÉDITOS; DAR O RECIBIR BIENES EN PAGO; CONSTITUIR APODERADOS JUDICIALES O EXTRAJUDICIALES,. DELEGARLES FACULTADES REVOCAR MANDATOS Y SUSTITUCIONES.

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

CERTIFICA:

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

ORIGEN: JUNTA DIRECTIVA

INSCRIPCION: 26 DE JANUARY 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

EMILIO SARDI APARICIO

C.C.14434582

CERTIFICA:

DOCUMENTO: ACTA No. 70 DEL 22 DE JANUARY DE 2009

ORIGEN: ASAMBLEA DE ACCIONISTAS

INSCRIPCION: 13 DE MARCH DE 2009 No. 2979 DEL LIBRO IX

FUE(ON) NOMBRADO(S)

JUNTA DIRECTIVA

*** CONTINUA ***



CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/05/24

HORA: 14:00:26

OPERACION: 02C260524226

PAGINA: 12

PRINCIPALES

PRIMER RENGLON

FRANCISCO JOSE BARBERI OSPINA

C.C.14445880

SEGUNDO RENGLON

JUAN MANUEL BARBERI OSPINA

C.C.14949561

TERCER RENGLON

MAURICIO BARBERI BLUM

C.C.16749545

CUARTO RENGLON

SANTIAGO BARBERI GONZALEZ

C.C.94384742

QUINTO RENGLON

FRANCISCO PIEDRAHITA PLATA

C.C.14934246

SEXTO RENGLON

ISAAC YANOVICH FARBAIARZ

C.C.8243355

SEPTIMO RENGLON

DIEGO HUMBERTO QUIJANO REISSNER

C.C.16615708

SUPLENTE

PRIMER RENGLON

EMILIO SARDI APARICIO

C.C.14434582

SEGUNDO RENGLON

JORGE ENRIQUE ARIZA BERNAL

C.C.19494493

TERCER RENGLON

ANA MARIA ALVAREZ ROBLEDO

C.C.31170896

CUARTO RENGLON

MARIA TERESA CAÑON DE GUZMAN

C.C.31238104

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/05/24

HORA: 14:00:26

OPERACION: 02C260524226

PAGINA: 14

INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 25 DE JULY 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.

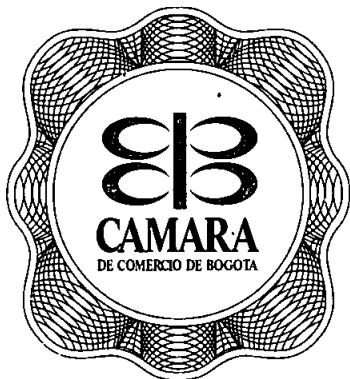
14.440.778 DE CALI, PARA QUE EN NOMBRE Y REPRESENTACION DE LA SOCIEDAD, CUYA PERSONERIA OSTENTA, EL REPRESENTANTE EN LOS SIGUIENTES ACTOS: A) PRESENTAR EN LA ADMINISTRACION DE IMPUESTOS Y ADUANAS NACIONALES O DEL ORGANISMO QUE HAGA SUS VECES Y FIRMAR EN REPRESENTACION DE LA SOCIEDAD, LAS DECLARACIONES 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 JANUARY DE 2002 NOTARIA TERCERA DE CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 13 DE FEBRUARY 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

*** CONTINUA ***



CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/05/24

HORA: 14:00:26

OPERACION: 02C260524226

PAGINA: 15

NOMBRE Y REPRESENTACION DE LA SOCIEDAD, CUYA PERSONERIA OSTENTA: 1o.) PROMUEVA O DESISTA DE ACCIONES ANTE CORPORACIONES, ENTIDADES O FUNCIONARIOS DEL ORDEN JUDICIAL O GUBERNATIVO, YA SEA EN PROCESOS, ACTUACIONES O ACTOS SIMPLES, DILIGENCIAS O GESTIONES EN QUE TECNOQUIMICAS S.A. TENGA INTERES COMO ACTOR, DEMANDANDO O TERCERO INTERVINIENTE EN RELACION CON LOS ASUNTOS DE CARACTER LABORAL, POLICIVO, PENAL O DE FISCALIA, EN QUE LA EMPRESA SEA PARTE ACTIVA O PASIVA, CON CAPACIDAD PARA NOTIFICARSE Y CONTESTAR Y HACERSE PARTE DE ELLOS EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A. 2o.) SUSCRIBA Y DE POR TERMINADO LOS CONTRATOS DE TRABAJO DEL PERSONAL VINCULADO A LA EMPRESA. 3o.) CONSTITUYA APODERADOS EN DESARROLLO DE ESTA REPRESENTACION LABORAL, REVOQUE Y SUSTITUYA DICHOS PODERES CUANDO LO ESTIME PROCEDENTE. 4o.) TRANSIGA, CONCILIE, DESISTA Y COMPROMETA A LA EMPRESA EN TODOS LOS TRAMITES ADMINISTRATIVOS Y PROCESOS JUDICIALES, DE CARACTER LABORAL, POLICIVO, PENAL O DE FISCALIA EN LOS QUE LA EMPRESA SEA PARTE DEMANDANTE, DEMANDADA O TERCERO INTERVINIENTE. PARAGRAFO. LA FACULTAD PARA TRANSIGIR O CONCILIAR SE LIMITA A LA SUMA DE QUINIENTOS (500) SALARIOS LEGALES MENSUALES. 5o.) OTORQUE PODERES Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES JUDICIALES DE CARACTER CIVIL, COMERCIAL Y PENAL TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LOS CREDITOS A FAVOR DE LA SOCIEDAD, BIEN SEA REPRESENTADOS EN FACTURAS, CHEQUES, TITULOS VALORES O CUALQUIER OTRO DOCUMENTO REPRESENTATIVO DE CREDITO, HASTA POR SUMA EQUIVALENTE A QUINIENTOS (500) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A. A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACION QUE PROGRAMEN LOS JUZGADOS CIVILES MUNICIPALES Y DEL CIRCUITO, CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD HASTA POR LA CUANTIA INDICADA. 6o. REPRESENTA A TECNOQUIMICAS S.A. DENTRO DE LOS TRAMITES DE CONCORDATOS, PROCESOS DE REESTRUCTURACION ECONOMICA PREVISTO EN LA LEY 550 DE 1999 Y LAS NORMAS QUE LA ADICIONEN O MODIFIQUEN Y LIQUIDACIONES OBLIGATORIAS QUE SE TRAMITEN ANTE LA SUPERINTENDENCIA DE SOCIEDADES O ANTE LAS ENTIDADES PERTINENTES CUANDO SE TRATE DE OTRA CLASE DE ACREEDORES O ANTE LOS JUZGADOS CIVILES, CON EXPRESAS FACULTADES PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER, NOMBRAR APODERADOS, PRESENTAR LOS CREDITOS, APORTAR LAS PRUEBAS QUE ESTIME NECESARIAS, ASISTIR A LAS AUDIENCIAS PRELIMINARES Y DEFINITIVAS, ACORDAR FORMULAS DE PAGO, RECIBIR Y EN GENERAL PARA EJERCER TODAS AQUELLAS GESTIONES NECESARIAS PARA OBTENER EL RECONOCIMIENTO Y PAGO DE LOS CREDITOS PRESENTADOS. LAS FACULTADES AQUI ESTABLECIDAS ESTAN LIMITADAS PARA LOS

P R E M I O
COLOMBIANO
A LA CALIDAD
DE LA GESTIÓN

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/05/24

HORA: 14:00:26

OPERACION: 02C260524226

PAGINA: 16

CREDITOS HASTA POR CUANTIA DE QUINIENTOS (500) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. PARAGRAFO. IGUALMENTE QUEDA FACULTADO PARA ACEPTAR Y REPRESENTAR A TECNOQUIMICAS CUANDO LA EMPRESA SEA NOMBRADA EN JUNTA DE ACREEDORES O EN ORGANOS EQUIVALENTES O SIMILARES, EN LOS PROCESOS QUE TRAMITEN ANTE LA SUPERINTENDENCIA DE SOCIEDADES O ANTE LAS ENTIDADES PERTINENTES CUANDO SE TRATE DE OTRA CLASE DE DEUDORES. 7o.) REPRESENTA A TECNOQUIMICAS S.A. EN LOS PROCEDIMIENTOS DE CONCILIACION QUE LOS DEUDORES DE LA SOCIEDAD CONVOQUEN ANTE LAS ENTIDADES FACULTADAS PARA ELLO CON EL FIN OBTENER UN ACUERDO EN EL PAGO DE LAS ACREENCIAS, CON EXPRESAS FACULTADES PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER Y RECIBIR, FACULTADES QUE SE LIMITAN HASTA POR LA SUMA DE QUINIENTOS (500) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. 8o.) REVISE LOS EXPEDIENTES DE LOS PROCESOS JUDICIALES DE CARACTER EJECUTIVO EN QUE LA SOCIEDAD SEA PARTE DEMANDANTE, EN TODO EL TERRITORIO NACIONAL, PARA LA RECUPERACION DE SUS ACREENCIAS. 9o.) APRUEBE Y SUSCRIBA ACUERDOS PRIVADOS DE PAGO Y CONCILIACIONES DE OBLIGACIONES A FAVOR DE TECNOQUIMICAS POR LA VENTA DE SUS PRODUCTOS HASTA POR LA SUMA DE (500) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES.

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA NRO. 6224 DEL 15 DE DECEMBER DE 2004 NOTARIA TERCERA DE CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 17 DE JANUARY DE 2005 BAJO EL NRO. 3 DEL LIBRO V MEDIANTE LA CUAL CONCEDE PODER ESPECIAL PERO AMPLIO Y SUFICIENTE A DIEGO PEREZ MENDOZA MAYOR DE EDAD, VECINO DE BOGOTA, IDENTIFICADO CON CEDULA DE CIUDADANIA NUMERO 16.820.530 DE CALI, COMO SU REPRESENTANTE CON PODER ESPECIAL, AMPLIO Y SUFICIENTE, PARA REALIZAR TODOS LOS TRAMITES RELACIONADOS CON EL PROCEDIMIENTO DE OTORGAMIENTO DE LICENCIA DE VENTA DE LOS PRODUCTOS AGRICOLAS DE LA SOCIEDAD, CON FACULTAD PARA FIRMAR TODO TIPO DE DOCUMENTOS, SOLICITUDES, REQUERIMIENTOS, MEMORIALES RESPUESTAS, ACLARACIONES BIEN SEA ANTE EL INSTITUTO COLOMBIANO AGROPECUARIO ICA, MINISTERIO DEL MEDIO AMBIENTE, MINISTERIO DE PROTECCION SOCIAL O ANTE LAS AUTORIDADES GUBERNAMENTALES COMPETENTES EN LO RELACIONADO CON LOS TRAMITES QUE PERMITAN LA COMERCIALIZACION DE ESE TIPO DE PRODUCTOS. LA FACULTAD TAMBIEN COMPRENDERA LA DE NOTIFICARSE, RESPONDER E INTERPONER RECURSOS DE TODO TIPO DE ACTO ADMINISTRATIVO. EL APODERADO SUSCRIBIRA TODOS LOS DOCUMENTOS Y REALIZAR TODOS LOS ACTOS QUE OBLIGUEN A LA SOCIEDAD ANTE LAS AUTORIDADES MENCIONADAS, PUDIENDO IGUALMENTE NOTIFICARSE DE TODAS LAS ACTUACIONES, ACTOS ADMINISTRATIVOS, DILIGENCIAS O GESTIONES RELACIONADAS O QUE SE DERIVEN DE

*** CONTINUA ***



01



* 9 3 5 3 3 2 2 9 *

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/05/24

HORA: 14:00:26

OPERACION: 02C260524226

PAGINA: 17

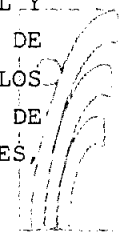
DICHA ACTIVIDAD Y EN GENERAL, PARA QUE ASUMA LA PERSONERIA A NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A., SIEMPRE QUE LO ESTIME CONVENIENTE, DE MANERA QUE EN NINGUN CASO QUEDE SIN LA DEBIDA REPRESENTACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y CUMPLIMIENTO DE OBLIGACIONES EN LOS ASUNTOS CONCERNIENTES PARA LAS MATERIAS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

CERTIFICA:

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

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

*** CONTINUA ***



PREMIO
COLOMBIANO
ALA CALIDAD
DE LA GESTION

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/05/24

HORA: 14:00:26

OPERACION: 02C260524226

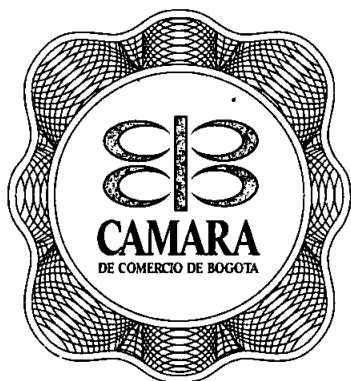
PAGINA: 18

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 MAY DE 2008 DE CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 04 DE JUNE DE 2008 BAJO EL NRO. 90 DEL LIBRO V Y MODIFICADO POR

*** CONTINUA ***



01



* 9 3 5 3 3 2 3 0 *

68

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/05/24

HORA: 14:00:26

OPERACION: 02C260524226

PAGINA: 19

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

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

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

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

C. SUSCRIBIR ACUERDOS CON LOS EMPLEADOS DE LA SOCIEDAD.

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

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

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

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

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

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

J. SUSCRIBIR TODOS LOS CONTRATOS DE CONSTRUCCIÓN, INSTALACIÓN, SERVICIOS, REPARACIONES Y ADECUACIONES QUE SE REALICEN Y PRESTEN EN LA PLANTA Y SEDE ADMINISTRATIVA DE TECNOQUÍMICAS S.A. LOCALIZADAS EN CALI, HASTA POR LA SUMA

*** CONTINUA ***

PREMIO
COLOMBIANO
ALTA CALIDAD
DE LA GESTIÓN

IMPRESO EN COLOMBIA - 2010 - TEL: 01-800-400-0000 - WWW.CAMARA.COM.CO

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/05/24

HORA: 14:00:26

OPERACION: 02C260524226

PAGINA: 20

EQUIVALENTE A TRESCIENTOS (300) SALARIOS MÍNIMOS LEGALES MENSUALES, DARLOS POR TERMINADO POR CUALQUIER CAUSA, PRESENTAR RECLAMOS ANTE LAS COMPAÑÍAS ASEGURADORAS, EXIGIR EL PAGO DE MULTAS E INDEMNIZACIONES DE CUALQUIER TIPO QUE ESTÉN PACTADAS EN LOS RESPECTIVOS CONTRATOS Y EL CUMPLIMIENTO DE ELLOS.

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

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

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

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

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

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

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

B. ANTE LA SUPERINTENDENCIA DE VIGILANCIA: FORMULAR SOLICITUDES, SUSCRIBIR TODOS LOS DOCUMENTOS QUE SE REQUIERAN PRESENTAR, OTORGAR PODERES, RENDIR

*** CONTINUA ***



**P R E M I O
COLOMBIANO
ALCAZAR
DE LA GUSTO**

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/05/24

HORA: 14:00:26

OPERACION: 02C260524226

PAGINA: 22

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

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

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

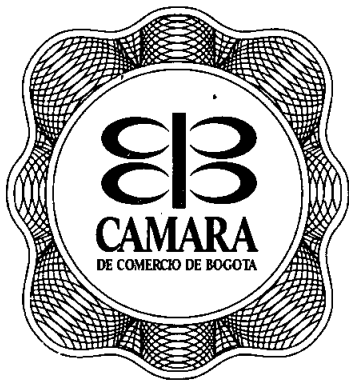
PARAGRAFO. EN LA ATENCIÓN DE TODOS LOS ASUNTOS MENCIONADOS TENDRÁ LA FACULTAD DE DESIGNAR APODERADOS PARA INICIAR, RESPONDER REQUERIMIENTOS O DEMANDAS, O HACERSE PARTE EN PROCESOS DE CARÁCTER JUDICIAL O ADMINISTRATIVO DE CUALQUIER ORDEN.

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

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

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

*** CONTINUA ***



01

* 9 3 5 3 3 2 3 2 *

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/05/24

HORA: 14:00:26

OPERATION: 02C260524226

PAGINA: 23

CONCERNIENTES PARA LAS MATERIAS DE QUE TRATA ESTE PODER.

B. EN RELACIÓN CON SECTOR FINANCIERO:

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

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

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

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

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

D. EN RELACIÓN CON LA COMPAÑÍAS ASEGURADORAS:

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

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

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

E. FORMULAR PETICIONES RELACIONADAS CON LAS FACULTADES OTORGADAS.

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

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

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

A. OTORGAR PODER Y CONSTITUIR MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES CIVILES, COMERCIALES Y PENALES TENDIENTES A LA RECUPERACIÓN DE LA CARTERA, SIN

*** CONTINUA ***

ARA
ES,
SIN
PREMIO
COLOMBIANO
A LA CALIDAD
DE LA DECISION

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/05/24

HORA: 14:00:26

OPERACION: 02C260524226

PAGINA: 24

LIMITACION DE CUANTÍA, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACIÓN, CON AUTORIZACIÓN PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRA PROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS RELACIONADOS CON LAS DEUDAS A FAVOR DE TECNOQUÍMICAS S. A.

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

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

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

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

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

CERTIFICA:

QUE POR DOCUMENTO PRIVADO DEL 10 DE JULY DE 2008 DE CALI ,INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 29 DE JULY 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.

*** CONTINUA ***



CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/05/24

HORA: 14:00:26

OPERACION: 02C260524226

PAGINA: 25

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

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

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

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

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

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

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

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

3. PARA QUE OTORQUE PODERES Y CONSTITUYAN MANDATARIOS PARA HACERSE PARTE EN LOS

*** CONTINUA ***

PREMIO
COLOMBIANO
A LA CALIDAD
DE LA DISIÓN

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/05/24

HORA: 14:00:26

OPERACION: 02C260524226

PAGINA: 26

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.

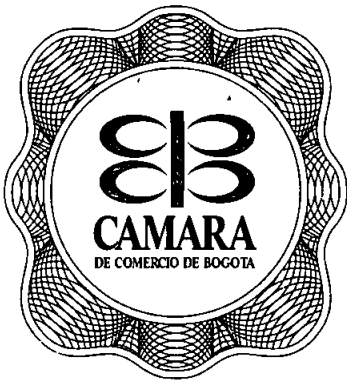
7.PARA QUE EN DESARROLLO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO ADQUIERA Y ENAJENE TODA CLASE DE BIENES MUEBLES CUYA FINALIDAD SEA NECESARIA PARA EL MEJOR DESEMPEÑO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO HASTA POR LA SUMA QUE INDIQUE LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. ESTOS PODERES ESTARAN VIGENTES HASTA TANTO SEAN REVOCADOS O MODIFICADOS EXPRESAMENTE POR DOCUMENTO PRIVADO.

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA NRO. 1853 DEL 07 DE MAY DE 2009 NOTARIA TERCERA DE CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 15 DE MAY DE 2009 BAJO EL NRO. 64 DEL LIBRO V SE CONCEDIO PODER ESPECIAL AMPLIO Y SUFICIENTE A ANTONIO JAIRO RAMIREZ

*** CONTINUA ***

72



01



* 9 3 5 3 3 2 3 4 *

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/05/24

HORA: 14:00:26

OPERACION: 02C260524226

PAGINA: 27

ECHAVE, IDENTIFICADO CON LA CÉDULA DE CIUDADANÍA NO.16 741 040 DE CALI Y PORTADOR DE LA TARJETA PROFESIONAL DE ABOGADO No.58 401 DEL C.S DE LA J. , Y/O A BEATRIZ EUGENIA TORRES HURTADO, IDENTIFICADA. CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NO 1.130.672.089 DE CALI Y PORTADORA DE LA TARJETA PROFESIONAL DE ABOGADA No. 168 064 DEL C. S. DE LA J. PARA QUE, CONJUNTAMENTE O POR SEPARADO, REPRESENTEN A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS ASUNTOS QUE DEBAN TRAMITARSE ANTE: A) EL INSTITUTO NACIONAL DE VIGILANCIA DE MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS INVIMA, O LAS OFICINAS O AUTORIDADES NACIONALES QUE CORRESPONDAN, INCLUIDO, PERO SIN LIMITARSE A TODO LO RELACIONADO CON EL TRÁMITE DE OBTENCIÓN, RENOVACIÓN, MODIFICACIÓN Y CERTIFICACIÓN DE REGISTROS SANITARIOS, RESPUESTAS DE AUTOS, CAMBIOS DE NOMBRE Y MARCAS DE PRODUCTOS, REFORMULACIONES Y ADICIONES EN LA LÍNEA DE PRODUCTOS, CAMBIOS DE IMPORTADOR Y FABRICANTE, CESIONES DE REGISTROS SANITARIOS, CERTIFICACIONES DE FÓRMULA Y EXCLUSIVIDAD, MODIFICACIONES EN LA MODALIDAD DEL REGISTRO SANITARIO, RENUNCIAS A REGISTROS SANITARIOS, DESISTIMIENTOS DE TRÁMITES, CERTIFICACIONES SOBRE LA LÍNEA COMPLETA DE PRODUCTOS, LICENCIAS DE FUNCIONAMIENTO DE LAS PLANTAS, CERTIFICADOS DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA (BPM), CERTIFICADOS DE CAPACIDAD Y DE NORMAS TÉCNICAS DE FABRICACIÓN, CERTIFICACIONES DE EXCLUSIÓN DE IVA, TRÁMITES DE SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE PUBLICIDAD Y RECURSOS ANTE EL COMITÉ DE PUBLICIDAD Y LA COMISIÓN REVISORA, SUSCRIPCIÓN DE ACTAS DE VISITA, ASÍ COMO RESPONDER REQUERIMIENTOS POR QUEJAS O INVESTIGACIONES QUE HAGA LA SUBDIRECCIÓN DE VIGILANCIA Y CONTROL DEL INVIMA, O CUALQUIERA DE SUS DEPENDENCIAS Y DE LAS DEMÁS ENTIDADES; LOS APODERADOS QUEDAN IGUALMENTE FACULTADOS PARA ELEVAR SOLICITUDES, PETICIONES, RECLAMACIONES, FORMULAR ENMIENDAS, PRESENTAR RECURSOS; OPOSICIONES, SOLICITUDES DE CORRECCIÓN, SOLICITUD DE CONCEPTOS, PRESENTAR DENUNCIAS, ABONAR TODOS LOS IMPUESTOS Y CUOTAS, Y EFECTUAR TODOS LOS PAGOS DETERMINADOS POR LA LEY, RECIBIR TODOS LOS DOCUMENTOS Y VALORES, LLENAR CUALQUIER OTRO REQUISITO, TOMAR TODAS LAS MEDIDAS QUE CREYEREN CONDUCENTES AL RESGUARDO DE LOS DERECHOS E INTERESES DE ÉSTA COMPAÑÍA, RECIBIR, NOTIFICARSE Y NOMBRAR APODERADOS JUDICIALES Y EXTRAJUDICIALES Y EN GENERAL PARA ADELANTAR CUALQUIER TRÁMITE QUE SE REQUIERA ANTE EL INSTITUTO Y SUS DEPENDENCIAS, O ANTE LA OFICINA O AUTORIDAD QUE CORRESPONDA. B) LA DIRECCIÓN NACIONAL DE ESTUPEFACIENTES, INCLUIDO PERO SIN LIMITARSE A LA SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE CUPOS DE SUSTANCIAS CONTROLADAS, SOLICITUDES DE CORRECCIÓN DE RESOLUCIONES, DESISTIMIENTOS DE TRÁMITES Y SOLICITUDES, ACLARACIONES, RESPUESTAS A

*** CONTINUA ***

PREMIO
COLUMBIANO
ALCANTAR
DE CALI

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/05/24

HORA: 14:00:26

OPERACION: 02C260524226

PAGINA: 28

REQUERIMIENTOS SOLICITUD DE CONCEPTOS Y EN GENERAL CUALQUIER TRÁMITE QUE SEA NECESARIO ADELANTAR ANTE ÉSTA ENTIDAD O LA QUE HAGA SUS VECES. C) FONDO NACIONAL DE ESTUPEFACIENTES, INCLUIDO PERO SIN LIMITARSE A LOS TRÁMITES NECESARIOS PARA LA APROBACIÓN DE COMPRA DE MEDICAMENTOS Y MATERIAS PRIMAS DE CONTROL ESPECIAL, ELEVAR SOLICITUDES DE CORRECCIÓN DE RESOLUCIONES, DESISTIMIENTOS, ACLARACIONES, RESPUESTAS A REQUERIMIENTOS, SOLICITUD DE CONCEPTOS Y EN GENERAL CUALQUIER TRÁMITE QUE SEA NECESARIO ADELANTAR ANTE ÉSTA ENTIDAD O LA QUE HAGA SUS VECES. D) EMPRESA TERRITORIAL PARA LA SALUD.-ETESA, INCLUIDO PERO SIN LIMITARSE A LA SOLICITUD DE NO OBJECCIÓN PARA LA REALIZACIÓN DE ACTIVIDADES PROMOCIONALES CONSISTENTES EN JUEGOS DE SUERTE Y AZAR QUE REALICE LA COMPAÑÍA CON EL FIN DE IMPULSAR SUS VENTAS, RESPONDER REQUERIMIENTOS, HACER ACLARACIONES, PRESENTAR RECURSOS, SOLICITAR CONCEPTOS Y EN GENERAL CUALQUIER TRÁMITE Y SOLICITUD QUE SEA NECESARIO ADELANTAR ANTE ÉSTA ENTIDAD O LA QUE HAGA SUS VECES, E) INSTITUTO COLOMBIANO AGROPECUARIO Y MINISTERIO DE MEDIO AMBIENTE, INCLUIDO PERO SIN LIMITARSE A LA SOLICITUD DE - LICENCIAS, AUTORIZACIONES PARA IMPORTAR OBTENCIÓN DE REGISTROS, SOLICITUD DE CONTESTAR REQUERIMIENTOS, SUMINISTRAR INFORMACIÓN REQUERIDA, SOLICITAR CONCEPTOS Y EN GENERAL CUALQUIER TRÁMITE Y SOLICITUD QUE SEA NECESARIO ADELANTAR ANTE ÉSTA ENTIDAD O LA QUE HAGA SUS VECES F) MINISTERIO DE PROTECCIÓN SOCIAL, SECRETARÍAS DE SALUD E INSTITUTO NACIONAL DE SALUD, INCLUIDO PERO SIN LIMITARSE A LA PRESENTACIÓN DE CUALQUIER SOLICITUD DE APERTURA DE INVESTIGACIÓN, SOLICITUD CONCEPTO, RESPONDER REQUERIMIENTOS POR QUEJAS O INVESTIGACIONES Y DEMÁS SOLICITUDES Y TRÁMITES QUE DEBAN ADELANTARSE ANTE ÉSTAS ENTIDADES O LAS QUE HAGAN SUS VECES. G) CUALQUIER ENTIDAD DEL ORDEN NACIONAL, LOCAL O MUNICIPAL, QUE HAGA REQUERIMIENTOS O SOLICITE ACLARACIONES A LA COMPAÑÍA EN EL CURSO DE CUALQUIER TIPO DE TRÁMITE ADMINISTRATIVO, PARA LO CUAL LOS APODERADOS QUEDAN DEBIDAMENTE FACULTADOS PARA CONTESTAR Y ACLARAR Y SOLICITAR TODO CUANTO SEA DEBIDO PARA EFECTOS DE TODO LO ANTERIOR, FACULTO A LOS APODERADOS AQUÍ NOMBRADOS, PARA DAR ANTE DICHAS AUTORIDADES TODOS LOS PASOS NECESARIOS, PRESENTAR SOLICITUDES, HACER DECLARACIONES, PAGAR DERECHOS, PROBAR EXPLOTACIONES, SOLICITAR TESTIMONIOS, RECIBIR DOCUMENTOS, FORMULAR TODOS LOS RECURSOS QUE SEAN PROCEDENTES, PETICIONES, RECLAMOS CON ATRIBUCIONES PARA DESISTIR Y CONCILIAR, OTORGAR PODERES, SUSTITUIRLOS. ASÍ MISMO, LOS APODERADOS ESTÁN AUTORIZADOS PARA HACER CUANTO FUERE NECESARIO ANTE LAS AUTORIDADES ADMINISTRATIVAS PARA LOS FINES ARRIBA INDICADOS CON TODAS LAS

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/05/24

HORA: 14:00:26

OPERACION: 02C260524226

PAGINA: 30

ASÍ COMO LAS ACTAS DE LIQUIDACIÓN DE ELLOS.

5. INSCRIBIR A LA SOCIEDAD Y RENOVAR SU REGISTRO UNICO DE PROPONENTES -RUP- O DE LA FIGURA QUE LA SUSTITUYA O MODIFIQUE.

LOS APODERADOS EJERCERÁN ESTAS ATRIBUCIONES DE MANERA INDEPENDIENTE SIN QUE SE REQUIERA LA FIRMA CONJUNTA PARA LA ATENCIÓN DE LOS ASUNTOS ENCOMENDADOS.

SEGUNDO: A ANTONIO JAIRO RAMÍREZ ECHAVE, IDENTIFICADO CON LA CÉDULA DE CIUDADANÍA NO. 16.741.040 DE CALI Y PORTADOR DE LA TARJETA PROFESIONAL DE ABOGADO NO. 58.401 DEL C.S DE LA J., Y/O RODRIGO VELÁSQUEZ LÓPEZ, CON CÉDULA NO. 16.589.361 DE CALI Y PORTADOR DE LA TARJETA PROFESIONAL DE ABOGADO NO. 27037 DEL CONSEJO SUPERIOR DE LA JUDICATURA, PARA QUE DE MANERA CONJUNTA O SEPARADA EJERZAN LAS SIGUIENTES FACULTADES EN NOMBRE DE TECNOQUÍMICAS SA.:

1. NOTIFICARSE, CONTESTAR DEMANDAS O REQUERIMIENTOS, CONCILIAR, DESISTIR, ALLANARSE EN CUALQUIER PROCESO JUDICIAL, ADMINISTRATIVO O GUBERNATIVO, SIN IMPORTAR LA CUANTIA NI LA NATURALEZA DE LA ACCIÓN, QUE SE LE FORMULE A TECNOQUÍMICAS, BIEN SEA POR PERSONA NATURAL, JURÍDICA, EMPRESA INDUSTRIAL Y COMERCIAL DEL ESTADO, ESTABLECIMIENTOS PÚBLICOS Y/O ENTIDADES GUBERNATIVAS DE CUALQUIER ORDEN, EN LA QUE LA EMPRESA TENGA INTERÉS COMO ACTOR, DEMANDADO, TERCERO INTERVINIENTE O LLAMADO EN GARANTÍA Y/O EN CUALQUIER MODALIDAD PROCESAL EN QUE SEA VINCULADA.

2. ASISTIR A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACIÓN EN LA QUE SEA CONVOCADA LA EMPRESA COMO PARTE DEMANDANTE O DEMANDADA, CON PLENAS FACULTADES PARA CONCILIAR, DESISTIR, ALLANARSE Y COMPROMETER.

3. REPRESENTAR A LA SOCIEDAD PARA ATENDER LAS DILIGENCIAS DE DECLARACIÓN DE PARTE EN CUALQUIER PROCESO JUDICIAL O TRÁMITE GUBERNATIVO AL QUE SEAN CONVOCADO EL REPRESENTANTE LEGAL DE LA SOCIEDAD.

4. INICIAR TODA CLASE DE PROCESOS Y TRÁMITES ANTE LA AUTORIDADES JUDICIALES O GUBERNATIVAS EN LA QUE LA SOCIEDAD TENGA INTERÉS.

PARAGRAFO: PARA EL EJERCICIO DE LAS FACULTADES PREVISTAS EN LOS NUMERALES 1 Y 4 PODRÁN OTORGAR PODER A TERCEROS PARA LA ATENCIÓN DE LOS ASUNTOS MENCIONADOS.

TERCERO. LA ACEPTACIÓN DE LA GESTIÓN POR PARTE DE ANTONIO JAIRO RAMÍREZ ECHAVE, ANA MARÍA ALVAREZ Y RODRIGO VELÁSQUEZ LÓPEZ SE ENTENDERÁ PRESTADA CON EL EJERCICIO DE LAS FACULTADES CONFERIDAS Y/O LA SUSCRIPCIÓN DE LOS DOCUMENTOS.

ESTE MANDATO SE OTORGA POR TERMINO INDEFINIDO.

*** CONTINUA ***



CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/05/24

HORA: 14:00:26

OPERACION: 02C260524226

PAGINA: 31

COMPARECEN ANTONIO JAIRO FAMILREZ ECHAVE CON DOMICILIO Y RESIDENCIA EN LA CIUDAD DE CALI, IDENTIFICADO CON LA C.C. NO. 16.741.040 DE CALI, ANA MARÍA ALVAREZ ROBLEDO CON C.C. 31.170.896 DE CALI Y RODRIGO VELASQUEZ LOPEZ, CON C. C. 16.589.361 DE CALI, Y MANIFIESTAN QUE ACEPTAN EL PODER GENERAL QUE SE LES CONFIERE POR ÉSTE INSTRUMENTO.

CERTIFICA:

CAPITAL AUTORIZADO: \$27,200,000,000
 NUMERO DE ACCIONES: 54,400,000
 VALOR NOMINAL: \$500
 CAPITAL SUSCRITO: \$21,792,754,000
 NUMERO DE ACCIONES: 43,585,508
 VALOR NOMINAL: \$500
 CAPITAL PAGADO: \$21,792,754,000
 NUMERO DE ACCIONES: 43,585,508
 VALOR NOMINAL: \$500

CERTIFICA:

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 12 DE MARZO DE 2009
INSCRIPCION: 18 DE MARZO DE 2009 BAJO EL NRO. 3193 DEL LIBRO IX
CONSTA LA SITUACION DE CONTROL
SOCIEDAD CONTROLANTE
DENOMINACION: INVERSIONES TQ S.A.
NIT. 900.220.408-1
DOMICILIO: CALI
NACIONALIDAD: COLOMBIANA
ACTIVIDAD: LAS ACTIVIDADES DE INVERSIONES TQ S.A. CORRESPONDEN A LA INVERS
EN SOCIEDADES MERCANTILES DE CUALQUIER NATURALEZA O ESPECIE, BIEN
NACIONALES O EXTRANJERAS QUE TENGAN COMO OBJETO SOCIAL LA FABRICACI
ENVASADO, DISTRIBUCION Y COMERCIALIZACION EN GENERAL DE PRODUCTOS BIOLOGICO
QUIMICOS; MEDICAMENTOS O PRODUCTOS FARMACEUTICOS, PERFUMERIA O EFECTOS
TOCADOR; PRODUCTOS VETERINARIOS, AGRICOLAS; ALIMENTOS NATURALES O PROCESAD
PRODUCTOS DE CONSUMO POPULAR Y SERVICIOS EN GENERAL.
SOCIEDAD CONTROLADA
DENOMINACION: TECNOQUIMICAS S.A.
NIT. 890.300.466-5
DOMICILIO: CALI

*** CONTINUA ***



PREMIO
COLOMBIANO
ALA CALIDAD
DE LA GESTIÓN

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/05/24

HORA: 14:00:26

OPERACION: 02C260524226

PAGINA: 32

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.

SUBORDINACION. INVERSIONES TQ S.A. TIENE SUSCRITAS Y PAGADAS ACCIONES EN TECNOQUIMICAS S.A. EN PORCENTAJE EQUIVALENTE AL 94.90% DEL CAPITAL SUSCRITO Y PAGADO DE DICHA SOCIEDAD, LO QUE CONFIGURA SITUACION DE SUBORDINACION EN LA QUE LA PRIMERA ES LA MATRIZ Y LA SEGUNDA LA FILIAL.

CERTIFICA

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 25 DE MARZO DE 2010

INSCRIPCION: 26 DE MARZO DE 2010 NRO. 3345 DEL LIBRO IX.

CONSTA LA SITUACION DE CONTROL:

CONTROLANTE: TECNOQUIMICAS S.A.

NIT: 890.300.466-5

DOMICILIO: CALI

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

ACTIVIDAD: LA FABRICACIÓN, EL ENVASADO, LA IMPORTACIÓN, LA EXPORTACIÓN, LA VENTA Y DISTRIBUCIÓN DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS Y QUÍMICOS, MEDICAMENTOS O PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, PERFUMERÍA O EFECTOS DE TOCADOR, PRODUCTOS VETERINARIOS Y PRODUCTOS DE CONSUMO POPULAR DE CUALQUIER NATURALEZA.

CONTROLADA: INVERSIONES BAROSPI S.A.S

NIT: 900.314.259 - 3

DOMICILIO: CALI

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

ACTIVIDAD: INVERSION EN SOCIEDADES MERCANTILES DE CUALQUIER NATURALEZA O ESPECIE BIEN SEA NACIONALES O EXTRANJERAS; COMPRAVENTA DE ACCIONES Y BONOS QUE SE NEGOCIEN EN EL MERCADO PÚBLICO DE VALORES, BIEN SEA EN COLOMBIA O EN EL EXTERIOR; LA IMPORTACIÓN, EXPORTACIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE MATERIAS PRIMAS, PRODUCTOS SEMIELABORADOS O TERMINADOS DE CARÁCTER BIOLÓGICO, QUÍMICO Y FARMACÉUTICO DE CONSUMO HUMANO O VETERINARIO, ASÍ COMO PRODUCTOS ADHESIVOS PARA USO INDUSTRIAL O DOMÉSTICO.

PRESUPUESTO: TECNOQUIMICAS S.A. TIENE SUSCRITAS Y PAGADAS ACCIONES EN INVERSIONES BAROSPI S.A.S - EN LIQUIDACIÓN - EL CIENTO POR CIENTO DEL

*** CONTINUA ***



01



* 9 3 5 3 3 2 3 7 *

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/05/24

HORA: 14:00:26

OPERACION: 02C260524226

PAGINA: 33

CAPITAL SUSCRITO Y PAGADO DE DICHA SOCIEDAD, LO QUE CONFIGURA SITUACIÓN DE SUBORDINACIÓN EN LA QUE LA PRIMERA ES LA MATRIZ Y LA SEGUNDA LA FILIAL. ESTABLECE EL ARTICULO 261 DEL CÓDIGO DE COMERCIO (REFORMADO POR EL ART. 27 DE LA LEY 222 DE 1995) QUE SE PRESUME LA SUBORDINACIÓN CUANDO MÁS DEL CINCUENTA POR CIENTO (50%) DEL CAPITAL PERTENEZCA A LA MATRIZ. FECHA INICIO SITUACION: 24 DE NOVIEMBRE DE 2009.

CERTIFICA:

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 14 DE SEPTIEMBRE 2009

INSCRIPCIÓN: 18 DE SEPTIEMBRE DE 2009 NRO.10818 DEL LIBRO IX

CONSTA EL GRUPO EMPRESARIAL:

MATRIZ: TECNOQUÍMICAS S.A.

NIT: 890300466-5

DOMICILIO: SANTIAGO DE CALI.

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

ACTIVIDAD: DEDICADA A LAS SIGUIENTES ACTIVIDADES: LA FABRICACIÓN, EL ENVASADO, LA IMPORTACIÓN, LA EXPORTACIÓN, LA VENTA Y DISTRIBUCIÓN DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS Y QUÍMICOS, MEDICAMENTOS O PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, PERFUMERÍA O EFECTOS DE TOCADOR, PRODUCTOS VETERINARIOS Y PRODUCTO DE CONSUMO POPULAR DE CUALQUIER NATURALEZA.

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

NIT: 805003416-4

DOMICILIO: CALI VALLE DEL CAUCA

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

ACTIVIDAD: LA CUAL DESARROLLA LAS SIGUIENTES ACTIVIDADES: PRODUCCIÓN Y COMERCIALIZACIÓN 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 POSEE MAS DEL CINCUENTA POR CIENTO (50%) DEL CAPITAL DE LA SOCIEDAD ADHESIVOS INTERNACIONALES S.A.-ADHINTER S.A.

Y EXISTE ENTRE ELLAS UNIDAD DE PROPÓSITO Y DIRECCIÓN , SEGÚN LO PREVISTO EN LOS ARTÍCULOS 26,27, Y 28 DE LA LEY 222 DE 1995

SUBORDINADA: INDUGRAFICAS S A S

NIT: 890304375-1

DOMICILIO: CALI, VALLE DEL CAUCA.

*** CONTINUA ***

PREMIO
COLOMBIANO
AL
COMERCIO
INTERNO

AL 2010/05/24 - 14:00:26 - 02C260524226 - 33

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/05/24

HORA: 14:00:26

OPERACION: 02C260524226

PAGINA: 34

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

ACTIVIDAD: LA CUAL DESARROLLA ACTIVIDADES QUE CORRESPONDEN AL DESARROLLO DE NEGOCIOS RELACIONADOS CON LAS ARTES GRÁFICAS, LA DISTRIBUCIÓN DE LAS MISMAS YA SEA DE SUS PRODUCTOS PROPIOS O POR CONTRATO, TANTO EN EL MERCADO NACIONAL COMO EN EL INTERNACIONAL.

PRESUPUESTO DE CONTROL: TECNOQUÍMICAS POSEE MAS DEL CINCUENTA POR CIENTO (50%) DEL CAPITAL DE LA SOCIEDAD INDUGRAFICAS S A S Y EXISTE ENTRE ELLAS UNIDAD DE PROPÓSITO Y DIRECCIÓN , SEGÚN LO PREVISTO EN LOS ARTÍCULOS 26,27, Y 28 DE LA LEY 222 DE 1995

SUBORDINADA: TECNOFAR TQ SAS

NIT: 817003055

DOMICILIO: VILLA RICA, CAUCA

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

ACTIVIDAD: LA CUAL DESARROLLA ACTIVIDADES QUE CORRESPONDEN A LA PRODUCCIÓN Y COMERCIALIZACIÓN DE MEDICAMENTOS, FARMACÉUTICOS, BIOLÓGICOS, COSMÉTICOS Y ARTÍCULOS DE TOCADOR, QUÍMICOS, VETERINARIOS, AGRÍCOLAS, PRODUCTOS DE ASEO PARA EL HOGAR Y ENVASES PLÁSTICOS PARA TODO TIPO DE USO.

PRESUPUESTO DE CONTROL: TECNOQUÍMICAS POSEE MAS DEL CINCUENTA POR CIENTO (50%) DEL CAPITAL DE LA SOCIEDAD TECNOFAR TQ S A S Y EXISTE ENTRE ELLAS UNIDAD DE PROPÓSITO Y DIRECCIÓN , SEGÚN LO PREVISTO EN LOS ARTÍCULOS 26,27, Y 28 DE LA LEY 222 DE 1995

SUBORDINADA: COLOMBIANA DE ADHESIVOS COLDESIVOS S.A.S

NIT: 890302608-3

DOMICILIO: CALI, VALLE DEL CAUCA

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

ACTIVIDAD: LA CUAL DESARROLLA ACTIVIDADES CORRESPONDIENTES A LA FABRICACIÓN, IMPORTACIÓN Y EXPORTACIÓN DE PRODUCTOS ADHESIVOS, ABRASIVOS Y AISLANTES Y DE CONSUMO POPULAR.

PRESUPUESTO DE CONTROL: TECNOQUÍMICAS POSEE MAS DEL CINCUENTA POR CIENTO (50%) DEL CAPITAL DE LA SOCIEDAD COLOMBIANA DE ADHESIVOS COLDESIVOS S.A.S. Y EXISTE ENTRE ELLAS UNIDAD DE PROPÓSITO Y DIRECCIÓN , SEGÚN LO PREVISTO EN LOS ARTÍCULOS 26,27, Y 28 DE LA LEY 222 DE 1995

SUBORDINADA: TECNOQUÍMICAS DE ECUADOR S.A

DOMICILIO: DISTRITO METROPOLITANO DE QUITO, REPÚBLICA DE ECUADOR

NACIONALIDAD: ECUATORIANA

*** CONTINUA ***



NTO
 LAS
 Y
 PREMIOS
 COLOMBIANO
 A LA CALIDAD
 DE LA GESTIÓN

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/05/24

HORA: 14:00:26

OPERACION: 02C260524226

PAGINA: 36

28 DE LA LEY 222 DE 1995

SUBORDINADA: DROGUERÍA FARMACÉUTICA MONTREAL S.A.

DOMICILIO: GUATEMALA

NACIONALIDAD: GUATEMALTECA

ACTIVIDAD: LA CUAL DESARROLLA ACTIVIDADES QUE CORRESPONDEN A LA
COMERCIALIZACIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS PARA
CONSUMO HUMANO

PRESUPUESTO DE CONTROL: TECNOQUÍMICAS POSEE MAS DEL CINCUENTA POR CIENTO
(50%) DEL CAPITAL DE LA SOCIEDAD DROGUERÍA FARMACÉUTICA MONTREAL S.A Y EXISTE
ENTRE ELLAS UNIDAD DE PROPÓSITO Y DIRECCIÓN , SEGÚN LO PREVISTO EN LOS
ARTÍCULOS 26, 27, Y 28 DE LA LEY 222 DE 1995

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: CL. 23 NRO. 7 39 DE CALI
RENOVO : POR EL AÑO 2010

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: CL. 23 NRO. 4 66 DE CALI
FECHA MATRICULA : 22 DE APRIL DE 1992
RENOVO : POR EL AÑO 2010

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 APRIL DE 2003
RENOVO : POR EL AÑO 2010

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 APRIL DE 2003
RENOVO : POR EL AÑO 2010

CERTIFICA:

*** CONTINUA ***



DE
EL



P R E M I O
C O L O M B I A N O
A LA CALIDAD
DE LA GESTION

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/05/24

HORA: 14:00:26

OPERACION: 02C260524226

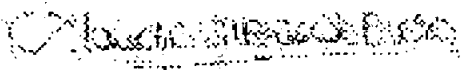
PAGINA: 38

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 MAY

DEL AÑO 2010 HORA: 02:01:34



70

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-105757- -00004-0000

Fecha: 2010-05-25 16:28:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 79

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 42,505
FECHA : MAYO 25 DE 2010

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
REYES Y REYES ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	352632420	25/05/2010	295,000.00
REYES Y REYES ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	352632431	25/05/2010	673,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-04	PRESENTACION DE OBSERVACIONES	
12		MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	295,000.00
		TOTAL :	\$ 295,000.00

SON: DOSCIENTOS NOVENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

79

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-105757- -00004-0000

Fecha: 2010-05-25 16:26:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 79

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 42,506
FECHA : MAYO 25 DE 2010

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
REYES Y REYES ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	352632420	25/05/2010	295,000.00
REYES Y REYES ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	352632431	25/05/2010	673,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	PRORROGA DE TERMINOS	23,000.00
		*** N.CREACION PRORROGA DE TERMINOS 0	83,000.00
		TOTAL :	\$ 83,000.00

SON: OCHENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____