

**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: 00 024 081 Solicitante: BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY Apoderado: RAMIRO CASTRO DUQUE Título de la nueva creación o denominación del signo: "COMPUESTOS DERIVADOS DE HETEOCICLO BIFENILO INHIBIDORES DE AP2 Y MÉTODOS DE TRATAMIENTO" Gaceta: 516 de 30/05/2002, Página 272 - Número de Publicación 302
3 OPOSICION PRESENTADA POR:	
OPOSITOR	Nombre: (1) Tecnoquímicas S.A. (2) Lafincol S.A. Dirección: (1) Calle 23 No. 7-39 (2) Diag. 107 No. 36-46 Teléfono: (1) (092) 882.55.55 (2) 622.04.66 Fax: (1) (092) 883.88.88 (2) 236.55.34 Domicilio: (1) Cali (2) Bogotá, D.C. IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: (1) 890 300 466-6 (2) 890 301 463-6
REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: José Luis Reyes Villamizar Dirección: Cra. 17 No. 88-23, Of. 205 Teléfono: 621.26.31 E-mail: jlvarez@colomsat.net.co Fax: 621.26.42 Domicilio: Bogotá, D.C. IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 79*152.473 de Usaquén TP 44685

4 FUNDAMENTOS DE LA OPOSICION:
Causa: Incumplimiento de los requisitos de patentabilidad (Título II, Capítulo I, Decisión 486 de 2000). Se viola el Art. 20 de la Decisión que no permite patentar los métodos terapéuticos para el tratamiento humano y animal y se pretende el patentamiento de un segundo uso (Art. 21 Dec. 486/00). De igual manera se violan los Arts. 14 (las patentes de invención deben ser nuevas, tener nivel inventivo y no ser susceptibles de aplicación industrial), 16 y 18 (una invención se considera nueva cuando no es obvia ni se deriva de manera evidente del estado de la técnica). Justificación: El empleo de inhibidores ap2 para tratar colitis ulcerativa, artritis reumatoide y otras reacciones a la hipersensibilidad, esta comprendido en el estado de la técnica y la solicitud colombiana pretende su utilización para tratar enfermedades relacionadas con la hiperinsulinemia, la obesidad, hipertrigliceridemia, complicaciones diabéticas o aterosclerosis. Las combinaciones farmacéuticas integradas por un inhibidor ap2 con otros tipos de agentes antidiabéticos, antiodesidad y antiplaquetarios al igual que la pretendida potenciación de su efecto, son obvios y predecibles para una persona versada en materia farmacéutica.

797-804

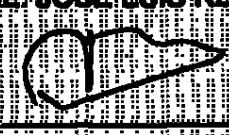
6	Comprobante de pago No.	2927383	(Oposición) Fecha	29-08-02
		2927383	(Prórroga) Fecha	29-08-02

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: 

798 88

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: Expediente 00-024-081

TÍTULO SOLICITADO: "Compuestos derivados de heterociclo bifenilo inhibidores de aP2 y métodos de tratamiento".

SOLICITANTE: Bristol - Myers Squibb Company

APODERADO: Ramiro Castro Duque

TRÁMITE: Presentación de Oposición

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional número 44655 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en calidad de apoderado de las sociedades **TECNOQUÍMICAS S.A.** y **LAFRANCOL 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 99-062-951, por no cumplir con lo dispuesto por los artículos 14, 16, 18, 20 y 21 de la Decisión 486, con base en los fundamentos que me permito exponer a continuación.

II. FUNDAMENTO DE LA OPOSICIÓN

1. El empleo de inhibidores aP2 en la forma de sus esteroisómeros, una sal farmacéuticamente aceptable o de un éster de pro-fármaco, al igual que su efecto, son predecibles y obvios.

La reivindicación 1 revela como fundamento de novedad y nivel inventivo un compuesto que tiene la estructura expuesta en dicha solicitud, sus esteroisómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables o profármacos. Sea lo primero hacer notar que es bien sabido que los principios activos, en su gran mayoría, se emplean en forma de sales, pues de esta manera pueden mejorarse propiedades como solubilidad y biodisponibilidad, entre otros. Para que los fármacos ejerzan su efecto biológico, estos deben ser transportados por los fluidos biológicos, atravesar membranas, distribuirse, penetrar en una concentración adecuada a los sitios de acción y ejercer su efecto en dicho sitio.

La proporción de disolución de una sal de un fármaco es generalmente bastante diferente a la de la molécula inicial. Las sales de sodio y potasio de ácidos orgánicos débiles y las sales de cloruro de bases orgánicas débiles se disuelven más rápidamente que sus respectivos ácidos o bases libres. El resultado es una saturación más rápida de la capa difusora que rodea la partícula, disolviéndola y consecuentemente difundiéndola más rápidamente en los sitios de absorción¹.

En lo que se refiere al uso de profármacos, es claro que estos se han empleado masivamente en la industria para modificar las propiedades fisicoquímicas de muchos fármacos, en especial desde el punto de vista de su efecto terapéutico. Es importante tener en cuenta que el objetivo fundamental del diseño de fármacos no es solo la búsqueda de principios bioactivos, porque los investigadores utilizan diversas estrategias para mejorar las propiedades y solucionar problemas que se puedan presentar para determinados principios activos. En algunos casos para solucionar estos problemas se puede plantear la sustitución del fármaco original por otro compuesto que presente propiedades mejoradas.

Es bien sabido que los profármacos son compuestos que se transforman en el organismo en el compuesto original por métodos químicos o enzimáticos y una vez liberado ejerce su actividad. De tal forma, resultaría obvia la posibilidad de formación del profármaco de dichos inhibidores de aP2, permitiendo de esta manera, ofrecer propiedades aventajadas sobre la administración del fármaco o del inhibidor como tal.

¹ Ansel, H.C; Popovich, N.G; V. Allen Jr. "PHARMACEUTICAL DOSAGE FORM AND DRUG DELIVERY SYSTEMS". 6a Ed. 1995. pp 58-63.

800

Los esteroisómeros son isómeros geométricos que contienen los mismos rasgos estructurales, los mismos grupos atómicos, los mismos ángulos de enlace y están unidos a las mismas posiciones en anillos idénticos o estructuras de cadena idénticas, Sólo difieren en la ordenación de algunos de los grupos en el espacio. En la industria farmacéutica se conocen muchos ejemplos de sustancias que presentan isomería geométrica, las cuales pueden tener posibles diferencias en su actividad biológica, tal es el caso de la Tripolidina que se presenta como isómero *trans* o E y como isómero *cis* o Z; donde el *trans* es 1000 veces más potente que el *cis*². Por lo tanto, es obvio para una persona versada en el arte y dadas las condiciones estructurales de los inhibidores de aP2, que sea factible el uso de sus esteroisómeros en el tratamiento de patologías.

Lo expuesto supone que la caracterización del método en función del empleo de los inhibidores ap2 en forma de esteroisómeros, sales y profármacos, carece de nivel inventivo, no sólo por obra del amplio conocimiento literario de las características, propiedades y efectos de tales formas y sus efectos sobre la actividad de las sustancias, sino por el empleo mayoritario de estas formas en formulaciones farmacéuticas comunes.

2. La caracterización de los compuestos en función de la presencia de un heterociclo bifénilo como constituyentes estructurales en el inhibidor ap2 carece nivel inventivo.

Carece de nivel inventivo la caracterización de compuestos revelada en la reivindicación 15, la cual a su vez tiene en cuenta la reivindicación 1, pues la patente US 5,403,852 de abril 4 de 1995 (ver *abstract*, columna 1 líneas 1 a 27) ya revelaba compuestos que tienen en su estructura un grupo difenil oxazol y la US 60/100,677 presentada en el 17 de septiembre de 1998 e incluida como referencia por el solicitante (reivindicación 15 y primera estructura expuesta) revela un compuesto que coincide en algunos aspectos estructurales con los compuestos proporcionados en la Reinvidicación 15 de la solicitud colombiana, ya que dichos compuestos posee un grupo difeniloxazol que a su vez se encuentra sustituido por un grupo bifénilo y los cuales son considerados como inhibidores de aP2.

En este punto, llamo la atención al hecho de que las estructuras moleculares reveladas en esta reivindicación son el simple resultado de la realización de sustituciones frente a un núcleo básico comprendido en el estado de la técnica, y por ello predecible y obvio para una persona versada en la materia. De igual manera, si en gracia de discusión se estuviera frente a moléculas no reveladas textualmente con anterioridad en la literatura, es claro que en el mejor de los casos se estaría basando la novedad en la utilización de núcleos básicos conocidos y en la simple inclusión de sustituyentes diversos, que una persona versada en la

² REMINGTON, The Science and Practice of Pharmacy. Edición 20th, Cap. 28, p. 462. 2000

507
801

materia sería capaz de identificar y obtener mediante principios y métodos conocidos en la industria farmacéutica, sin que tal identificación y obtención supongan nivel inventivo. Lo anterior permite concluir que las reivindicaciones en cuestión carecen de nivel inventivo por derivarse de manera evidente del arte anterior.

Por otra parte, es interesante analizar cómo lo expuesto en la solicitud colombiana y en especial en sus reivindicaciones, carece de especificidad, ya que se pretende revelar y proteger un sinnúmero de posibles compuestos inhibidores de aP2 como consecuencia de las múltiples alternativas de sustitución en el anillo principal. La amplitud de lo invocado en la presente solicitud no permite precisar un único compuesto inhibidor de aP2, ni mucho menos como se analizará más adelante, una combinación específica para el tratamiento de una enfermedad en particular. En virtud de lo anteriormente expuesto y de lo descrito en el artículo 30 de la Decisión 486, llamo la atención en cuanto a que: "Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción" (negrita y subrayado fuera del texto.) De igual manera, el Manual del Inventor³ dentro del subtítulo "Características de un capítulo reivindicatorio", menciona que "Deben definir en forma clara, precisa y concisa las características novedosas de la invención" (subrayado y negrita fuera de texto).

3. La solicitud pretende el patentamiento de un método terapéutico

Las reivindicaciones 32 a 34 revelan "un método para la resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, o niveles sanguíneos elevados de ácidos grasos libres o glicerol, obesidad, hipertrigliceridemia,...)" entre otras patologías, "caracterizado porque comprende administrar a una especie de mamífero en necesidad de tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor aP2."

Sea lo primero recordar que según el artículo 51 de la Decisión 486, el alcance de la protección conferida por la patente está determinado "por el tenor de las reivindicaciones". La clara e inequívoca redacción transcrita demuestra, sin más, que la protección solicitada en las reivindicaciones 32 a 34 versa única y exclusivamente en el método de tratamiento en cuestión, sin que sea dado realizar interpretaciones diversas sobre el alcance pretendido. Una simple lectura de dichas reivindicaciones demuestra que el objeto de la solicitud es un método terapéutico para el tratamiento humano o animal, excluido expresamente de la posibilidad de obtener patente según el artículo 20 (d) de la Decisión 486.

Lo expuesto supone que las reivindicaciones mencionadas son inaceptables a la luz del ordenamiento subregional andino, por la clara e inequívoca pretensión de obtener exclusiva

³ Manual del Inventor, Oficina de Comunicaciones de la SIC, 1997, Página 19.

sobre un método de profilaxis, cuyo patentamiento está expresamente prohibido por la norma citada.

4. La solicitud pretende el patentamiento de un segundo uso

Sin perjuicio de insistir en el argumento precedente, es del caso examinar ahora el fundamento de novedad de las reivindicaciones 32 a 34 antes mencionadas. Nótese cómo el método pretendido SE CARACTERIZA por administrar un inhibidor ap2 para tratar la resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, aterosclerosis, obesidad, colitis ulcerativa, artritis reumatoide y demás patologías relacionadas.

La patente US 5,218,124, concedida en 08-06-1993, "expone compuestos, que tienen actividad como inhibidores ap2 y así son adecuados para usarlos aquí (...)". La adecuación del uso para la solicitud en curso está dada, como se dijo, por el empleo de los compuestos para tratar diabetes, aterosclerosis, obesidad, colitis ulcerativa, artritis reumatoide, entre otras. Por ello llamo la atención a lo dicho en la patente US 5,218,124, - en especial en el *abstract*, página 2, columna 2, capítulo descriptivo, columna 1, línea 11 y siguientes, entre otros -, en la cual se revela el empleo de inhibidores ap2 similares a los usados en la presente solicitud, para el tratamiento de condiciones inflamatorias como artritis reumatoide, colitis ulcerativa, psoriasis y otras reacciones inmediatas de hipersensibilidad; en el tratamiento de obstrucciones naso-bronquiales mediadas por leucotrieno, como rinitis alérgica, asma bronquial alérgica, además de servir como agentes gástricos citoprotectores.

Como se observa, la solicitud en curso revela para los inhibidores ap2 usos más amplios que los descritos en la patente americana mencionada, hecho que configura una pretensión de patentamiento de segundos usos, prohibida por la Decisión 486.

Pese a que la solicitud en curso no revela exactamente los inhibidores ap2 descritos en la US 5,218,124, si muestra el método que supone administrarlos para tratar la resistencia a la insulina, (entre otras) y más adelante una terapia combinada que los emplea para el mismo efecto, por lo cual, es necesario llamar la atención sobre el hecho de que la solicitud revela y pretende obtener patente para un segundo uso de dichos inhibidores ap2, que ahora se emplearían como agentes antidiabéticos, antiobesidad, antiateroscleróticos.

La simple comparación entre el uso pretendido para los inhibidores ap2 que revela la solicitud en curso, y el uso original revelado en la patente americana en cuestión contraría abiertamente el artículo 21 de la Decisión 486, a cuyo tenor "los productos y procedimientos ya patentados, comprendidos en el estado de la técnica, de conformidad con el artículo 16 de la presente Decisión - como sin duda lo son los inhibidores ap2 que nos ocupan -, NO SERÁN OBJETO DE NUEVA PATENTE, POR EL SIMPLE HECHO

DE ATRIBUIRSE UN USO DISTINTO AL ORIGINALMENTE COMPRENDIDO EN LA PATENTE INICIAL.” (Mayúsculas y negrita fuera de texto)

El uso original de los inhibidores $\alpha P2$ revelados y patentados con anterioridad a la fecha de prioridad de la presente solicitud, hace inaceptable el patentamiento del segundo uso pretendido para el tratamiento de resistencia a la insulina.

5. Carece de nivel inventivo la combinación farmacéutica revelada en la reivindicación 18, caracterizada porque comprende un inhibidor de $\alpha P2$ y un agente antidiabético diferente de un inhibidor de $\alpha P2$, un agente antiobesidad, un inhibidor de agregados de plaqueta y/o un agente antiinfección anti-clamidia.

En este punto de la solicitud, la novedad y el nivel inventivo están dados por la combinación de dos grupos de principios activos en una formulación farmacéutica, y a su administración como parte de un método terapéutico. No hace falta ser un experto en la materia para saber que el efecto sinérgico pretendido está dado por el efecto combinado de los principios activos, orientado al logro de un resultado mayor al que produciría la suma del efecto de cada uno de ellos individualmente considerado.

En farmacología y en la industria farmacéutica son muy comunes y conocidas las combinaciones de varios fármacos, y para ello existen múltiples ejemplos que no viene al caso mencionar, debido a su amplia divulgación y uso. La combinación de un inhibidor de $\alpha P2$ con otro tipo de agente como los mencionados en dicha reivindicación tiene la misma finalidad que en lo expuesto anteriormente, esto es, hacer que el efecto contra la diabetes, la obesidad, la disminución de lípidos, sea mayor que aquel que se obtendría mediante la administración individual de los componentes. Para el caso en cuestión no sólo son conocidos tales componentes, sino que es absolutamente predecible la posibilidad de su combinación y la obtención del efecto sinérgico pretendido. Es bien sabido que la combinación de moléculas que tienen diferente mecanismo de acción puede ser utilizada para el tratamiento de una misma patología o de manifestaciones relacionadas, pues el efecto deseado se puede conseguir modificando el sistema biológico en diferentes niveles.

El despacho debería considerar, además del conocimiento individual de los componentes de la combinación farmacéutica pretendida, la predecibilidad del efecto combinado por obra de la identidad de funciones, la compatibilidad de sus mecanismos de acción y del tratamiento de los síntomas o diversas manifestaciones para una patología determinada. Una persona versada en la materia, conociendo los componentes en cuestión, sus características, propiedades, mecanismos de acción y aplicación terapéutica, puede derivar de ese conocimiento la posibilidad de realizar la combinación pretendida, y el eventual

808
804

efecto sinérgico de dicha combinación, razón por la cual la caracterización que nos ocupa carece de nivel inventivo.

Por consiguiente, es necesario entrar a analizar la falta de nivel inventivo de cada una de las posibles combinaciones farmacéuticas reveladas en la solicitud colombiana en cuestión:

a. Carece de nivel inventivo la combinación definida en la reivindicación 20, caracterizada porque el otro agente antidiabético es 1, 2, 3 o más de biguanida, sulfonilurea, inhibidores de glucosidasa, un agonista dual de PPAR, un inhibidor de SGLT2, un inhibidor de DP4, un sintetizador de insulina, un péptido-1 tipo glucagón (GLP-1), insulina, y/o metaglinida:

Además de tener en cuenta lo anteriormente dicho, es importante recordar lo acogido por la SIC en ocasiones anteriores, en especial en la resolución 13863 de 2000-06-30, "Por la cual se resuelve un recurso", en la cual puede leerse, a propósito de una combinación de un inhibidor de glucosidasa y/o amilasa y un inhibidor de lipasa" que "(...) por ejemplo, si se hiciera la combinación de un analgésico y un antibiótico y se encontrara un evidente aumento bien fuera del efecto analgésico o del antibiótico, o si uno de los dos componentes no fuera conocido por una actividad farmacológica y en asoció con otro que si la tuviera potenciara su actividad, entonces la combinación sí tendría nivel inventivo porque estaríamos frente a un efecto inesperado y no evidente. Pero como el efecto esperado de cada uno de los compuestos de esta combinación es el de la inhibición del metabolismo de los carbohidratos y los lípidos y la consecuencia de esta es la disminución del peso corporal, era de esperarse el aumento de este efecto final, por lo tanto dicha combinación carece de nivel inventivo."

En este punto llamo la atención del despacho al hecho de que todos los grupos de agentes antidiabéticos mencionados como posibilidad de combinación han sido revelados con anterioridad a la fecha de prioridad de la presente solicitud, tal como lo admite el propio solicitante en el capítulo descriptivo. De igual manera, reitero lo expuesto en el sentido de que el empleo combinado de tales agentes con los inhibidores de $\alpha 2$ es predecible, al igual que su eventual efecto sinérgico.

b. La combinación de la reivindicación 21, caracterizada porque el agente antidiabético es 1, 2, 3 o más de gliburida, glimepirida, glipirida, glipizida, clorpropamida, glicazida, acarbosa, miglitol, pioglitazona, troglitazona, rosiglitazona, insulina, GI-262570, isaglitazona, rapaglinida y/o netaglinida carece de nivel inventivo por obra del conocimiento de estas sustancias: Pese a que el solicitante admite la comprensión en el estado de la técnica de cada una de las sustancias mencionadas, y cita para el efecto las patentes donde han sido publicadas algunas de ellas, me permito decir que el empleo de los agentes antidiabéticos en cuestión, al igual que su efecto en el tratamiento de la diabetes no sólo son conocidos individualmente, sino que el conocimiento de sus propiedades y efectos,

809
805

hace predecible la posibilidad de emplearlos en combinación con inhibidores de $\alpha 2$ para potenciar el efecto antidiabético, ya que estos últimos se emplean en la regulación del metabolismo de los ácidos grasos en los adipocitos y en la remoción de dichos ácidos grasos del tejido adiposo, que de no estar regulados provocaría la transición de obesidad a diabetes mellitus, según lo revelado en los antecedentes de la invención.

Además, es necesario tener en cuenta que el Despacho tiene como tesis: "que en las reivindicaciones no se aceptan como nombre de sustancias químicas un código o una referencia numérica, porque químicamente no significan nada y no se pueden determinar inequívocamente a que sustancia se refieren"⁴. Por lo tanto, la sustancia referenciada como GI-262570 no revela de manera clara y concisa a que compuesto se refiere.

c. Carece de nivel inventivo la combinación definida en la reivindicación 23, caracterizada porque el agente antiobesidad es un agonista beta 3-adrenérgico, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de la readmisión de la serotonina (y dopamina), un compuesto beta del receptor de tiroide, y/o un agente anoréctico. Todos los grupos de agentes antiobesidad mencionados como posibilidad de combinación han sido revelados en el capítulo descriptivo con anterioridad a la fecha de prioridad de la presente solicitud y de igual manera, el empleo combinado de tales agentes con los inhibidores de $\alpha 2$ es predecible, al igual que su eventual efecto sinérgico.

Aunque el solicitante acepta el conocimiento de cada una de las sustancias mencionadas, e incluye las patentes donde han sido publicadas algunas de ellas, me permito anexar, para mayor ilustración del despacho, copia de las monografías correspondientes a las sustancias ORLISTAT, SIBUTRAMINA, FENILPROPANOLAMINA, MAZINDOL, DEXAMFETAMINA, FENTERMINA, tomadas del Merck Index, Edición Digital 1999; esto puesto que dichos documentos demuestran que el empleo de los agentes antiobesidad en cuestión, al igual que su efecto en el tratamiento de la obesidad no sólo son conocidos individualmente, sino que tal conocimiento, y el conocimiento de sus propiedades y efectos, hace predecible la posibilidad de emplearlos en combinación con inhibidores de $\alpha 2$ para potenciar el efecto mencionado anteriormente.

Por tanto la combinación de la reivindicación 24, caracterizada porque el agente antiobesidad es orlistat, sibutramina, topiramato, axocina, dexanfetamina, fentermina, fenilpropanolamina, y/o mazindol carece de nivel inventivo por obra del conocimiento de esta sustancias. La dexanfetamina o dextroanfetamina, la fentermina, la fenilpropanolamina y en mazindol, entre otros, son fármacos anorexígenos empleados en el tratamiento de la obesidad, ya que la pérdida de peso se debe casi por completo a la

⁴ Concepto de la Superintendencia de Industria y Comercio sobre la solicitud colombiana CO- 00-024-081 con fecha de Abril 2 de 2000, Concepto técnico No. 678, folio 323.

reducción de la ingesta de alimentos y sólo en pequeña medida al incremento del metabolismo, pero pronto se desarrolla tolerancia a la supresión del apetito; de ahí que no suele observarse reducción sostenida de peso en los individuos obesos que no se someten a restricción dietética⁵.

Si se disminuye la ingesta de alimentos con la administración de los fármacos anteriormente mencionados, es obvio que el equilibrio calórico positivo deba verse considerablemente disminuido; y si de manera conjunta se hace uso de un inhibidor de aP2 en una composición determinada, es razonable pensar que se presente un efecto sinérgico entre estos dos tipos de fármacos ya que juntos conllevan de distinta manera a la reducción de niveles de grasa en el organismo.

d. Carece de nivel inventivo la combinación definida en la reivindicación 25, caracterizada porque el agente de disminución de lípido es un inhibidor MTP, un inhibidor HMG CoA reductasa, un inhibidor de escualen sintetasa, un derivado del ácido fibríco, un regulador ascendente de la actividad del receptor LDL, un inhibidor de lipooxigenasa o un inhibidor ACAT. : De nuevo cabe resaltar que todos los grupos de agentes antiateroescleróticos mencionados como posibilidad de combinación han sido revelados con anterioridad a la fecha de prioridad de la presente solicitud, en consecuencia, su uso junto con agentes inhibidores de aP2 es predecible, ya que, los primeros reducen niveles de lípidos en sangre y los segundos se unen a la proteína aP2 para regular el intercambio de ácidos grasos en adipocitos y remover dichos ácidos grasos del tejido adiposo. De esta manera, se estaría logrando la misma finalidad, la eliminación de grasa solo que a través de dos mecanismos distintos.

- Ejemplos de inhibidores de MTP son mencionados, entre otros documentos, en las patentes norteamericanas US 5,595,872, US 5,739,135, US 5,712,279 y US 5,760,246.
- Ejemplos de inhibidores de HMG-CoA reductasa son mencionados, entre otros documentos, en las patentes norteamericanas US 3,983,140, US 4,231,938, US 4,346,227, US 4,448,784 y US 4,450,171.
- Ejemplos de inhibidores de escualen sintetasa son mencionados, entre otros documentos, en las patentes norteamericanas US 5,712,396, US 4,871,721 y US 4,924,024.
- Ejemplos de derivados del ácido fibríco tales como Gemfibrozil, clofibrato, fenofibrato, ciprofibrato y los similares, son expuestos en la patente norteamericana US 3,674,836.
- Ejemplos de inhibidores de lipooxigenasa son expuestos en la publicación WO 97/12615, WO97/12613.
- Ejemplos de inhibidores ACAT son revelados en la patente US 5,776,951.

⁵ Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la terapéutica. Novena Edición, Vol I. Editorial McGraw Hill, Interamericana. 1996. pp 233, 238.

En consecuencia, la caracterización de la reivindicación 18, hecha en función de la presencia como agente de disminución de lípido es Pravastatina, Lovastatina, Simvastatina, Atorvastatina, Cerivastatina, Fluvastatina, Nirvastatina, Viovastatina, fenofibrato, gemfibrozil, clofibrato, y/o avasimiba carece de nivel inventivo por obra del conocimiento de estas sustancias, como es sabido, las estatinas o vastatinas representan un grupo de fármacos que actúa inhibiendo la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, con el efecto de reducir los niveles plasmáticos de colesterol total, del LDL y de triglicéridos, incrementando los de HDL⁶. Los ácidos fibrícos como el fenofibrato, gemfibrozil, clofibrato, tienen como función, reducir las cifras de lipoproteínas con alto contenido de triglicéridos, así como las lipoproteínas de muy baja densidad, y aumentar moderadamente las concentraciones de las de alta densidad⁷

Lo expuesto supone que el empleo de inhibidores conocidos de HMG-CoA reductasa, y/o de ácidos fibrícos y su efecto en el tratamiento de hiperlipidemia e hipercolesterolemia como factores de riesgo en el desarrollo de enfermedades coronarias y aterosclerosis no sólo es conocido individualmente, sino que el conocimiento de sus propiedades y efectos, hace predecible su empleo combinado con inhibidores de ap2.

e. Carece de nivel inventivo la combinación definida en la reivindicación 28, caracterizada porque el agente antihipertensivo es un inhibidor de ACE, un inhibidor de vasopetidasas, un antagonista de angiotensina II, un bloqueador del canal de calcio, un alfa-bloqueador, un beta-bloqueador, un abridor del canal de potasio, un agonista alfa que actúa de manera central, y/o un diurético. Los grupos de agentes antihipertensivos mencionados como posibilidad de combinación han sido revelados en el estado de la técnica con anterioridad a la fecha de prioridad de la presente solicitud, dentro de los posibles fármacos antihipertensivos se mencionan: Enalapril, quinalapril, captopril, benazepril, losartan, Valsartan, irbesartan, amlodipino, propanolol, atenolol, guanfacina, entre otros, (revelados en la reivindicación 29) por lo tanto, el empleo de tales agentes con los inhibidores de ap2 es predecible, al igual que su eventual efecto potenciado en cuanto a su acción farmacológica.

La obesidad y la hipertensión se encuentran estrechamente relacionadas y el grado de obesidad guarda correlación positiva con la incidencia de hipertensión. Los hipertensos obesos pueden disminuir la presión arterial al perder peso, independientemente de un cambio en el consumo de sal (Maxwell y col., 1984). No está claro el mecanismo por el cual la obesidad genera hipertensión, pero el incremento de la secreción de insulina en la

⁶ Tomado del sitio web <http://www.canalsalud.com>

⁷ Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la terapéutica. Novena Edición, Vol I. Editorial McGraw Hill, Interamericana, 1996. pp 957.

87
808

obesidad quizá provoque aumento (mediado por insulina) de la resorción del sodio en los túbulos renales y expansión del volumen extracelular⁸.a Del párrafo anterior, se puede deducir el efecto sinérgico de compuestos antihipertensivos con los inhibidores de aP2 en el tratamiento de patologías como la hiperinsulinemia, obesidad, hipertrigliceridemia, complicaciones diabéticas o aterosclerosis, vista la relación entre las mismas.

f. Carece de nivel inventivo la combinación definida en la reivindicación 30, caracterizada porque el agente anti-plaqueta, es aspirina, clopidogrel, ticlopidina, dipyridamol, abciximab, tirofiban, eptifibatida, anagrelida, y/o ifetroban. Los compuestos revelados en la reivindicación 30, son ampliamente conocidos y usados con anterioridad a la fecha de publicación de la solicitud en curso, como antiplaquetarios, anticoagulantes y trombolíticos, tal es el caso de la aspirina y el dipyridamol que son antiplaquetarios; clopidogrel, ticlopidina, tirofiban, eptifibatida, entre otros que son ampliamente usados como trombolíticos.

Es importante resaltar que el clopidogrel se comercializó en España en Febrero de 1999, y está aprobado para la reducción de eventos ateroscleróticos en pacientes con antecedentes de aterosclerosis sintomática (prevención secundaria) definida por: infarto cerebral isquémico (desde 7 días a 6 meses previos), infarto de miocardio (desde los pocos días hasta 35 días previos) o arteriopatía periférica establecida. La eficacia de este fármaco esta basada en un único ensayo clínico comparativo con aspirina, el estudio CAPRIE (comentado en la revista, Prescr Farm 1997; 3: 47), en el que resultaba más eficaz que la aspirina, aunque la diferencia era pequeña (reducción absoluta del riesgo de 0,5%)⁹.

Como vemos la finalidad de los fármacos anteriormente mencionados es la de prevenir la trombosis y alterar la evolución natural de la vasculopatía aterosclerótica, que conllevan a aterosclerosis y trombosis patológicas¹⁰. De ahí que sea razonable y carezca de nivel inventivo su selección y uso, como se dijo anteriormente, para la prevención o el tratamiento de patologías asociadas con aterosclerosis, obesidad, elevación de niveles de colesterol en sangre, entre otras, en combinación con compuestos inhibidores de aP2.

g. Carece de nivel inventivo la combinación definida en la reivindicación 31, caracterizada porque el agente anti-infectivo, es azitromicina, gatifloxacina, ciprofloxacina, levofloxacina o trovafloxacina. En relación a lo revelado en la presente reivindicación, la literatura científica con anterioridad a la fecha de publicación de la solicitud colombiana en cuestión,

⁸ Op.cit. pp 861

⁹ Prescripción de Fármacos Volumen 5 - Nº 10: Noviembre-Diciembre 1999. Hospital Universitario de la Princesa. Universidad Autónoma de Madrid. Instituto de Farmacología Teófilo Hernando.

¹⁰ Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la terapéutica. Novena Edición, Vol I. Editorial McGraw Hill, Interamericana.1996. pp 1436.

809

da a conocer que las enfermedades coronarias pueden tener una relación significativa con microorganismos y por ende la utilización de medicamentos antimicrobianos, es una alternativa viable en el tratamiento de dichas patologías.

Tal es el caso de lo expuesto en "Chronic Infection in the Etiology of Atherosclerosis- the Case for *Chlamydia pneumoniae*. *Clinical Cardiology* 20: 829-836, Ref.: 68, 1997", donde, el hallazgo de *C. pneumoniae* en placas ateromatosas y la eficacia de determinados antimicrobianos en algunas patologías coronarias sugieren que esta bacteria está involucrada en el proceso aterosclerótico

De igual manera, el artículo "Uso de Macrólidos en el tratamiento y prevención de la Aterosclerosis", reporta que a finales de los años ochenta, estudios seroepidemiológicos y anatomopatológicos indicaron la posible relación entre los agentes infecciosos y el proceso aterosclerótico, lo cual tomó mayor interés a partir de la realización y publicación de los primeros ensayos clínicos, en donde el uso de antibióticos como la *roxitromicina* y *azitromicina* mostraron un beneficio cardiovascular en pacientes para quienes la presunta presencia de *Chlamydia pneumoniae* jugó un papel importante en la fisiopatología de dicho proceso¹¹. Además, en dicha publicación, se afirma que el efecto protector de los antibióticos en la patogenia de la aterosclerosis, dependerá del antimicrobiano utilizado, la dosis, la duración del tratamiento y el estado clínico del paciente.

En relación con otras patologías en las que el solicitante sugiere el uso de inhibidores de aP2 como es el caso del Lupus Eritematoso Sistémico (LES), se ha encontrado que al ser esta una enfermedad autoinmune crónica, el comportamiento del sistema inmune se torna anormal, y se reduce la habilidad de luchar contra las infecciones. Los pacientes se encuentran predispuestos a las infecciones estreptocócicas, estafilocócicas habituales, y a infecciones fúngicas y parasitarias (llamadas "infecciones oportunistas"), que son frecuentes en las personas con sistemas inmunes debilitados. Los corticosteroides y los inmunosupresores empleados para el tratamiento del LES, también aumentan el riesgo de infecciones, agravando el problema¹². Por consiguiente, el uso de fármacos antimicrobianos asociados con inhibidores de aP2, resultaría más que obvio en el tratamiento de dicha patología y por lo tanto no resultaría novedosa la combinación de los agentes mencionados.

¹¹ [http:// www.geocities.com](http://www.geocities.com). Kabchi B, Sánchez L. Uso de Macrólidos en el tratamiento y prevención de la Aterosclerosis. Escuela de Medicina José María Vargas, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela.

¹² <http://www.well-connected.com>. Lupus Eritematoso Sistémico. Nidus Information Services, Inc., 41 East 11th Street, 11th Floor, Nueva York, NY 10003. 2000. Los documentos de Well-Connected han sido escritos y actualizados por médicos experimentados y han sido revisados y editados por el departamento de editores y un equipo de médicos de la Escuela de Medicina de Harvard y del Hospital General de Massachusetts.

Por todo lo anteriormente expuesto nos permitimos afirmar que, la finalidad de la solicitud en curso en cuanto a las múltiples combinaciones de los inhibidores de aP2 con los diferentes grupos de fármacos mencionados, es la de tratar las patologías atribuidas a dichos inhibidores de aP2, mediante terapias farmacológicas combinadas y que en consecuencia y como es obvio para cualquier persona con medianos conocimientos de química farmacéutica y medicina, se estaría dando solución por distintos mecanismos a los síntomas o los factores de riesgo asociados, que desencadenan el desarrollo de las enfermedades aquí reveladas y que en consecuencia se conseguiría una disminución de la morbilidad, por lo que carece de nivel inventivo la caracterización de la solicitud en función de las combinaciones propuestas.

4. Carece de nivel inventivo la caracterización de la combinación hecha en función del porcentaje de peso de principios activos

La definición del ingrediente activo como porcentaje del peso de un comprimido es una práctica obligatoria y común en farmacotecnia, y carece por ello de nivel inventivo. Pese a que esta afirmación, por obvia, no merecería una demostración bibliográfica, llamo la atención del despacho hacia lo dicho al respecto en Remington¹³, a cuyo tenor "The successful performance of many of the operations in pharmacy depends on a thorough knowledge of the principles of balance and a correct understanding of its care and use; because weighing is nearly always the preliminary step in any compounding. (...) In pharmacy, weighing usually refers to ascertaining a definite weight of material to be used in compounding a prescription or manufacturing a dosage form (...) An unused set of standard weights should be kept on hand so that at least once a year the weights (...) can be tested, adjusted or rejected, if necessary". (Subrayado fuera de texto)

La cita anterior demuestra sin más, que la determinación del peso de los principios activos, del peso total la forma que lo contiene, y de la relación porcentual entre aquel y este, es un paso conocido, necesario y previo a la formulación de cualquier producto farmacéutico, y que por ello es predecible y obvio para una persona con medianos conocimientos técnicos en la materia, sin que pueda ser fundamento de nivel inventivo.

EN CONCLUSIÓN

- La solicitud pretende obtener patente sobre un método terapéutico, en abierta contravención a lo dispuesto en el artículo 20 literal (d) de la Decisión 486 de 2000.

¹³ Remington – The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2000, Página 96 y 99. A pesar de tratarse de la más reciente edición de esta obra, hago notar que en las ediciones anteriores aparecen referencias similares sobre la materia.

811

- La solicitud pretende obtener patente sobre un segundo uso sobre el efecto de los inhibidores ap2 para tratar la diabetes, en abierta contravención de lo dispuesto en el artículo 21 de la Decisión 486 de 2000.
- Carece de nivel inventivo el empleo de inhibidores aP2 en la forma de esteroisómeros, sales farmacéuticamente aceptables o de pro-fármacos.
- La caracterización del método en función de la presencia de un difenil- oxazol en el inhibidor ap2 carece de nivel inventivo.
- La estructura del inhibidor ap2 revelada en la solicitud carece de nivel inventivo por ser el resultado de una predecible sustitución.
- Carece de nivel inventivo el método terapéutico caracterizado porque comprende administrar una combinación farmacéutica integrada por un inhibidor de aP2 y otro tipo de agente antidiabético.
- Carece de nivel inventivo una combinación donde los agentes antidiabéticos, antihipertensivos, antiplaquetarios, antiobesidad y antimicrobianos, entre otros, revelados y sus efectos pertenecen al estado de la técnica desde antes de la fecha de prioridad de la presente solicitud, conocimiento que hace predecible la posibilidad de combinarlos con inhibidores ap2 para potenciar el efecto antidiabético.
- Carece de nivel inventivo la caracterización de la combinación hecha en función del porcentaje de peso de principios activos.

III. FUNDAMENTOS DE DERECHO

Invoco como fundamentos de derecho de esta oposición el Capítulo I, artículos 14 a 21 (Requisitos de Patentabilidad), el artículo 51 (Reivindicaciones) y el artículo 42 (Oposiciones).de la Decisión 486 de 2000.

IV. 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 2 meses para sustentar la presente oposición. Para los anteriores efectos, me permito anexar la constancia de pago correspondiente a esta solicitud.

V. PRUEBAS

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

816
812

- 5.1. Monografía 6997 – Orlistat- tomada del Merck Index, Edición Digital 1999
- 5.2. Monografía 8629- Sibutramina- tomada del Merck Index, Edición Digital 1999
- 5.3. Monografía 7415- Febteramina- tomada del Merck Index, Edición Digital 1999
- 5.4. Monografía 5801- Mazindol- tomada del Merck Index, Edición Digital 1999
- 5.5. Monografía 7461- Fenilpropanolamina- tomada del Merck Index, Edición Digital 1999
- 5.6. Monografía 2996- Dexamfetamina- tomada del Merck Index, Edición Digital 1999
- 5.7. [http:// www.geocities.com](http://www.geocities.com). Kabchi B, Sánchez L. Uso de Macrólidos en el tratamiento y prevención de la Aterosclerosis. Escuela de Medicina José María Vargas, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela.
- 5.8. Copia de la página frontal y *abstract* y reivindicaciones de la patente americana US 5,403,852 de 04-04-95
- 5.9. Copia del *abstract* y el capítulo descriptivo de la patente americana US 5,218,124 de 08-06-93

VI. ANEXOS

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

1. Certificado de existencia y representación legal de Tecnoquímicas S.A. y Lafranco S.A
2. Poderes 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 2° de la Decisión 486.
5. Copia para correr traslado al solicitante.
6. Las mencionadas en el acápite de pruebas.

VII. 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. Lafranco S.A. las recibirá en sus oficinas localizadas en la Diagonal 107 # 36-45 de Bogotá D.C.

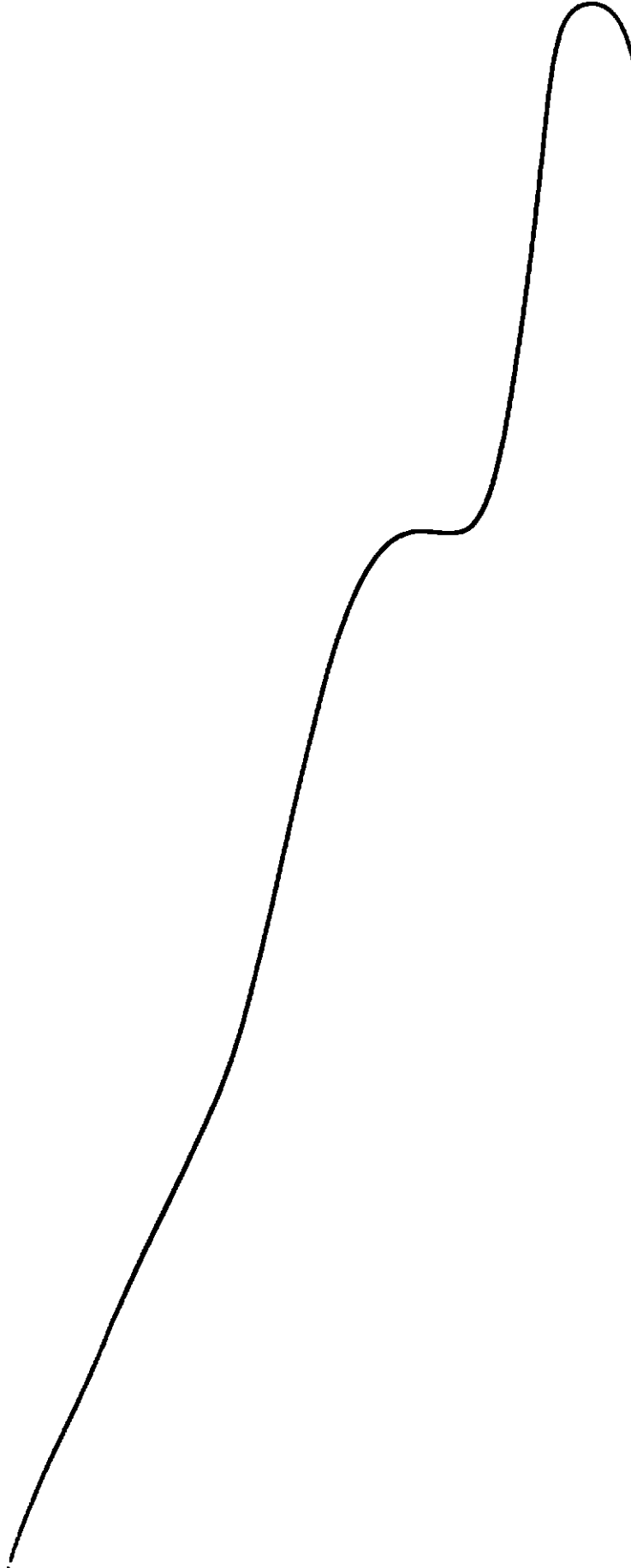
Señor Superintendente,



JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. No. 79.152.473 (Usaquén)

T.P. No. 44655 del C. S. J.



AA 3286577
814



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
TERCEPO (3o) del Círculo de Cali, - - - - -

compareció JUAN MANUEL BARRERA 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 ILX NOQUIMICAS S.A., sociedad comercial organizada y existente
conforme a las leyes colombianas con domicilio y sede principal en Cali constituida
mediante escritura pública número 2670 de la Notaria 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 JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, vecino de
Bogotá, identificado con C.C. # 79 152 473, Isaquén, abogado en ejercicio, portador
de la T.P. 44655 del C.S. de la J., domiciliado en Bogotá, D.C., República de Colombia
con dirección carrera 7 No 188 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 todos los procesos civiles, penales,
administrativos o contencioso administrativos relacionados con los derechos y otros de
diferente naturaleza, acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan, y c) para

4539
0523

MERY CORREA
BOCACION DE ESCRITURAS
Notaria 3 de Cali

23 NOV 2001
NOTARIA 3 DE CALI

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

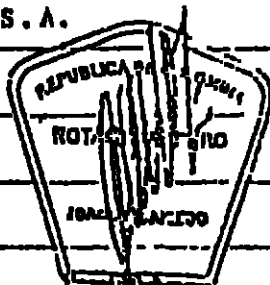
Leído el presente instrumento al otorgante, lo aprobo y en constancia firma conmigo el Notario de todo lo cual doy fe -----

Se agregan comprobantes. Derechos \$30.000 en Decreto 1681 de Septiembre 16 de 1996. Reformado mediante Resolución No.5839 de Diciembre 27 del año 2.000 y Decreto 1326 de Julio 06 del año 2.001. Se corrió en la hoja número AA 3286077. FNMENDADO "OCTUBRE" VALE.

Juan m. Barberi

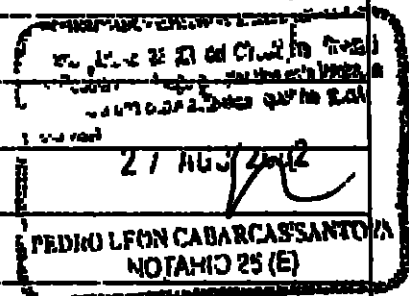
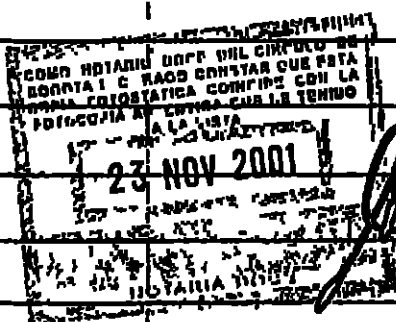
JUAN MANUEL BARBERI OSPINA

En rep. de TECNOQUIMICAS S.A.



El Notario Tercero de Cali

Dr. JORGE ENRIQUE CAICEDO ZAHORANO



EN JUNIO DE ESTE AÑO SE ELEGIRA JUNTA DIRECTIVA 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 SIGUIENTE TELEFONO 8861339

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA 23 DE MAYO DE 2,002 HORA 15 50 09 PAGINA 1
0036226328

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION

EL SUSCRITO SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO DE CALI

C E R T I F I C A

NOMBRE
TECNOQUIMICAS S A

AFILIADO

DOMICILIO CALI VALLE

DIRECCION COMERCIAL CL 23 No 7 39

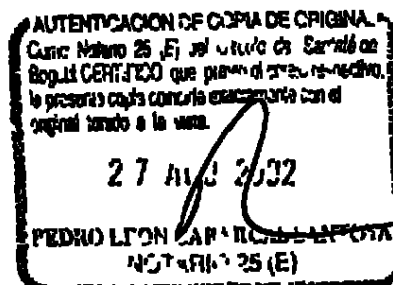
DIRECCION NOTIFICACION JUDICIAL CL 23 No 7 39

CIUDAD CALI

MATRICULA NRO 007049-04

C E R T I F I C A

NIT No 890,300,466 -5



C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

CAMARÁ DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 2
0036226328

159149

19

870

816

QUE POR LA ESCRITURA NRO. 2139 DEL 21
DE ABRIL DEL AÑO 1972, NOTARIA SEGUNDA CALI
INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 26 DE ABRIL DEL AÑO
1972 BAJO EL NRO. 00794 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU
NOMBRE DE:
COMPANIAS TECNOQUIMICAS LIMITADA COMANDITA POR ACCIONES
(SIC)
POR EL DE:
TECNOQUIMICAS LIMITADA & CIA S.C.A.

C E R T I F I C A :

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

C E R T I F I C A :

REFORMAS:

ESCRITURA No.	FECHA	NOTARIA	FECHA	No. INS	LIBRO
4075	05-09-1957	02 CALI	27-09-1957	16922	
5718	28-11-1957	02 CALI	30-12-1957	17242	
5507	31-12-1957	01 CALI	13-03-1958	17529	
3124	16-07-1958	01 CALI	17-10-1958	18365	
3325	29-07-1958	01 CALI	17-10-1958	18366	
5726	17-12-1958	01 CALI	12-05-1959	19258	
2374	12-05-1959	01 CALI	03-06-1959	19368	
2793	20-06-1961	01 CALI	07-07-1961	22616	
2794	20-06-1961	01 CALI	07-07-1961	22617	
6365	30-12-1961	01 CALI	23-01-1962	23489	
1383	21-03-1962	01 CALI	28-03-1962	23850	
3396	28-05-1963	01 CALI	11-06-1963	26016	
8853	30-12-1963	01 CALI	23-01-1964	27107	
5718	28-11-1957	02 CALI	10-02-1964	27181	
2743	29-04-1964	01 CALI	06-05-1964	27681	
2744	29-04-1964	01 CALI	06-05-1964	27682	
7057	21-10-1964	01 CALI	22-10-1964	28591	
1693	26-04-1965	01 CALI	28-04-1965	29569	
1799	10-05-1966	01 CALI	11-05-1966	31623	
2498	18-11-1966	04 CALI	25-11-1966	32757	
2792	27-12-1966	04 CALI	05-01-1967	33009	
2209	25-09-1967	04 CALI	04-10-1967	34591	
6933	20-12-1967	02 CALI	28-12-1967	35082	
6363	14-11-1968	02 CALI	26-11-1968	37141	
7711	31-12-1968	02 CALI	04-02-1969	37615	
5597	30-09-1969	02 CALI	18-10-1969	39341	
5211	27-08-1970	02 CALI	04-09-1970	41379	
6576	07-10-1971	02 CALI	14-10-1971	44154	
7286	08-11-1971	02 CALI	10-11-1971	44367	
8042	03-12-1971	02 CALI	21-12-1971	44716	

FECHA 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA 15 50 09

PAGINA 3
0036226328

6209	05-10-1973	02 CALI	15-10-1973	05505 IX
8741	31-12-1973	02 CALI	08-03-1974	07636 IX
9270	31-12-1974	02 CALI	31-01-1975	11772 IX
9504	31-12-1974	02 CALI	04-04-1975	12441 IX
7566	05-12-1975	02 CALI	09-01-1976	15581 IX
2671	09-05-1980	02 CALI	22-10-1980	41529 IX
779	10-03-1982	10 CALI	03-08-1982	54655 IX
4324	10-11-1982	10 CALI	30-06-1983	61172 IX
1269	18-03-1986	10 CALI	01-04-1986	83730 IX
5089	24-09-1986	10 CALI	29-09-1986	87933 IX
7064	04-11-1987	10 CALI	19-11-1987	02552 IX
7065	04-11-1987	10 CALI	19-11-1987	02553 IX
5929	14-07-1989	10 CALI	26-07-1989	20225 IX
8569	29-09-1989	10 CALI	02-10-1989	22250 IX
10571	04-12-1992	10 CALI	15-12-1992	60929 IX
10249	18-12-1995	10 CALI	20-12-1995	10214 IX
2359	22-05-1997	03 CALI	27-05-1997	03813 IX
2624	30-06-2000	03 CALI	07-07-2000	04740 IX
3814	15-09-2000	03 CALI	18-09-2000	06381 IX

C E R T I F I C A

VIGENCIA QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA Y SU DURACION ES
HASTA EL 01 DE ENERO DEL AÑO 2057

C E R T I F I C A

OBJETO SOCIAL LA SOCIEDAD TIENE POR OBJETO A) LA FABRICACION, EL ENVASADO, LA IMPORTACION, LA EXPORTACION, LA VENTA Y DISTRIBUCION DE PRODUCTOS BIOLOGICOS Y QUIMICOS, MEDICAMENTOS, O PRODUCTOS FARMACEUTICOS, PERFUMERIA O EFECTOS DE TOCADOR, PRODUCTOS VETERINARIOS, AGRICOLAS Y ALIMENTOS NATURALES Y/O PRODUCTOS DE CONSUMO POPULAR DE CUALQUIER NATURALEZA Y SERVICIOS EN GENERAL B) INVERTIR EN SOCIEDADES O EMPRESAS DE CUALQUIER NATURALEZA O ESPECIE DE LA SOCIEDAD MERCANTIL, NACIONAL O EXTRANJERA, QUE TENGAN COMO ACTIVIDAD O NEGOCIO PROPIO DE SU OBJETO LA FABRICACION, DISTRIBUCION Y COMERCIO EN GENERAL DE PRODUCTOS BIOLOGICOS Y QUIMICOS, MEDICAMENTOS O PRODUCTOS FARMACEUTICOS, PERFUMERIA O EFECTOS DE TOCADOR, PRODUCTOS VETERINARIOS, AGRICOLAS, ALIMENTOS NATURALES Y/O PROCESADOS, PRODUCTOS DE CONSUMO POPULAR, SERVICIOS EN GENERAL O LA EXPLOTACION DE ESTABLECIMIENTOS DE COMERCIO DEDICADOS A DICHO GIRO C) ADQUIRIR ACCIONES, CUOTAS SOCIALES, BONOS CEDULAS, TITULOS U OTROS VALORES EN COMPANIAS DE CUALQUIER NATURALEZA O TIPO LEGAL, DEDICADAS A LA EXPLOTACION DE CUALQUIER ACTIVIDAD ECONOMICA LICITA Y ENAJENARLAS D) LA EXPLOTACION DEL NEGOCIO DE LA PUBLICIDAD Y EL ESTABLECIMIENTO DE OFICINAS DEDICADAS A ESTE NEGOCIO O A LA CREACION DE ORGANOS DE PUBLICIDAD HABLADOS O ESCRITOS E) GARANTIZAR LAS OBLIGACIONES PROPIAS DE LOS ACCIONISTAS O DE TERCEROS 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

C E R T I F I C A

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

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

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

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

EN LA JUNTA DIRECTIVA SE ENTIENDE DELEGADO EL MAS AMPLIO MANDATO PARA ADMINISTRAR LA SOCIEDAD Y POR CONSIGUIENTE, TENDRA ATRIBUCIONES SUFICIENTES PARA ORDENAR QUE SE EJECUTE O CELEBRE CUALQUIER ACTO O CONTRATO COMPRENDIDO DENTRO DEL OBJETO SOCIAL Y PARA ADOPTAR LAS DETERMINACIONES NECESARIAS EN ORDEN A QUE LA SOCIEDAD CUMPLA SUS FINES Y DE MANERA ESPECIAL, TENDRA LAS SIGUIENTES FUNCIONES ENTRE OTRAS C) NOMBRAR Y REMOVER LIBREMENTE AL PRESIDENTE EJECUTIVO, A LOS VICEPRESIDENTES EJECUTIVOS Y A LOS VICEPRESIDENTES ADMINISTRATIVOS E) DISPONER EL ESTABLECIMIENTO O LA CLAUSURA DE SUCURSALES O AGENCIAS, DENTRO O FUERA DEL DOMICILIO SOCIAL F) FIJAR LAS POLITICAS DE LA SOCIEDAD EN LOS DIFERENTES ORDENES DE SU ACTIVIDAD, ESPECIALMENTE EN MATERIA FINANCIERA, ECONOMICA Y LABORAL, APROBAR PLANES DE INVERSION Y DE PRODUCCION, DECIDIR SOBRE NUEVAS LINEAS DE PRODUCCION Y VENTA, ESTABLECER NORMAS GENERALES EN MATERIA DE PRECIOS Y DE VENTAS DE LOS PRODUCTOS ELABORADOS POR LA SOCIEDAD O DE LOS MATERIALES Y DEMAS ELEMENTOS EN QUE ELLA NEGOCIE Y DICTAR NORMAS Y REGLAMENTOS PARA LA ORGANIZACION Y EL FUNCIONAMIENTO DE TODAS LAS DEPENDENCIAS DE LA SOCIEDAD

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 5
0036226328

G) DETERMINAR LA APLICACION QUE DEBA DARSE A LAS UTILIDADES QUE, CON EL CARACTER DE RESERVAS DE INVERSION, 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 RAICES CUYA CUANTIA SEA SUPERIOR A \$100.000.000.00 MONEDA CORRIENTE; 2) CONSTITUIR PRENDA SOBRE BIENES SOCIALES O DARLOS EN ANTICRESIS PARA ACTOS O CONTRATOS CUYA CUANTIA SEA SUPERIOR A \$100.000.000.00 MONEDA CORRIENTE; 3) HACER 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 CUANTIA SUPERIOR A \$100.000.000.00 MONEDA LEGAL; 4) AUTORIZAR LOS CONTRATOS DE MUTUO QUE PUEDAN CELEBRAR LA SOCIEDAD LOS REPRESENTANTES LEGALES CUANDO SU CUANTIA SEA SUPERIOR A \$100.000.000.00 MONEDA LEGAL COLOMBIANA O A US\$300.000.00 L) AUTORIZAR AL REPRESENTANTE LEGAL PARA QUE SOLICITE, LLEGADO EL CASO, QUE SE ADMITA A LA COMPANIA A LA CELEBRACION DE CONCORDATO PREVENTIVO CON SUS ACREEDORES. M) SERVIR DE ORGANO CONSULTIVO Y ASESOR DE LOS REPRESENTANTES DE LA COMPANIA.

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

LOS REPRESENTANTES LEGALES SON MANDATARIOS CON REPRESENTACION INVESTIDOS DE FUNCIONES EJECUTIVAS Y ADMINISTRATIVAS Y COMO TALES TIENEN A SU CARGO LA REPRESENTACION LEGAL DE LA COMPANIA, LA GESTION COMERCIAL Y FINANCIERA, LA RESPONSABILIDAD DE LA ACCION ADMINISTRATIVA, LA COORDINACION Y LA SUPERVISION GENERAL DE LA EMPRESA, LAS CUALES CUMPLIRAN CON ARREGLO A LAS NORMAS DE LOS ESTATUTOS Y A LAS DISPOSICIONES LEGALES Y CON SUJECCION A LAS ORDENES E INSTRUCCIONES DE LA JUNTA DIRECTIVA.

COMO REPRESENTANTES LEGALES DE LA COMPANIA 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 CARACTER SIMPLEMENTE PREPARATORIO, ACCESORIO O COMPLEMENTARIO PARA LA REALIZACION DE LOS FINES QUE PERSIGUE LA SOCIEDAD Y LOS QUE SE RELACIONAN DIRECTAMENTE CON LA EXISTENCIA Y EL FUNCIONAMIENTO DE LA MISMA. LOS REPRESENTANTES QUEDAN INVESTIDOS DE PODERES ESPECIALES PARA TRANSIGIR, ARBITRAR Y COMPROMETER LOS NEGOCIOS SOCIALES;

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 6
0036226328

PROMOVER O COADYUVAR ACCIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O CONTENCIOSAS ADMINISTRATIVAS EN QUE LA COMPANIA TENGA INTERES E INTERPONER TODOS LOS RECURSOS QUE SEAN PROCEDENTES CONFORME A LA LEY; DESISTIR DE LAS ACCIONES O RECURSOS QUE INTERPONGAN; NOVAR OBLIGACIONES O CREDITOS; DAR O RECIBIR BIENES EN PAGO; CONSTITUIR APODERADOS JUDICIALES O EXTRAJUDICIALES, DELEGARLES FACULTADES REVOCAR MANDATOS Y SUSTITUCIONES.

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

C E R T I F I C A :

NOMBRAMIENTOS:

DOCUMENTO: ACTA

NRO: 393

FECHA: 1993/01/20

ORIGEN: JUNTA DIRECTIVA

FECHA INSCRIPCION: 1993/01/26

NRO. 62203

LIBRO: 09

FUERON NOMBRADOS:

FRANCISCO JOSE BARBERI OSPINA

C.C. 14,445,880

PRESIDENTE EJECUTIVO

JUAN MANUEL BARBERI OSPINA

C.C. 14,949,561

VICEPRESIDENTE EJECUTIVO

JUAN B. DE LOS RIOS GUTIERREZ

C.C. 17,108,621

VICEPRESIDENTE EJECUTIVO

EMILIO SARDI APARICIO

C.C. 14,434,582

VICEPRESIDENTE EJECUTIVO

C E R T I F I C A :

DOCUMENTO: ACTA

NRO: 38

FECHA: 1992/02/03

ORIGEN: ASAMBLEA EXTRAORDINARIA DE ACCIONISTAS

FECHA INSCRIPCION: 1992/06/05

NRO. 54016

LIBRO: 09

DOCUMENTO: ACTA

NRO: 52

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

FECHA: 1999/03/26

ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS

FECHA INSCRIPCION: 1999/05/10 NRO. 03193

LIBRO: 09

DOCUMENTO: ACTA

NRO: 54

FECHA: 2000/03/31

ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS

FECHA INSCRIPCION: 2000/05/24 NRO. 03622

LIBRO: 09

FUERON NOMBRADOS:

JUNTA DIRECTIVA

PRINCIPALES

SUPLENTE

FRANCISCO JOSE BARBERI O.

C.C. 14,445,880

GUSTAVO SANCHEZ L.

C.C. 16,625,960

JUAN MANUEL BARBERI O.

C.C. 14,949,561

VICTOR ROSA G.

C.C. 6,811,102

JUAN B. DE LOS RIOS G.

C.C. 17,108,621

CARLOS ALBERTO JIMENEZ

C.C. 16,702,695

EMILIO SARDI A.

C.C. 14,434,582

ERNESTO TRUJILLO PEREZ

C.C. 14,984,104

DIEGO QUIJANO REISSNER

C.C. 16,615,708

ANA MARIA ALVAREZ

C.C. 31,170,896

C E R T I F I C A :

DOCUMENTO: ACTA

NRO: 54

FECHA: 2000/03/31

ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS

FECHA INSCRIPCION: 2000/05/03 NRO. 02989

LIBRO: 09

FUERON NOMBRADOS:

ARTHUR ANDERSEN & CIA. LTDA

NIT. 860,039,453

REVISOR FISCAL

C E R T I F I C A :

DOCUMENTO: DCTO. PRIVADO

NRO: S/N

FECHA: 2000/04/27

FECHA INSCRIPCION: 2000/05/03 NRO. 02990

LIBRO: 09

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

159155

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 8
0036226328

LA FIRMA ARTHUR ANDERSEN & CIA. LTDA
NOMBRO A:

JUAN CARLOS GUTIERREZ GONZALEZ
C.C. 16,737,040
REVISOR FISCAL PRINCIPAL

C E R T I F I C A :

DOCUMENTO: DCTO. PRIVADO NRO: S/N
FECHA: 2001/09/03
FECHA INSCRIPCION: 2001/10/25 NRO. 06933 LIBRO: 09

LA FIRMA ARTHUR ANDERSEN & CIA. LTDA
NOMBRO A:

GLORIA CRISTINA BLANCO GIRALDO
C.C. 66,827,344
REVISOR FISCAL SUPLENTE

C E R T I F I C A :

QUE EL 25 DE JULIO DEL AÑO 1996 BAJO EL NRO. 00144 DEL LIBRO V, SE INSCRIBIO EN LA CAMARA DE COMERCIO LA ESCRITURA NRO 5235 DEL 19 DE JULIO DEL AÑO 1996, NOTARIA DECIMA DE CALI 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)

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 9
0036226328

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.

C E R T I F I C A :

QUE EL 02 DE AGOSTO DEL AÑO 1999 BAJO EL NRO. 00323 DEL LIBRO V, SE INSCRIBIO EN LA CAMARA DE COMERCIO LA ESCRITURA NRO 2719 DEL 15 DE JULIO DEL AÑO 1999, NOTARIA TERCERA CALI

MEDIANTE LA CUAL SE CONCEDE PODER ESPECIAL, PERO AMPLIO Y SUFICIENTE A SAMUEL GOMEZ UPEGUI, MAYOR DE EDAD, VECINO DE CALI, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 16.633.490, GERENTE DEL DISTRITO DE VENTAS DEL OCCIDENTE COLOMBIANO DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN CALI, UBICADO EN LA CALLE 23 NRO. 4-66, PARA EL EJERCICIO DE LAS SIGUIENTES FACULTADES: 1) PARA QUE EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A. Y EN ASUNTOS QUE TENGA QUE VER CON EL DISTRITO DE VENTAS PROMUEVA ACCIONES EN NOMBRE DE ESTA ANTE ENTIDADES PUBLICAS, FUNCIONARIOS O EMPLEADOS NACIONALES, DEPARTAMENTALES Y MUNICIPALES DEL ORDEN JUDICIAL, ADMINISTRATIVO O POLICIVO, YA SEA EN PROCESOS, ACTUACIONES, SIMPLES ACTOS O DILIGENCIAS Y GESTIONES DE CARACTER LABORAL, CIVIL, COMERCIAL Y POLICIVO, CON FACULTADES DE DESISTIMIENTO, ALLANAMIENTO Y CONCILIACION, EN LOS QUE EL ESTABLECIMIENTO ESTE VINCULADO COMO DEMANDANTE, DEMANDADO O TERCERO INTERVINIENTE. PARAGRAFO: LA FACULTAD DE CONCILIACION, DESISTIMIENTO Y ALLANAMIENTO SE LIMITA HASTA LA SUMA EQUIVALENTE A CINCUENTA (50) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. 2) PARA QUE OTORQUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES CIVILES, COMERCIALES Y PENALES TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESA FACULTAD PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACION, CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRAPROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS DEL ESTABLECIMIENTO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL ANTERIOR. 3) PARA SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE TRABAJO Y DARLOS POR TERMINADO DEL PERSONAL VINCULADO O QUE SE VINCULE AL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 4) 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. 5) PARA QUE EN DESARROLLO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO EJERZA LAS SIGUIENTES FACULTADES ESPECIALES: A) COMPRAR Y PERMUTAR TODA CLASE DE BIENES MUEBLES CUYA FINALIDAD SEA NECESARIA PARA EL MEJOR DESEMPEÑO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO, HASTA

27
824

POR LA SUMA QUE INDIQUE LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. PARAGRAFO: ES ENTENDIDO QUE EL APODERADO EN SU CONDICION DE GERENTE, ESTA FACULTADO PARA REALIZAR LA VENTA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS. B) MANEJAR LAS CUENTAS CORRIENTES CON FACULTADES PARA GIRAR CHEQUES HASTA POR LA CUANTIA QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. C) OTORGAR CREDITOS EN DESARROLLO DE LAS VENTAS DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS, DE ACUERDO CON LO QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. D) RECIBIR A NOMBRE DE LA SOCIEDAD CUALQUIER SUMA DE DINERO, EXPIDIENDO LOS COMPROBANTES EN QUE CONSTE EL PAGO.

C E R T I F I C A :

QUE EL 05 DE OCTUBRE DEL AÑO 1999 BAJO EL NRO. 00356 DEL LIBRO V, SE INSCRIBIO EN LA CAMARA DE COMERCIO LA ESCRITURA NRO 3703 DEL 17 DE SEPTIEMBRE DEL AÑO 1999, NOTARIA TERCERA CALI

MEDIANTE LA CUAL SE CONCEDE PODER ESPECIAL, PERO AMPLIO Y SUFICIENTE AL SENOR A PIO CLAUDIO GUTIERREZ BOTERO, MAYOR DE EDAD, VECINO DE MEDELLIN, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 8.238.529 DE MEDELLIN, GERENTE DEL DISTRITO DE VENTAS DE LA REGIONAL DE ANTIOQUIA DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN MEDELLIN, PARA EL EJERCICIO DE LAS SIGUIENTES FACULTADES:

1) PARA QUE EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A. Y EN ASUNTOS QUE TENGA QUE VER CON EL DISTRITO DE VENTAS PROMUEVA ACCIONES EN NOMBRE DE ESTA ANTE ENTIDADES PUBLICAS, FUNCIONARIOS O EMPLEADOS NACIONALES, DEPARTAMENTALES Y MUNICIPALES DEL ORDEN JUDICIAL, ADMINISTRATIVO O POLICIVO YA SEA EN PROCESOS, ACTUACIONES, SIMPLES ACTOS O DILIGENCIAS Y GESTIONES DE CARACTER LABORAL, CIVIL, COMERCIAL Y POLICIVO, CON FACULTADES DE DESISTIMIENTO, ALLANAMIENTO Y CONCILIACION, EN LOS QUE EL ESTABLECIMIENTO ESTE VINCULADO COMO DEMANDANTE, DEMANDADO O TERCERO INTERVINIENTE.

PARAGRAFO: LA FACULTAD DE CONCILIACION, DESISTIMIENTO Y ALLANAMIENTO SE LIMITA HASTA LA SUMA EQUIVALENTE A CINCUENTA (50) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. 2) PARA QUE OTORQUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES CIVILES, COMERCIALES Y PENALES TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACION, CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRAPROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS DEL ESTABLECIMIENTO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL ANTERIOR. 3) PARA SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE TRABAJO Y DARLOS POR TERMINADO DEL PERSONAL VINCULADO O QUE SE VINCULE AL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 4) PARA CONSTITUIR APODERADO O APODERADOS EN DESARROLLO DE LA REPRESENTACION LABORAL, SI ASI LO CONSIDERA NECESARIO, TENIENDO SUMA DILIGENCIA PARA QUE

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 11
0036226328

28

79

825

TECNOQUIMICAS S.A. EN NINGUN CASO QUEDE SIN LA DEBIDA REPRESENTACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y OBLIGACIONES LABORALES. 5) PARA QUE EN DESARROLLO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO EJERZA LAS SIGUIENTES FACULTADES ESPECIALES: A) COMPRAR Y PERMUTAR TODA CLASE DE BIENES MUEBLES CUYA FINALIDAD SEA NECESARIA PARA EL MEJOR DESEMPEÑO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO, HASTA POR LA SUMA QUE INDIQUE LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. PARAGRAFO: ES ENTENDIDO QUE EL APODERADO EN SU CONDICION DE GERENTE, ESTA FACULTADO PARA REALIZAR LA VENTA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, DE LOS ARTICULO PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS. B) MANEJAR LAS CUENTAS CORRIENTES CON FACULTADES PARA GIRAR CHEQUES HASTA POR LA CUANTIA QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. C) OTORGAR CREDITOS EN DESARROLLO DE LAS VENTAS, DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS, DE ACUERDO CON LO QUE DETERMINE LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTO INTERNOS DE LA SOCIEDAD. D) RECIBIR A NOMBRE DE LA SOCIEDAD CUALQUIER SUMA DE DINERO, EXPIDIENDO LOS COMPROBANTES EN QUE CONSTE EL PAGO.

C E R T I F I C A :

QUE EL 06 DE SEPTIEMBRE DEL AÑO 2001 BAJO EL NRO. 00213 DEL LIBRO V, SE INSCRIBIO EN LA CAMARA DE COMERCIO LA ESCRITURA NRO 2873 DEL 10 DE JULIO DEL AÑO 2001, NOTARIA TERCERA CALI

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

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 12
003622632829
830
826

PODER. LOS APODERADOS SE CENIRAN RIGUROSAMENTE A LOS TERMINOS EXPRESADOS EN ESTE MANDATO QUE SE OTORGA POR TERMINO INDEFINIDO Y CUALQUIER NOTIFICACION O REVOCATORIA SE HARA EXPRESAMENTE POR ESCRITURA PUBLICA.

C E R T I F I C A :

QUE EL 13 DE FEBRERO DEL AÑO 2002 BAJO EL NRO. 00298 DEL LIBRO V, SE INSCRIBIO EN LA CAMARA DE COMERCIO LA ESCRITURA NRO 307 DEL 31 DE ENERO DEL AÑO 2002, NOTARIA TERCERA CALI

MEDIANTE LA CUAL SE LE CONCEDE PODER ESPECIAL, AMPLIO Y SUFICIENTE A JORGE ROBERTO OBANDO RODRIGUEZ, MAYOR DE EDAD, VECINO DE ESTA CIUDAD, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 14.960.183 DE CALI, PARA QUE EN NOMBRE Y REPRESENTACION DE LA SOCIEDAD, CUYA PERSONERIA OSTENTA: 1o.) PROMUEVA O DESISTA DE ACCIONES ANTE CORPORACIONES, ENTIDADES O FUNCIONARIOS DEL ORDEN JUDICIAL O GUBERNATIVO, YA SEA EN PROCESOS, ACTUACIONES O ACTOS SIMPLES, DILIGENCIAS O GESTIONES EN QUE TECNOQUIMICAS S.A. TENGA INTERES COMO ACTOR, DEMANDANDO O TERCERO INTERVINIENTE EN RELACION CON LOS ASUNTOS DE CARACTER LABORAL, POLICIVO, PENAL O DE FISCALIA, EN QUE LA EMPRESA SEA PARTE ACTIVA O PASIVA, CON CAPACIDAD PARA NOTIFICARSE Y CONTESTAR Y HACERSE PARTE DE ELLOS EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A. 2o.) SUSCRIBA Y DE POR TERMINADO LOS CONTRATOS DE 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,

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 13
003622632830
827 f34

CONCILIAR O COMPROMETER, NOMBRAR APODERADOS, PRESENTAR LOS CREDITOS, APORTAR LAS PRUEBAS QUE ESTIME NECESARIAS, ASISTIR A LAS AUDIENCIAS PRELIMINARES Y DEFINITIVAS, ACORDAR FORMULAS DE PAGO, RECIBIR Y EN GENERAL PARA EJERCER TODAS AQUELLAS GESTIONES NECESARIAS PARA OBTENER EL RECONOCIMIENTO Y PAGO DE LOS CREDITOS PRESENTADOS. LAS FACULTADES AQUI ESTABLECIDAS ESTAN LIMITADAS PARA LOS CREDITOS HASTA POR CUANTIA DE QUINIENTOS (500) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. PARAGRAFO. IGUALMENTE QUEDA FACULTADO PARA ACEPTAR Y REPRESENTAR A TECNOQUIMICAS CUANDO LA EMPRESA SEA NOMBRADA EN JUNTA DE ACREEDORES O EN ORGANOS EQUIVALENTES O SIMILARES, EN LOS PROCESOS QUE TRAMITEN ANTE LA SUPERINTENDENCIA DE SOCIEDADES O ANTE LAS ENTIDADES PERTINENTES CUANDO SE TRATE DE OTRA CLASE DE DEUDORES. 7o.) REPRESENTA A TECNOQUIMICAS S.A. EN LOS PROCEDIMIENTOS DE CONCILIACION QUE LOS DEUDORES DE LA SOCIEDAD CONVOQUEN ANTE LAS ENTIDADES FACULTADAS PARA ELLO CON EL FIN OBTENER UN ACUERDO EN EL PAGO DE LAS ACRENCIAS, CON EXPRESAS FACULTADES PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER Y RECIBIR, FACULTADES QUE SE LIMITAN HASTA POR LA SUMA DE QUINIENTOS (500) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. 8o.) REVISE LOS EXPEDIENTES DE LOS PROCESOS JUDICIALES DE CARACTER EJECUTIVO EN QUE LA SOCIEDAD SEA PARTE DEMANDANTE, EN TODO EL TERRITORIO NACIONAL, PARA LA RECUPERACION DE SUS ACRENCIAS. 9o.) APRUEBE Y SUSCRIBA ACUERDOS PRIVADOS DE PAGO Y CONCILIACIONES DE OBLIGACIONES A FAVOR DE TECNOQUIMICAS POR LA VENTA DE SUS PRODUCTOS HASTA POR LA SUMA DE (500) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES.

C E R T I F I C A :

QUE EL 13 DE FEBRERO DEL AÑO 2002 BAJO EL NRO. 00300 DEL LIBRO V, SE INSCRIBIO EN LA CAMARA DE COMERCIO LA ESCRITURA NRO 309 DEL 31 DE ENERO DEL AÑO 2002, NOTARIA TERCERA CALI

MEDIANTE LA CUAL SE LE CONCEDE PODER ESPECIAL, PERO AMPLIO Y SUFICIENTE A DANIEL AMEZQUITA, MAYOR DE EDAD, VECINO DE BARRANQUILLA, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 8.681.962 DE BARRANQUILLA, GERENTE DEL DISTRITO DE VENTAS DE LA REGIONAL DE LA ZONA ATLANTICA DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN BARRANQUILLA, PARA EL EJERCICIO DE LAS SIGUIENTES FACULTADES: 1) PARA QUE EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A. Y EN ASUNTOS QUE TENGA QUE VER CON EL DISTRITO DE VENTAS SE NOTIFIQUE Y PROMUEVA ACCIONES EN NOMBRE DE ESTA ANTE ENTIDADES PUBLICAS, FUNCIONARIOS O EMPLEADOS NACIONALES, DEPARTAMENTALES Y MUNICIPALES DEL ORDEN JUDICIAL, ADMINISTRATIVO POLICIVO, PENAL O DE FISCALIA, YA SEA EN PROCESOS, ACTUACIONES, SIMPLES ACTOS O DILIGENCIAS Y GESTIONES, CON FACULTADES DE DESISTIMIENTO, ALLANAMIENTO Y CONCILIACION, EN LOS QUE EL ESTABLECIMIENTO ESTE VINCULADO COMO DEMANDANTE, DEMANDADO O TERCERO INTERVINIENTE. PARAGRAFO: LA FACULTAD DE CONCILIACION, DESISTIMIENTO Y ALLANAMIENTO SE LIMITA HASTA LA SUMA EQUIVALENTE A CINCUENTA (50) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. 2) PARA QUE OTORQUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES CIVILES, COMERCIALES Y PENALES TENDIENTES A LA RECUPERACION DE

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 14
0036226328

LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACION, CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRA PROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS RELACIONADOS CON EL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL ANTERIOR. 3) PARA QUE OTORQUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA HACERSE PARTE EN LOS PROCESOS CONCORDATARIOS, DE LIQUIDACION OBLIGATORIA, O REESTRUCTURACION ECONOMICA QUE SE TRAMITEN ANTE LA SUPERINTENDENCIA DE SOCIEDADES O ANTE OTRAS SUPERINTENDENCIAS O ENTIDADES CUANDO SE TRATE DE OTRA CLASE DE DEUDORES, TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS DIVERSAS AUDIENCIAS CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRA PROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS DEL ESTABLECIMIENTO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL PRIMERO. 4) PARA SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE TRABAJO Y DARLOS POR TERMINADO DEL PERSONAL VINCULADO O QUE SE VENTILE AL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 5) PARA CONSTITUIR APODERADO O APODERADOS EN DESARROLLO DE LA REPRESENTACION LABORAL, SI ASI LO CONSIDERA NECESARIO, TENIENDO SUMA DILIGENCIA PARA QUE TECNOQUIMICAS S.A. EN NINGUN CASO QUEDE SIN LA DEBIDA REPRESENTACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y OBLIGACIONES LABORALES. 6) PARA QUE EN DESARROLLO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO EJERZA LAS SIGUIENTES FACULTADES ESPECIALES: A) COMPRAR Y PERMUTAR TODA CLASE DE BIENES MUEBLES CUYA FINALIDAD SEA NECESARIA PARA EL MEJOR DESEMPEÑO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO, HASTA POR LA SUMA QUE INDIQUE LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. PARAGRAFO: ES ENTENDIDO QUE EL APODERADO, EN SU CONDICION DE GERENTE, ESTA FACULTADO PARA REALIZAR LA VENTA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS. B) MANEJAR LAS CUENTAS CORRIENTES CON FACULTADES PARA GIRAR CHEQUES HASTA POR LA CUANTIA QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. C) OTORGAR CREDITOS EN DESARROLLO DE LAS VENTAS DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS, DE ACUERDO CON LO QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. D) RECIBIR A NOMBRE DE LA SOCIEDAD CUALQUIER SUMA DE DINERO, EXPIDIENDO LOS COMPROBANTES EN QUE CONSTE EL PAGO.

C E R T I F I C A :

QUE EL 13 DE FEBRERO DEL AÑO 2002 BAJO EL NRO. 00301 DEL LIBRO V, SE INSCRIBIO EN LA CAMARA DE COMERCIO LA ESCRITURA NRO 310 DEL 31 DE ENERO DEL AÑO 2002, NOTARIA TERCERA CALI

MEDIANTE LA CUAL SE LE CONCEDE PODER ESPECIAL, PERO AMPLIO Y SUFICIENTE A CARLOS ORLANDO MUTIS, MAYOR DE EDAD, VECINO DE BUCARAMANGA, IDENTIFICADO CON LA CREDULA DE CIUDADANIA NO.

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 15
0036226328

91.200.418 DE BUCARAMANGA, GERENTE DEL DISTRITO DE VENTAS DE LA REGIONAL ORIENTE DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN BUCARAMANGA, PARA EL EJERCICIO DE LAS SIGUIENTES FACULTADES: 1) PARA QUE EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A. Y EN ASUNTOS QUE TENGA QUE VER CON EL DISTRITO DE VENTAS SE NOTIFIQUE Y PROMUEVA ACCIONES EN NOMBRE DE ESTA ANTE ENTIDADES PUBLICAS, FUNCIONARIOS O EMPLEADOS NACIONALES, DEPARTAMENTALES Y MUNICIPALES DEL ORDEN JUDICIAL, ADMINISTRATIVO POLICIVO, PENAL O DE FISCALIA, YA SEA EN PROCESOS, ACTUACIONES, SIMPLES ACTOS O DILIGENCIAS Y GESTIONES, CON FACULTADES DE DESISTIMIENTO, ALLANAMIENTO, Y CONCILIACION, EN LOS QUE EL ESTABLECIMIENTO ESTE VINCULADO COMO DEMANDANTE, DEMANDADO O TERCERO INTERVINIENTE. PARAGRAFO: LA FACULTAD DE CONCILIACION, DESISTIMIENTO Y ALLANAMIENTO SE LIMITA HASTA LA SUMA EQUIVALENTE A CINCUENTA (50) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. 2) PARA QUE OTORQUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES CIVILES, COMERCIALES Y PENALES TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACION, CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRA PROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS RELACIONADOS CON EL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL ANTERIOR. 3) PARA QUE OTORQUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA HACERSE PARTE EN LOS PROCESOS CONCORDATARIOS, DE LIQUIDACION OBLIGATORIA, O REESTRUCTURACION ECONOMICA QUE SE TRAMITEN ANTE LA SUPERINTENDENCIA DE SOCIEDADES O ANTE OTRAS SUPERINTENDENCIAS O ENTIDADES CUANDO SE TRATE DE OTRA CLASE DE DEUDORES, TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS DIVERSAS AUDIENCIAS CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRA PROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS DEL ESTABLECIMIENTO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRFO DEL NUMERAL PRIMERO. 4) PARA SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE TRABAJO Y DARLOS POR TERMINADO DEL PERSONAL VINCULADO O QUE SE VINCULE AL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 5) PARA CONSTITUIR APODERADO O APODERADOS EN DESARROLLO DE LA REPRESENTACION LABORAL, SI ASI LO CONSIDERA NECESARIO, TENIENDO SUMA DILIGENCIA PARA QUE TECNOQUIMICAS S.A. EN NINGUN CASO QUEDE SIN LA DEBIDA REPRESENTACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y OBLIGACIONES LABORALES. 6) PARA QUE EN DESARROLLO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO EJERZA LAS SIGUIENTES FACULTADES ESPECIALES: A) COMPRAR Y PERMUTAR TODA CLASE DE BIENES MUEBLES CUYA FINALIDAD SEA NECESARIA PARA EL MEJOR DESEMPEÑO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO, HASTA POR LA SUMA QUE INDIQUE LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. PARAGRAFO: ES ENTENDIDO QUE EL APODERADO, EN SU CONDICION DE GERENTE, ESTA FACULTADO PARA REALIZAR LA VENTA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS. B) MANEJAR LAS CUENTAS CORRIENTES CON FACULTADES PARA

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 16
0036226328

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

C E R T I F I C A :

QUE EL 04 DE MARZO DEL AÑO 2002 BAJO EL NRO. 00318 DEL LIBRO V, SE INSCRIBIO EN LA CAMARA DE COMERCIO LA ESCRITURA NRO 308 DEL 31 DE ENERO DEL AÑO 2002, NOTARIA TERCERA CALI

MEDIANTE LA CUAL SE CONCEDE PODER ESPECIAL, PERO AMPLIO Y SUFICIENTE A HERNANDO ANGULO MOYANO, MAYOR DE EDAD, VECINO DE BOGOTA, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 19.322.139 DE BOGOTA, GERENTE DEL DISTRITO DE VENTAS DE LA REGIONAL CUNDINAMARCA DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN BOGOTA, PARA EL EJERCICIO DE LAS SIGUIENTES FACULTADES: 1) PARA QUE EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A. Y EN ASUNTOS QUE TENGA QUE VER CON EL DISTRITO DE VENTAS SE NOTIFIQUE Y PROMUEVA ACCIONES EN NOMBRE DE ESTA ANTE ENTIDADES PUBLICAS, FUNCIONARIOS O EMPLEADOS NACIONALES, DEPARTAMENTALES Y MUNICIPALES DEL ORDEN JUDICIAL, ADMINISTRATIVO POLICIVO, PENAL O DE FISCALIA, YA SEA EN PROCESOS, ACTUACIONES, SIMPLES ACTOS O DILIGENCIAS Y GESTIONES, CON FACULTADES DE DESISTIMIENTO, ALLANAMIENTO Y CONCILIACION, EN LOS QUE EL ESTABLECIMIENTO ESTE VINCULADO COMO DEMANDANTE, DEMANDADO O TERCERO INTERVINIENTE.

PARAGRAFO: LA FACULTAD DE CONCILIACION, DESISTIMIENTO Y ALLANAMIENTO SE LIMITA HASTA LA SUMA EQUIVALENTE A CINCUENTA (50) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. 2) PARA QUE OTORQUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES CIVILES, COMERCIALES Y PENALES TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACION, CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRA PROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS RELACIONADOS CON EL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL ANTERIOR. 3) PARA QUE OTORQUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA HACERSE PARTE EN LOS PROCESOS CONCORDATARIOS, DE LIQUIDACION OBLIGATORIA, O REESTRUCTURACION ECONOMICA QUE SE TRAMITEN ANTE LA SUPERINTENDENCIA DE SOCIEDADES O ANTE OTRAS SUPERINTENDENCIAS O ENTIDADES CUANDO SE TRATE DE OTRA CLASE DE DEUDORES, TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS DIVERSAS AUDIENCIAS CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRA PROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS DEL ESTABLECIMIENTO CON LAS

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 17

0036226328

831

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

C E R T I F I C A :

CAPITAL:	NRO. DE ACCIONES	VALOR NOMINAL
AUTORIZADO		
\$27,200,000,000.00	54,400,000	\$500.00
SUSCRITO		
\$27,123,804,000.00	54,247,608	\$500.00
PAGADO		
\$27,123,804,000.00	54,247,608	\$500.00

C E R T I F I C A :

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

MATRIZ: TECNOQUIMICAS S.A.
DOMICILIO: SANTIAGO DE CALI.
NACIONALIDAD: COLOMBIANA

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

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

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA:15:50:09

PAGINA 18
0036226328 832

DOMICILIO: PALMIRA. VALLE DEL CAUCA
NACIONALIDAD: COLOMBIANA

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

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

C E R T I F I C A :

QUE A SU NOMBRE FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.007050-02 UN ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO DENOMINADO:
TECNOQUIMICAS
UBICADO EN LA:
CL. 23 No. 7 39
DE CALI
Y RENOVO POR EL AÑO 2002.

C E R T I F I C A :

QUE A SU NOMBRE FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.311234-02 UN ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO DENOMINADO:
TECNOQUIMICAS
UBICADO EN LA:
CR. 7 No. 22 122
DE CALI
Y RENOVO POR EL AÑO 2002.

C E R T I F I C A :

QUE A SU NOMBRE FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.311235-02 UN ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO DENOMINADO:
TECNOQUIMICAS
UBICADO EN LA:
CL. 23 No. 4 66
DE CALI
Y RENOVO POR EL AÑO 2002.

C E R T I F I C A :

RENOVACION MATRICULA: QUE LA SOCIEDAD EFECTUO LA RENOVACION DE SU MATRICULA MERCANTIL EL 27 DE MARZO DE 2002.

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 19
0036226328

833 CAM

C E R T I F I C A :

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

LOS ACTOS DE REGISTRO 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.

C E R T I F I C A :

DADO EN CALI

A LOS 23 DIAS DEL MES DE MAYO

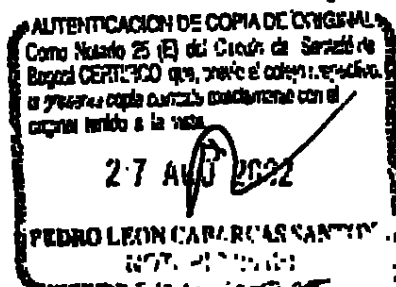
DE 2,002 . HORA: 15:50:09

LA INFORMACION SUMINISTRADA EN LA PRESENTE CERTIFICACION, ES RESPONSABILIDAD EXCLUSIVA DE LA CAMARA DE ORIGEN.

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.

EL SECRETARIO

123456





1658 B

AA 8567146

37
838
834

REPUBLICA DE COLOMBIA
NOTARIA 33 DE BOGOTA D C.
ESCRITURA PUBLICA NUMERO 1 6 5 8
- - MIL SEISCIENTOS CINCUENTA Y OCHO - -
FECHA DE OTORGAMIENTO. CUATRO (4) DE
JULIO - - - - -

DEL AÑO DOS MIL DOS (2002)
ACTO
1.- PODER ESPECIAL
OTORGADO POR LAFRANCOL S A , con Nit No
890 301 463-8
a favor de JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR, con C C N
79 152 473 de Usaquén - Bogotá
DIANA BEATRIZ LOPEZ
NOTARIA TREINTA Y TRES (33) DE BOGOTA D C
EN LA CIUDAD DE BOGOTA, DISTRITO CAPITAL,
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA, REPUBLICA DE COLOMBIA,
ANTE MI, DIANA BEATRIZ LOPEZ,
NOTARIA TREINTA Y TRES (33)
DE ESTE CIRCULO SE OTORGA LA ESCRITURA PUBLICA QUE
SE CONSIGNA EN LOS SIGUIENTES TERMINOS
COMPARECIO JUAN MARIA RENDON, mayor de edad,
vecino de Bogotá, D C, identificado con la cédula de
ciudadania numero 17 125 100
E. pedida en Bogotá
y manifestó
PRIMERO Que obra en su carácter de Representante
Legal de en nombre y representación de LAFRANCOL
S A, sociedad comercial organizada y existente
conforme a las leyes colombianas, con domicilio
sede principal en Cali - Valle, constituida mediante
escritura publica número

NOTARIO 25 (F)

SALAS

De la Notaría

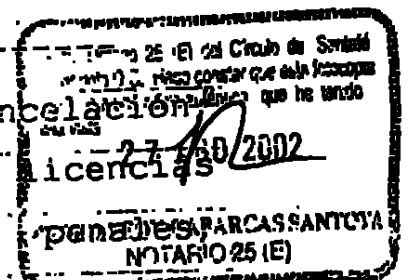
De fecha

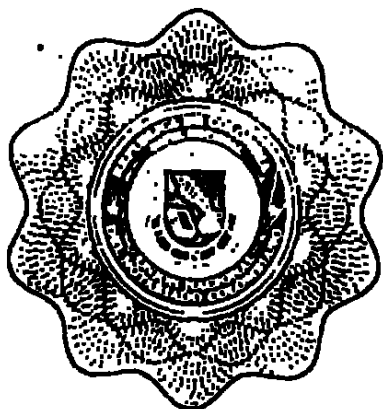
Reformada en distintas oportunidades, según consta en el certificado expedido por la Cámara de Comercio de Cali - Valle.-----

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, D.C, identificado con la cédula de ciudadanía número 79.152.473 de Usaquén, abogado en ejercicio, portador de la T.P.No. 446 55 del C.S. de la J., domiciliado en Bogotá, D.C, República de Colombia, con dirección en la carrera 17 No. 88-23, Oficina 205, de la misma ciudad, como su representante con poder especial, amplio y suficiente, para obtener la protección los derechos de propiedad industrial y de libre competencia de Lafrancol S.A., a cuyo efecto lo autorizo, par que nos represente ante cualesquiera entidad o persona, ejerza o no jurisdicción, especialmente ante las el 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, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos u otros de diferente naturaleza, acciones y procesos que





16533

AA 8567152

30
839
835

promueva Lafrancol S.A., o se
promuevan contra esta y.-----

c.- Para que en todos los asuntos
arriba determinados, tanto en
los términos señalados por los
artículos 42 y complementarios

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

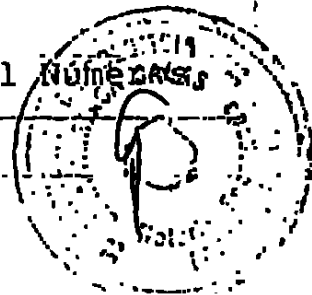
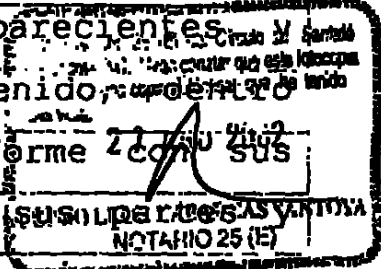
Manifestamos que de la veracidad de las
declaraciones del contenido y autenticidad de los
documentos anexos en éste instrumento público sólo
respondemos los comparecientes.-

HASTA AQUI LA MINUTA PRESENTADA

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION: Leído el presente
instrumento Público por los comparecientes y
advertidos de la formalidad de su contenido,
del término legal, lo hallaron conforme con sus
intenciones y lo aprobaron en todas sus partes y
firmaron junto con la Suscrita Notaria, quien da fe y
lo autoriza. -----

Se utilizaron las hojas de papel Notarial

AA 8567146, 8567152.



DERECHOS NOTARIALES: \$ 49.600.00

RESOLUCION No. 4188 del 28 de Diciembre del 2001

Juan Maria Rendon
JUAN MARIA RENDON

C.C. No. 17.125.100 de Bogotá

LAFRANCOL S.A.

Nit. No. 890.301.463-8

TEL: 622-04-66.

ACEPTO :

Jose Luis Reyes Villamizar
JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. No. 29.152.473

TEL: 821-2631

Diana Beatriz Lopez
DIANA BEATRIZ LOPEZ

NOTARIA 33 DE BOGOTA D.C.

n.c.a.

Es segunda COPIA (FOTOCOPIA)

tomada de su original que se expide conforme al

Artículo 79 del Decreto 960 de 1978 en 06

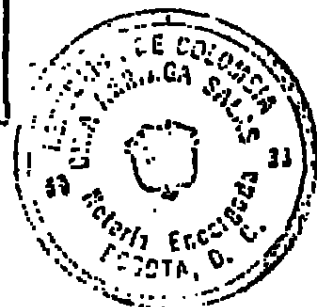
hojas útiles con destino a Jose Luis Reyes

Villamizar

Santafé de Bogotá, D.C., a los 05 de JUL de 2002

27 AGO 2002

PEDRO LFON CABARCASANTOYA
NOTARIO 25 (E)



Qui Alum L

249831

FECHA 15 DE NOVIEMBRE DE 2001 HORA 15 15 05 49 , 0020534419

CCC 6787178

- PAGINA 01

REPUBLICA DE COLOMBIA

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION

EL SUSCRITO SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO DE CALI

C E R T I F I C A

NOMBRE

LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S A

AFILIADO

DOMICILIO CALI-VALLE

DIRECCION COMERCIAL CR 1 No 46 84

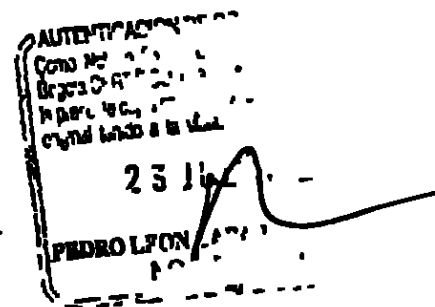
DIRECCION NOTIFICACION JUDICIAL CR 1 No 46 84

CIUDAD CALI

MATRICULA NRO 005233-04

C E R T I F I C A

NIT No . 890,301,463 -8



C E R T I F I C A

CONSTITUCION POR ESCRITURA NRO 1434 DEL 29 DE
SEPTIEMBRE DEL AÑO 1958, NOTARIA CUARTA DE CALI
INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 02 DE OCTUBRE DEL AÑO
1958-BAJO EL NRO 18319 DEL LIBRO -IX, SE CONSTITUYO-LA
SOCIEDAD DENOMINADA
LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO-LAFRANCOL S A

C E R T I F I C A

REFORMAS

ESCRITURA No	FECHA	NOTARIA	FECHA	No -INS	LIBRO
1104	30-06-1959	04-CALI	07-07-1959	19467	
2309	26-12-1959	04-CALI	29-12-1959	20089	
1725	24-07-1962	04-CALI	26-07-1962	24528	
1824	31-07-1963	04-CALI	14-08-1963	26360	
2422	25-10-1963	04-CALI	28-10-1963	26717	

1720	16-09-1964 04 CALI	22-09-1964 28406
101	31-01-1966 04 CALI	01-02-1966 31039
552	21-03-1968 04 CALI	01-04-1968 35711
4964	12-12-1972 04 CALI	16-01-1973 02975 IX
1956	30-05-1973 04 CALI	13-06-1973 04337 IX
4964	12-12-1972 04 CALI	28-11-1973 05994 IX
5579	12-11-1973 04 CALI	28-11-1973 05995 IX
4406	30-09-1974 04 CALI	28-11-1974 10887 IX
192	03-02-1978 04 CALI	14-02-1978 25355 IX
3479	07-09-1979 04 CALI	19-09-1979 34204 IX
4274	12-12-1984 09 CALI	19-12-1984 73088 IX
1155	21-05-1985 07 CALI	03-06-1985 76917 IX
1553	20-06-1986 07 CALI	08-07-1986 85997 IX
1458	09-06-1987 07 CALI	24-12-1987 03508 IX
7222	14-12-1988 03 CALI	19-12-1988 13847 IX
4530	04-09-1989 03 CALI	07-09-1989 21508 IX
3865	02-08-1990 03 CALI	13-08-1990 31708 IX
8305	13-12-1995 03 CALI	23-01-1996 00557 IX
4559	16-11-1999 03 CALI	26-11-1999 07911 IX

C E R T I F I C A

VIGENCIA QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA Y SU DURACION ES HASTA EL 29 DE SEPTIEMBRE DEL AÑO 2057

C E R T I F I C A

OBJETO SOCIAL SE OCUPA EN A) FABRICACION, DISTRIBUCION Y VENTA EN EL TERRITORIO DE LA REPUBLICA DE COLOMBIA O EN EL EXTRANJERO DE CUALESQUIERA TIPOS DE VACUNAS, PRODUCTOS QUIMICOS, FARMACEUTICOS Y FISIOLOGICOS, REACTIVOS, ANTIBIOTICOS PARA USO HUMANO Y VETERINARIO, PRODUCTOS DIETETICOS, COLORANTES DE PERFUMERIA Y AFINES B) LA REPRESENTACION DE CASAS FABRICANTES NACIONALES O EXTRANJERAS DE ESTOS MISMOS PRODUCTOS C) FABRICACION, IMPORTACION, DISTRIBUCION Y VENTA DE CUALESQUIERA TIPOS DE PRODUCTOS VETERINARIOS D) LA REALIZACION DE TODOS LOS ACTOS, CONTRATOS, CONVENIOS, DIRECTAMENTE RELACIONADOS CON LOS FINES ANTES INDICADOS EN DESARROLLO DE SU OBJETO SOCIAL PODRA LA SOCIEDAD ADQUIRIR Y VENDER BIENES RAICES Y MUEBLES, DARLOS Y TOMARLOS EN ARRENDAMIENTO, GARANTIZAR CON HIPOTECA SOBRE LOS BIENES RAICES O CON PRENDA SOBRE LOS BIENES MUEBLES, OBLIGACIONES A CARGO DE LA SOCIEDAD, DAR Y RECIBIR A MUTUO COMERCIAL DINERO Y CELEBRAR LOS CONTRATOS COMERCIALES DE CAMBIO EN TODAS SUS MANIFESTACIONES, FUNDAR EMPRESAS QUE TENGAN LA MISMA FINALIDAD SOCIAL O ASOCIARSE CON ELLAS

C E R T I F I C A

249831

FECHA 15 DE NOVIEMBRE DE 2001 HORA 15 15 05 49 0020534419

CCC 6787179

PAGINA 03

C E R T I F I C A

ORGANOS DE DIRECCION Y ADMINISTRACION 1) ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS, 2) JUNTA DIRECTIVA, 3) GERENCIA GENERAL TAMBIEN TENDRA UN REVISOR FISCAL

ADMINISTRACION LA ADMINISTRACION INMEDIATA DE LA SOCIEDAD, SU REPRESENTACION LEGAL Y LA GESTION DE LOS NEGOCIOS SOCIALES ESTARAN A CARGO DE UN GERENTE, DESIGNADO POR LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS

PARAGRAFO PRIMERO SUPLENTES EL GERENTE TENDRA TRES SUPLENTES, PRIMERO, SEGUNDO Y TERCERO QUE LO REEMPLAZARAN EN LOS CASOS DE FALTA TEMPORAL Y EN LAS ABSOLUTAS, MIENTRAS SE PROVEE EL CARGO

PARAGRAFO SEGUNDO FALTA ABSOLUTA ENTIENDESE POR FALTA ABSOLUTA DEL GERENTE, SU MUERTE, SU RENUNCIA ACEPTADA, SU SEPARACION DEL PUESTO SIN LICENCIA Y POR MAS DE TREINTA (30) DIAS

PARAGRAFO EL TERCER SUPLENTE DEL GERENTE GENERAL Y REPRESENTANTE LEGAL ESTARA LIMITADO EN SUS FUNCIONES A COMPROMETER LOS NEGOCIOS SOCIALES EN CUANTIA NO SUPERIOR A SETECIENTOS MILLONES DE PESOS MCTE COLOMBIANA (\$700 000 000 00), CELEBRAR CONTRATOS COMERCIALES DE COMPRAVENTA EN GENERAL YA SEA CON LA NACION (MINISTERIOS Y DEPARTAMENTOS ADMINISTRATIVOS), ENTIDADES DESCENTRALIZADAS ESTABLECIMIENTOS PUBLICOS, EMPRESAS INDUSTRIALES Y COMERCIALES DEL ESTADO SOCIEDADES DE ECONOMIA MIXTA) EMPRESAS SOCIALES CIVILES Y COMERCIALES, CUALQUIERA QUE SEA SU NATURALEZA Y EN CUANTIA NO SUPERIOR A SETECIENTOS MILLONES DE PESOS MCTE COLOMBIANA (\$700 000 000 00), CON FACULTADES PARA EXIGIR O SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS Y GARANTIAS NECESARIOS

FUNCIONES DEL GERENTE A) B) EJECUTAR Y HACER CUMPLIR LOS ACUERDOS Y DECISIONES DE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS Y DE LA JUNTA DIRECTIVA Y HACER USO DE LA RAZON SOCIAL C) REPRESENTAR LEGALMENTE A LA SOCIEDAD CONFORME A LA LEY ANTE TODAS LAS AUTORIDADES CIVILES, JUDICIALES, MILITARES, SANITARIAS, DE POLICIA, ADUANALES, POSTALES, ETC G) LLEVAR A CABO LA GESTION COMERCIAL Y FINANCIERA H) TENDRA LA PLENA RESPONSABILIDAD DE LA ACCION ADMINISTRATIVA, LA COORDINACION Y LA SUPERVISION GENERAL DE LA SOCIEDAD, LAS CUALES CUMPLIRA CON ARREGLO A LAS NORMAS DE LOS ESTATUTOS EN EL EJERCICIO DE SUS FUNCIONES, EL GERENTE PUEDE 1. COMPARECER EN LOS JUICIOS, TRANSIGIR Y COMPROMETER LOS NEGOCIOS SOCIALES DE CUALQUIERA NATURALEZA QUE FUEREN, INTERPONER TODO GENERO DE RECURSOS Y CONSTITUIR APODERADOS QUE LO REPRESENTEN JUDICIAL O EXTRAJUDICIALMENTE 2. ENAJENAR A CUALQUIER TITULO Y COMPRAR BIENES MUEBLES, CELEBRAR CONTRATOS COMERCIALES DE

COMPRA Y VENTA EN GENERAL YA SEA CON LA NACION (MINISTERIOS Y DEPARTAMENTOS ADMINISTRATIVOS), ENTIDADES DESCENTRALIZADAS (ESTABLECIMIENTOS PUBLICOS), EMPRESAS INDUSTRIALES Y COMERCIALES DEL ESTADO, SOCIEDADES DE ECONOMIA MIXTA), EMPRESAS O SOCIEDADES CIVILES Y COMERCIALES CUALQUIERA QUE SEA SU NATURALEZA Y SU CUANTIA, CON AMPLIAS FACULTADES QUE EXIGIR O SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS, Y GARANTIAS NECESARIAS CONTRATAR PRESTAMOS CUALQUIERA QUE SEA SU CUANTIA, CELEBRAR EL CONTRATO COMERCIAL DE MUTUO EN TODAS SUS MANIFESTACIONES Y SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS Y COMPROMISOS RESPECTIVOS HACER DEPOSITOS EN BANCOS Y AGENCIAS BANCARIAS, FIRMAR CHEQUES, LETRAS, PAGARES, GIROS, LIBRANZAS Y CUALQUIER OTRO DOCUMENTO, ASI COMO NEGOCIAR ESTOS INSTRUMENTOS, TENERLOS, COBRARLOS, PAGARLOS, DESCARGARLOS, ETC

C E R T I F I C A

NOMBRAMIENTOS

DOCUMENTO ESCRITURA	NRO 1553	
FECHA 1986/07/08		
ORIGEN NOTARIA SEPTIMA DE CALI		
FECHA INSCRIPCION 1986/07/08	NRO 85997	LIBRO 09
DOCUMENTO ACTA	NRO 81	
FECHA 1993/09/15		
ORIGEN ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS		
FECHA INSCRIPCION 1993/09/21	NRO 70162	LIBRO 09
DOCUMENTO ACTA	NRO 86	
FECHA 1995/12/27		
ORIGEN ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS		
FECHA INSCRIPCION 1996/02/26	NRO 01691	LIBRO 09
DOCUMENTO ACTA	NRO 91	
FECHA 1999/01/04		
ORIGEN ASAMBLEA EXTRAORDINARIA DE ACCIONISTAS		
FECHA INSCRIPCION 1999/01/07	NRO 00099	LIBRO 09

FUERON NOMBRADOS

ESTHER VENTURA DE RENDON
C C 38,979,831
PRESIDENTE

JUAN MARIA RENDON GUTIERREZ
C C 17,125,100
GERENTE GENERAL Y REPRESENTANTE LEGAL

MAURICE M VENTURA-PAULY

- 249831

PAGINA 05

FECHA 15 DE NOVIEMBRE DE 2001 HORA 15 15 05 49 0020534419

838

C E 119
VICEPRESIDENTE

ESTHER VENTURA DE RENDON
C C 38,979,831
PRIMER SUPLENTE DEL GERENTE

ROBERTO M VENTURA CRISPINO
C C 9,086,003
SEGUNDO SUPLENTE DEL GERENTE

LEONARDO GASTON DE BERNAL MORALES
C C 19,396,975
TERCER SUPLENTE DEL GERENTE

C E R T I F I C A

DOCUMENTO ACTA NRO 80
FECHA 1993/03/30
ORIGEN ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS
FECHA INSCRIPCION 1993/09/14 NRO 69919 LIBRO 09
FUERON NOMBRADOS

JUNTA DIRECTIVA

PRINCIPALES

SUPLENTES

ARTURO VELEZ GIL
C C 2,429,792

DAVID VENTURA CRISPINO
C C 14,439,023

ALVARO VISBAL NAVARRO
C C 7,425,050

ALVARO VELEZ VICTORIA
C C 14,940,176

ROBERTO S VENTURA PAULY
C C 16,697,614

MAURICE M VENTURA PAULY
C E 119

C E R T I F I C A

DOCUMENTO ACTA NRO 86
FECHA 1995/12/27
ORIGEN ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS
FECHA INSCRIPCION 1996/02/26 NRO 01691 LIBRO 09
FUERON NOMBRADOS

ALFREDO LOPEZ Y CIA
REVISOR FISCAL

C E R T I F I C A

DOCUMENTO DCTO PRIVADO NRO S/N
FECHA 1996/02/28
FECHA INSCRIPCION 1996/03/06 NRO 01965 LIBRO 09

LA FIRMA ALFREDO LOPEZ Y CIA
NOMBRO A

VIVIANA ESPINOSA ORTEGA
C C 31,939,154
REVISOR FISCAL PRINCIPAL

ALFREDO LOPEZ CAMPO
C C 8,241,912
REVISOR FISCAL SUPLENTE

C E R T I F I C A

CAPITAL	NRO	DE ACCIONES	VALOR NOMINAL
AUTORIZADO			
\$1,500,000,000 00		150,000,000	\$10 00
SUSCRITO			
\$903,756,830 00		90,375,683	\$10 00
PAGADO			
\$903,756,830 00		90,375,683	\$10 00

C E R T I F I C A

QUE A SU NOMBRE FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO
EL NRO 005234-02 UN ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO DENOMINADO
LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL
UBICADO EN LA
CR 1 No 46 84
DE CALI
Y RENOVO POR EL AÑO 2001

C E R T I F I C A

GB
839

QUE A SU NOMBRE FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO
EL NRO 369809 02 UN ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO DENOMINADO
LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S A
UBICADO EN LA
-CR LA No 46 80
DE CALI
Y RENOVO POR EL AÑO 2001

QUE A SU NOMBRE FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO
EL NRO 369810 02 UN ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO DENOMINADO
LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S A
UBICADO-EN LA
-CR 1 No 46 32
DE CALI
Y RENOVO POR EL AÑO 2001

RENOVACION MATRICULA QUE LA SOCIEDAD EFECTUO LA RENOVACION DE
SU MATRICULA MERCANTIL EL 31 DE MARZO - DEL AÑO 2001

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

LOS ACTOS DE REGISTRO 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~~ - - - - -

~~*****~~ ***** ~~*****~~ ***** ~~*****~~ ***** * *** CONTINUA **** *

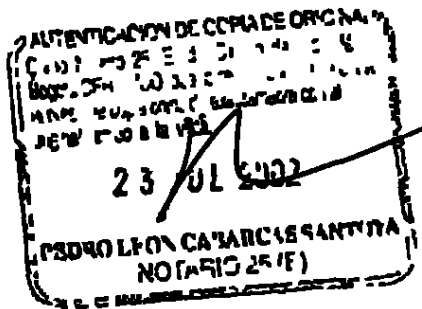
249831

- PAGINA 08

FECHA : 15 DE NOVIEMBRE DE 2001 HORA : 15 15 05 49 0020534419

DADO EN : CALI A LOS 15 DIAS DEL MES DE NOVIEMBRE
DEL AÑO 2,001 HORA : 15 15 05 49

EL SECRETARIO



423
849
840



US005403852A

United States Patent [19]
Barreau et al.

[11] Patent Number 5 403,852
[45] Date of Patent Apr 4 1995

- [54] OXAZOLE DERIVATIVES, THEIR
PREPARATION AND PHARMACEUTICAL
COMPOSITIONS CONTAINING THEM
- [73] Inventor: Michel Barreau, Monigern Michel
Kjerveke, Paris, France; Laverne,
Mand en les Rues;
Angela Techer A on, nll f l m u c
- [73] Assignee: Laboratoire Rog B D
N rilly-Sala France

3 933 840 1/1976 Dahn et L. --- 548/229
4 051 230 9/1977 Dahn et L. --- 548/22
5,362,540 11/1993 Menwell 514/374

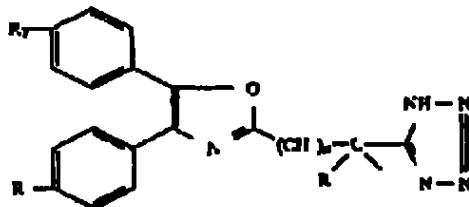
FOREIGN PATENT DOCUMENTS

1381800 1/1975 United Kingdom

Primary Examiner—Donld G. Daus
Attorney Agent or Firm—J as A Nicholson Marti
P S vitzky Ray and S Parker III

- [21] Appl. No. 960 428
[22] PCT Filed Jan 13 1991
[86] PCT No. PCT/FR91/00473
§ 371 Date Dec. 11 1992
§ 102 (b) (1) Dec. 11 1992
[87] PCT Pub. No. WO91/19714
PCT Pub. Date Dec. 26, 1991

[57] ABSTRACT
Oxazole derivatives of the form Ia



- [30] Foreign Application Priority Data
Jan 14 1990 [FR] France --- 90 07718R
- [51] Int. Cl. --- A61K 31/42
[52] U.S. Cl. --- 514/374 548/235
548/236
[58] Field of Search 514/374 548/235 236

where R and R each hydrogen or alkyl group
1, 2 or 3 carbon atom R1 and R2 are the same or
different and represent hydrogen, halogen or straight
branched-chain (C1-4) alkoxy radical and in 3-6,
then salts thereof and their preparation
method are method as described. These have
a useful anti-inflammatory activity.

- [56] References Cited
U.S. PATENT DOCUMENTS
3,546,342 12/1970 Brown --- 548/236
3,574,228 4/1971 Brown --- 548/236
3,586,679 6/1971 Tashiro et al.

8 Claims, 8 Drawings

451
 845
 841

3,403,852

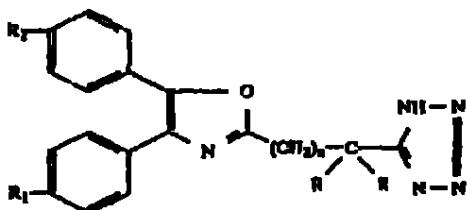
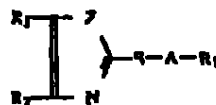
1

2

OXAZOLE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM

In Patent Application DE 2,129,012 azole derivatives of general formula

The present invention relates to new oxazole derivatives of general formula



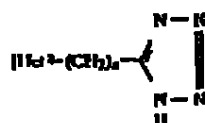
In which

R and R are identical or different and represent a hydrogen atom or an alkyl radical containing 1 or 2 carbon atoms,

R₁ and R₂ are identical or different and represent hydrogen or halogen atoms or alkoxy radicals in which the alkyl portion contains 1 to 4 carbon atoms in a straight or branched chain, and n equals 3 to 6

as well to their salts, to their isomers where they exist and to pharmaceutical compositions containing them.

In British Patent (GB 1,381,860) tetrazole derivatives of structure



have been described in which structure [Ic] is a 5-member heterocycle of general formula



it being possible for X to be O or S and R¹ and R² being substituted or unsubstituted aryl groups, and n equals 1, 1 or 2

These derivatives manifest anti-inflammatory activity

In Patent Application FR 1,384,222, oxazole derivatives of general formula



have been described in which formula R₁ and R₂ are identical or different and represent phenyl radicals optionally substituted with halogen alkyl, alkoxy nitro 65 or amino X is an oxygen or sulphur atom and R₃ is an aliphatic acid radical containing 2 to 6 carbon atoms

These products display anti-inflammatory activity

(i) have been described, in which formula R₁ is a carboxyl group R₂ and R₃ are optionally substituted aryl groups, A is C_nH_{2n} and Z is a sulphur or oxygen atom

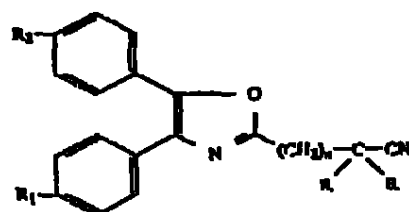
These products are useful as anti-inflammatories.

It has now been found that the oxazole derivatives according to the invention, which possess long chains separating the heterocycles, manifest an antagonist action on the effects of leukotriene B₄ which was not possessed or was barely possessed by the products of the prior art

Leukotriene B₄ is a potent mediator of inflammation which is formed following the bioconversion of arachidonic acid by means of 5-lipoxygenase. It contributes, in particular, to phenomena such as chemotaxis, cell activation and exocytosis of enzymes, and also participates in immunological and tissue disturbances. The products according to the invention are hence especially advantageous in the treatment of diseases in which this mediator plays a part, in particular in the treatment of inflammatory diseases, for which the products of the prior art were ineffective.

In the general formula (I), when the radicals R₁ and/or R₂ represent halogen atoms, they may be chosen from fluorine, chlorine or bromine atoms. Preferably, they represent a chlorine atom. The symbol n is between 3 and 6, but the chosen value of n will preferably be 4 or 5

According to the invention the new oxazole derivatives may be prepared by the action of an alkali metal azide or tri-n butyltin azide on a nitile of general formula



(II)

In which R, R₁, R₂ and n are defined as above

When an alkali metal azide is reacted the action of sodium azide is advantageously employed. The reaction is performed in the presence of ammonium chloride or the hydrochloride of a nitrogenous organic base (for example triethylamine, di-n-butylamine), in an organic solvent such as an azide (for example dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, N-methylpyrrolidone), at a temperature of between 80° and 150° C., and preferably between 80° and 110° C. When the action of tri-n butyltin azide is employed the reaction is performed in 1,2-dimethoxyethane at the temperature defined hereinbefore.

The nitile of general formula (II) for which R or R is a hydrogen atom may be prepared by hydrolysis of the cyano ester of general formula

45
846
842

21

22

Inflammations linked to the introduction of implants by improving their compatibility with the surrounding tissue. They may also play a part in immunoregulation (autoimmune diseases) ischaemia and reperfusion (cardiac in particular)

These products also exert a beneficial effect in the treatment of hyperthermia and pain.

The doses depend on the effect sought and the treatment period. For an adult, they are generally between 500 mg and 1 g per day administered orally. Generally speaking, the physician will determine the dose he considers most suitable in accordance with the age and weight and all other factors specific to the subject to be treated.

The example which follows illustrates a composition according to the invention.

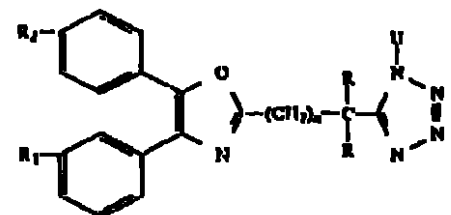
EXAMPLE

Tablets of active product having the following composition are prepared according to the usual technique:

5-(6-[4,1-Bis(4-methoxyphenyl)-2-oxazolyl]-heptyl) tetrazole	100 mg
Starch	330 mg
Silica	120 mg
Magnesium stearate	12 mg

We claim

1. A Compound of the formula



where:

- R and R are identical or different and are hydrogen or alkyl having 1 or 2 carbon atoms
- R₁ and R₂ are identical or different and are hydrogen, halogen or alkyloxy having 1 to 4 carbon atoms in a straight or branched chain, n equals 3 to 6; and its isomers and racemic mixtures, or a pharmaceutically acceptable salt thereof
- 2. A compound according to claim 1 where: R and R are hydrogen or methyl
- R₁ and R₂ are hydrogen, halogen or methoxy and n equals 4 or 5
- 3. A compound according to claim 1 which is 5-[6-bis(4-methoxyphenyl)-2-oxazolyl]heptyl tetrazole.
- 4. A compound according to claim 1 which is 5-[7-[4-bis(4-methoxyphenyl)-2-oxazolyl]-2-heptyl] 1H tetrazole
- 5. A compound according to claim 1 which is 5-[7-[4,5-bis(4-methoxyphenyl)-2-oxazolyl]-2-methyl-2-heptyl] 1H tetrazole
- 6. A compound according to claim 1 which is 5-[5-bis(4-methoxyphenyl)-2-oxazolyl]heptyl tetrazole.
- 7. A compound according to claim 1 which is 5-[6-[4-(4-chlorophenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-2-oxazolyl]heptyl] tetrazole.
- 8. A pharmaceutical composition for the treatment of diseases of inflammatory origin wherein the active ingredient is an effective amount of at least one compound of claim 1 in admixture with a pharmaceutical carrier

• • • • •

46
84A
843

US005218124A

United States Patent (19)
Falli et al

(11) Patent Number 5,218,124
(43) Date of Patent Jun 8, 1993

(54) SUBSTITUTED BENZOYL BENZENE,
BIPHENYL AND 1-OXAZOLE ALKANOIC
ACID DERIVATIVES AS INHIBITORS OF
PLA2 AND LIPOXYGENASE

(73) Inventors Amedeo A. Falli Princeton
Junction N.J., Anthony F. Kreft III,
Langhorne, Pa., John H. Musser
Alameda Calif., Annette L. Banker
Plainsboro N.J., James A. Nelson,
Washington Crossing, Pa., Uresh S.
Shah, Plainsboro, N.J., Dennis M.
Kubrak, Philadelphia Pa.

(73) Assignee American Home Products
Corporation, New York, N.Y.

(21) Appl. No. 891,577

(22) Filed Jun 1 1992

Related U.S. Application Data

(63) Continuation-in part of Ser. No. 681,733 Feb. 27 1991
abandoned, which is a continuation in part of Ser. No.
427,677 Oct. 27 1989 abandoned.

(51) Int. Cl. C07D 277/64
(52) U.S. Cl. 548/190; 514/365;
514/367 514/374 514/375 544/283 544/284
544/333 544/335 544/336 544/353 544/405
546/270 546/271 546/275 546/276 546/280;
548/204 548/217 548/236; 548/310.1
548/341.1 548/350, 548/351, 548/342.4
549/59, 549/60, 549/452 549/454 562/460

(58) Field of Search 548/180 204 217 236

(56) References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

3,641,127 2/1972 Fargy et al
3,969,402 7/1976 Adams et al
4,659,724 4/1987 Lewis et al 548/236
4,754,043 6/1988 Kreft et al 548/179
4,826,990 5/1989 Musser et al 548/203
4,893,933 1/1990 Musser et al 548/204
5,071,982 10/1991 Falli et al 546/174
5,084,575 1/1992 Kreft et al 548/204
5,145,880 9/1992 Takaragi et al 548/204

Primary Examiner—Donald C. Davis

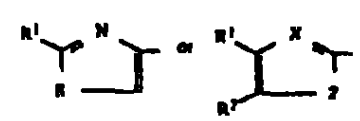
Attorney, Agent or Firm—George Tarnowski

(37) ABSTRACT

There are disclosed compounds of the formula



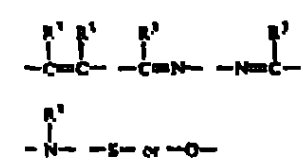
wherein
A is a group having the formula



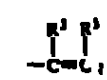
wherein
X is —N— or



Z is



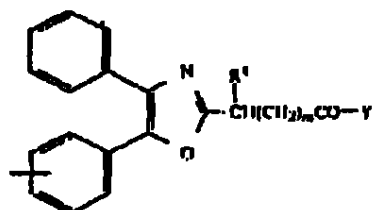
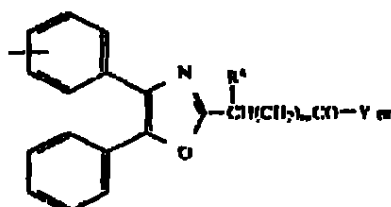
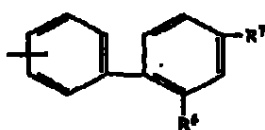
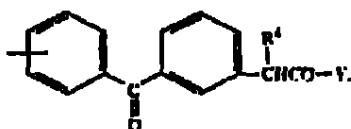
R¹ is hydrogen, lower alkyl or phenyl
R² is hydrogen or lower alkyl or
R¹ and R² taken together form a benzene ring, with
the proviso that when X is —N—, Z is other than



R³ is hydrogen or lower alkyl,
n is 1-2
B is

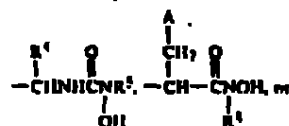
(Abstract continued on next page.)

47
 844



wherein

Y is OR^1 or $N(OH)R^2$;
 R^1 and R^2 are each, independently, hydrogen or lower alkyl;
 R^6 is hydrogen, halo or nitro;
 R^7 is



R^3 is lower alkyl;
 m is 0-3;

and the pharmacologically acceptable salts thereof, and their use in the treatment of inflammatory conditions, such as rheumatoid arthritis, ulcerative colitis, psoriasis and other immediate hypersensitivity reactions; in the treatment of leukotriene-mediated naso-bronchial obstructive air-passageway conditions, such as allergic rhinitis, allergic bronchial asthma and the like; and as gastric cytoprotective agents.

29 Claims, No Drawings

**SUBSTITUTED BENZOYL-BENZENE,
BIPHENYL-AND 2-OXAZOLE-ALKANOIC ACID
DERIVATIVES AS INHIBITORS OF PLA2 AND
LIPYOXYGENASE**

This is a continuation-in-part of U.S. Ser. No. 07/661,733, filed Feb. 27, 1991 now abandoned, which is a continuation-in-part of U.S. Ser. No. 07/427,677, filed Oct. 27, 1989, now abandoned.

This invention relates to novel substituted benzoyl-benzene-, biphenyl- and 2-oxazole-alkanoic acid derivatives possessing lipoxigenase inhibitory, phospholipase A₂ inhibitory and leukotriene antagonist activity, which are useful as anti-inflammatory, antiallergic and cyclo-protective agents.

It is now well-established that arachidonic acid (AA) is metabolized in mammals by two distinct pathways. The metabolism of arachidonic acid by cyclooxygenase enzymes results in the production of prostaglandins and thromboxanes. The physiological activity of the prostaglandins has already been amply elucidated in recent years. It is now known that prostaglandins arise from the endoperoxides PGG₂ and PGG_{2H} by the cyclooxygenase pathway of arachidonic acid metabolism. These endoperoxides are also the precursors of the thromboxanes (Tx) A₂ and B₂. Tx A₂ is a vasoconstrictor which stimulates platelet aggregation. In the normal situation, the vasoconstrictive and platelet aggregating properties of the thromboxanes are balanced by another product arising from the endoperoxides in the cyclooxygenase pathway, prostacyclin (PGI₂), which is a vasodilator with platelet aggregation inhibitory activity. In the event prostacyclin synthesis is impaired and/or platelet activation is enhanced, then thrombosis and vasoconstriction is favored. The role of prostanooids in haemostasis and thrombosis are reviewed by R. J. Gryglewski, *CRC Crit. Rev. Biochem.*, 7, 291 (1980) and J. H. Smith, *Am. J. Pathol.*, 99, 743 (1980). Cyclooxygenase metabolites are known to participate directly in the inflammatory response [see Higgs et al., *Annals of Clinical Research*, 16, 287-299 (1984)]. This is through their vaso-depressor activities, participation in pain and fever augmentation of peptide mediator vascular permeability and edema forming properties. Finally, various aspects of cell mediated immunity are influenced by cyclooxygenase products.

The other pathway of AA metabolism involves lipoxigenase enzymes and results in the production of a number of oxidative products called leukotrienes. The latter are designated by the LT nomenclature system, and the most significant products of the lipoxigenase metabolic pathway are the leukotrienes B₄, C₄ and D₄. The substance denominated slow-reacting substance of anaphylaxis (SRS-A) has been shown to consist of a mixture of leukotrienes, with LTC₄ and LTD₄ as the primary products and having varying amounts of other leukotriene metabolites [see Bach et al., *J. Immunol.*, 213, 115-118 (1980); *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 93, 1121-1126 (1980)].

The significance of these leukotrienes is that a great deal of evidence has been accumulated showing that leukotrienes participate in inflammatory reactions, exhibit chemotactic activities, stimulate lysosomal enzyme release and act as important factors in the immediate hypersensitivity reaction. It has been shown that LTC₄ and LTD₄ are potent bronchoconstrictors of the human bronchi [see Dahlen et al., *Nature*, 288, 484-486 (1980)

and Piper, *Int. Arch. Appl. Immunol.*, 76, suppl. 1, 43 (1985)] which stimulate the release of mucus from airways in vitro [Marom et al., *Am. Rev. Resp. Dis.*, 126, 449 (1982)], are potent vasodilators in skin [see Higgs et al., *Prostaglandins*, 23, 797 (1982)], and produce a wheal and flare response [Camp et al., *Br. J. Pharmacol.*, 80, 497 (1983)]. The nonpeptide leukotriene, LTD₄, is a powerful chemotactic factor for leukocytes [see A. W. Ford-Hutchinson, *J. Roy. Soc. Med.*, 74, 831-833 (1981)], which stimulates cell accumulation and affects vascular smooth muscle [see Bray, *Br. Med. Bull.*, 39, 249 (1983)]. The activity of leukotrienes as mediators of inflammation and hypersensitivity is extensively reviewed in Bailey and Casey, *Ann. Reports Med. Chem.*, 19, 87 (1986).

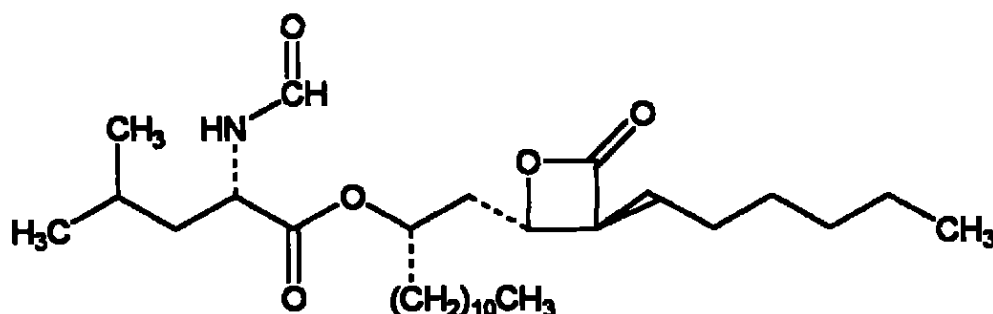
Phospholipase A₂ (PLA₂) is the critical rate limiting enzyme in the arachidonic acid (AA) cascade since it is responsible for the hydrolysis of esterified AA from the C-2 position of membrane phospholipids. This reaction generates two products (1) free AA which is then available for subsequent metabolism by either the cyclooxygenase or lipoxigenase enzymes and (2) lysophospholipid. When alkylarachidonyl-glycerophosphatidylcholine is acted upon by the PLA₂ the generation of platelet activating factor (PAF) is initiated; PAF is pro-inflammatory in its own right [see Wedmore et al., *Br. J. Pharmacol.*, 74, 916-917 (1981)]. In this regard it may be noted that the anti-inflammatory steroids are thought to inhibit eicosanoid synthesis by inducing the synthesis of a PLA₂ inhibitory protein denominated macrocortin or lipomodulin [see Flower et al., *Nature, London*, 278, 456 (1979) and Hirata et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 77, 2533 (1980)].

As the initial step leading to subsequent conversion of AA to the various eicosanoids by the cyclooxygenase and lipoxigenase pathways, the PLA₂-mediated release of AA from membrane phospholipids is a critical event in attempting to deal with the various physiological manifestations which are based on the activity of the eicosanoids and/or PAF. Thus, while PLA₂ has been shown to be required for platelet aggregation [Pickett et al., *Biochem. J.*, 160, 405 (1976)], cardiac contraction and excitation [Uehler et al., *Pharm. Res. Commun.*, 9, 117 (1977)], as well as prostaglandin synthesis [Vogt, *Adv. Prostagl. Thromb. Rel.*, 3, 89 (1978)], the inhibition of PLA₂ is indicated in the therapeutic treatment of both PAF induced or cyclooxygenase and/or lipoxigenase pathway product-mediated physiological conditions.

There is also evidence that products of the cyclooxygenase/lipoxigenase pathways play key roles in both the pathogenesis of gastric mucosal damage due to extracellular (gastric and intestinal contents, microorganisms, and the like) or intracellular (ischemia, viruses, etc.) agents, as well as in cytoprotection against such damage. Thus, on the one hand prostaglandins exert a cytoprotective effect on the gastric mucosa [see Robert, *Gastroenterology*, 77, 761-767 (1979)] and this action of the prostaglandins, especially of the E series, is considered to be of importance in the treatment of gastrointestinal ulceration [see Isakbacher, *Drugs*, 33 (suppl.), 38-46 (1987)]. On the other hand, ex vivo experiments have shown that gastric mucosal tissue from ethanol-pretreated rats is capable of LTC₄ generation and that this LTC₄ production is quantitatively related to the severity of the ethanol damage [see Lange et al., *Newman-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. Suppl.*, 330, R27, (1985)]. It has also been demonstrated that LTC₄ can

49
846**Monograph number:** 6997.**Title:** Orlistat.**CAS Registry number:** [96829-58-2]**CAS name(s):** [2*S*-[2*α*(*R**),3*β*]]-*N*-Formyl-L-leucine 1-[(3-hexyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl] dodecyl ester;**Additional name(s):** *N*-formyl-L-leucine ester with (3*S*,4*S*)-3-hexyl-4-[(2*S*)-2-hydroxytridecyl]-2-oxetanone; (-)-tetrahydrolipstatin; orlipastat;**Drug code(s):** Ro-18-0647;**Trade name(s):** Xenical (Hoffmann-La Roche) .**Molecular formula:** C₂₈H₅₃NO₅;**Molecular weight:** 495.74.**Percent Composition:** C 70.26%, H 10.78%, N 2.83%, O 16.14%.

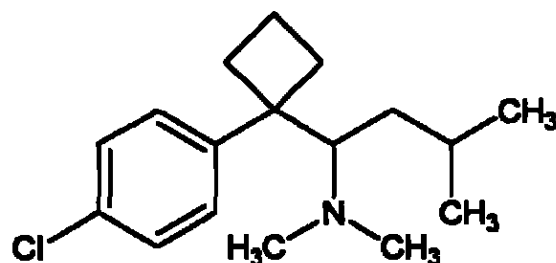
Literature references: Pancreatic lipase inhibitor. Isolated from fermentation broth of *Streptomyces toxytricini*: P. Hadvary *et al.*, Eur. pat. Appl. 129,748; *idem*, U.S. pat. 4,598,089 (1985, 1986 both to Hoffmann-La Roche). Structural elucidation: E. Hochuli *et al.*, *J. Antibiot.* 40, 1086 (1987). Synthesis and absolute configuration: P. Barbier, F. Schneider, *Helv. Chim. Acta* 70, 196 (1987). Total synthesis: S. Hanessian *et al.*, *J. Org. Chem.* 58, 7768 (1993). Mechanism of action: B. Borgström, *Biochim. Biophys. Acta* 962, 308 (1988). Clinical pharmacology: J. B. Hauptman *et al.*, *Am. J. Clin. Nutr.* 55, 309S (1992). Clinical trial: M. H. Davidson *et al.*, *J. Am. Med. Assoc.* 281, 235 (1999). Review of pharmacology and clinical efficacy in treatment of obesity: W. McNeely, P. Benfield, *Drugs* 56, 241-249 (1998).

**Properties:** Crystals, mp 43° . $[\alpha]_D^{20}$ -32.0° (c = 1 in chloroform) .**Melting Point:** mp 43°**Rotation:** -32.0°**THERAP CAT:** Treatment of obesity.

50

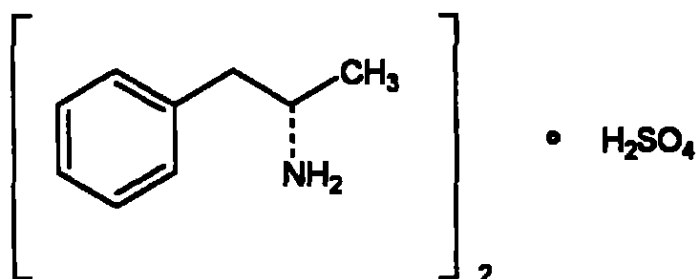
857
847**Monograph number:** 8629.**Title:** Sibutramine.**CAS Registry number:** [106650-56-0]**CAS name(s):** 1-(4-Chlorophenyl)-N,N-dimethyl- α -(2-methylpropyl)cyclobutanemethanamine;**Additional name(s):** N-1-[1-(4-chlorophenyl)cyclobutyl]-3-methylbutyl-N,N-dimethylamine.**Molecular formula:** C₁₇H₂₅ClN;**Molecular weight:** 279.85.**Percent Composition:** C 72.96%, H 9.36%, Cl 12.67%, N 5.01%.

Literature references: Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor (SNRI); decreases caloric intake and increases energy expenditure. Prepn: J. E. Jeffery *et al.*, Ger. pat. 3,212,682; *idem*, U.S. pat. 4,929,629 (1982, 1990 both to Boots). Clinical trial in obesity: C. Hanotin *et al.*, *Int. J. Obesity* 22, 32 (1998). Review of pharmacology and mechanism of action: D. J. Heal *et al.*, *ibid.*, Suppl. 1, S18-S28.

**Derivative:** Hydrochloride monohydrate,**Molecular Formula:** C₁₇H₂₅ClN.HCl.H₂O,**CAS Registry:** [125494-59-9]**Drug code(s):** BTS-54524,**Trade name(s):** *Reductil (Knoll)*, *Meridia (Knoll)*.

Properties: Crystals from water, mp 193-195.5°. Partition coefficient (octanol/water): 30.9 (pH 5.0). Soly in water: 2.9 mg/ml at pH 5.2.

Melting Point: mp 193-195.5°**THERAP CAT:** Antiobesity agent.

ST
87
848**Monograph number:** 2996.**Title:** Dextroamphetamine Sulfate.**CAS Registry number:** [51-63-8]**CAS name(s):** (S)- α -Methylbenzeneethanamine sulfate; d- α -methylphenethylamine sulfate;**Additional name(s):** d-amphetamine sulfate; d-1-phenyl-2-aminopropane sulfate; d- β -phenylisopropylamine sulfate;**Carboxyphen;** Bontril**Trade name(s):** Dexampex (Lemmon) ; Dexedrine Sulfate (SK & F) ; Afatin; Dexamphetamine; d-Amfetasul (Pitman-Moore) ; Domafate; Obesedrin; Dexten; Maxiton; Sympamin; Simpamina-D (Recordati) ; Albemap; Dadex; Ardex; Dexalone; Amsustain; Betafedrina; d-Betaphedrine; Diocurb.**Molecular formula:** C₁₀H₁₂N₂O₄S;**Molecular weight:** 368.50.**Percent Composition:** C 58.67%, H 7.66%, N 7.60%, O 17.37%, S 8.70%.**Line Formula:** [C₆H₅CH₂CH(NH₂)CH₃]₂·H₂SO₄.**Literature references:** See Amphetamine for structural formula. Prepn by resolution of amphetamine with d-tartaric acid followed by treatment with 10% H₂SO₄: Temmler, Brit. pat. 508,757 (1939); Nabenhauer, U.S. pat. 2,276,508 (1942 to SK&F); Magidson, Garkusha, *J. Gen. Chem. (USSR)* 11, 339 (1941); from D-phenylalanine: D. B. Repke *et al.*, *J. Pharm. Sci.* 67, 1167 (1978). Toxicity data: E. J. Warawa *et al.*, *J. Med. Chem.* 18, 71 (1975).**Properties:** Plates, rods [different from amphetamine sulfate crystals, *see* Keenan, *J. Am. Pharm. Assoc.* 37, 519 (1948)]. Slightly bitter taste followed by a sensation of numbness. $[\alpha]_D^{20}$ +21.8° (c = 2) . mp >300° . One part dissolves in ~10 parts of water, in 500 parts of 95% alcohol. pH 5% aq soln: 5.0 to 6.0. LD₅₀ orally in mice: 10 mg/kg (Warawa) .**Melting Point:** mp >300°**Rotation:** +21.8°**Note:** Compounds formed from dextroamphetamine and carboxymethylcellulose are marketed as Carboxyphen (mol wt 568,000) and Bontril (Carrick) (~40 mg = 15 mg of dextroamphetamine

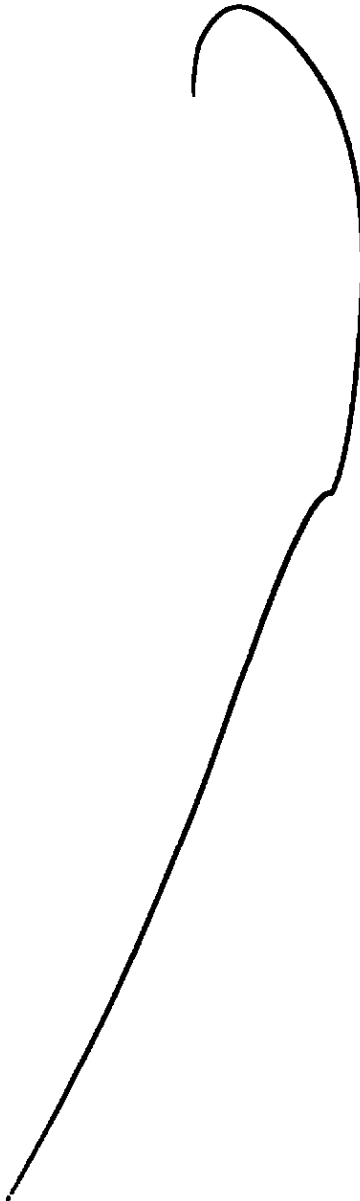
52
P3
849

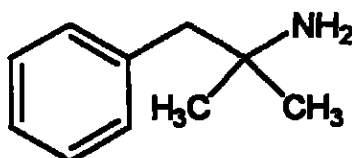
sulfate).

; *Note:* This is a controlled substance (stimulant) listed in the U.S. Code of Federal Regulations, Title 21 Part 1308.12 (1995).

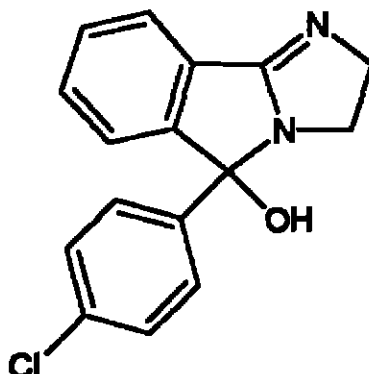
THERAP CAT: CNS stimulant; anorectic.

THERAP CAT (VET): Sympathomimetic, CNS stimulant.



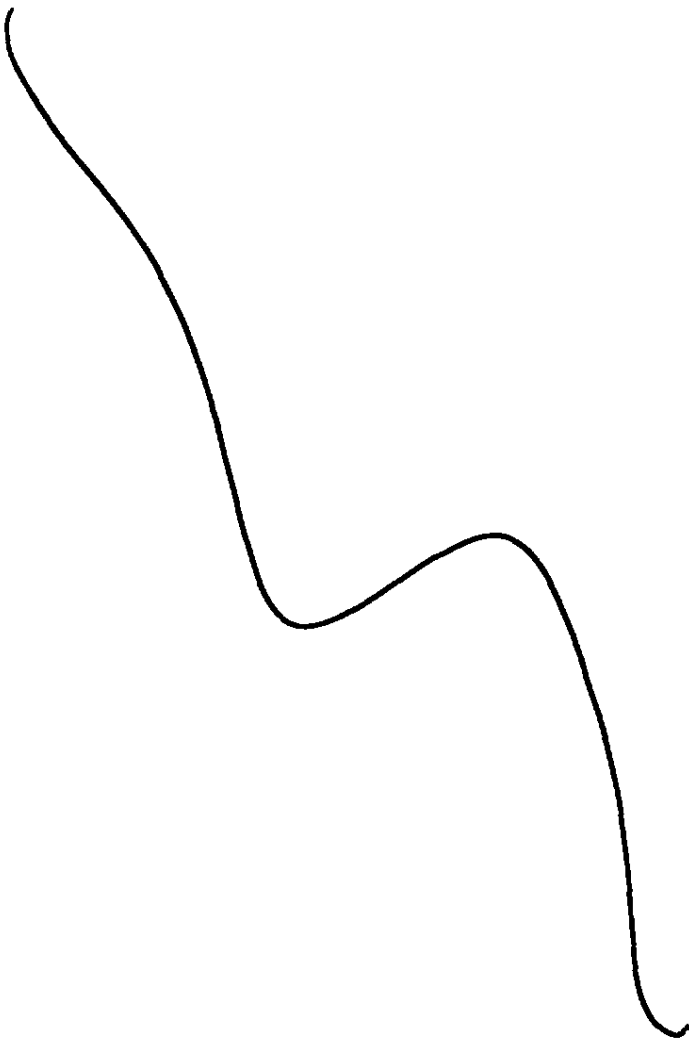
53
FFH
850**Monograph number:** 7415.**Title:** Phentermine.**CAS Registry number:** [122-09-8]**CAS name(s):** α,α -Dimethylbenzeneethanamine; α,α -dimethylphenethylamine;**Additional name(s):** phenyl-*tert*-butylamine; α -benzylisopropylamine.**Molecular formula:** $C_{10}H_{13}N$;**Molecular weight:** 149.24.**Percent Composition:** C 80.48%, H 10.13%, N 9.39%.**Literature references:** Prepn: Shelton, Van Campen, U.S. pat. 2,408,345 (1946 to Wm. S. Merrell); Abell *et al.*, U.S. pat. 2,590,079 (1952 to Wyeth).**Properties:** Oily liquid. bp_{750} 205°; bp_{21} 100°.**Boiling point:** bp_{750} 205°; bp_{21} 100°**Derivative:** Hydrochloride,**Molecular Formula:** $C_{10}H_{13}N.HCl$,**CAS Registry:** [1197-21-3]**Trade name(s):** *Adipex-P* (Gate), *Fastin* (SKB), *Wilpo* (Dorsey).**Properties:** Crystals, mp 198°.**Melting Point:** mp 198°**Derivative:** Ion exchange resin complex,**Trade name(s):** *Duromine* (3M Pharma), *Ionamin* (Lipha), *Linyl* (Roussel Diamant), *Mirapront* (Mack, Illert), *Omnibex* (Bago).**Note:** *Note:* This is a controlled substance (stimulant) listed in the U.S. Code of Federal Regulations, Title 21 Part 1308.14 (1995).**THERAP CAT:** Anorexic.

54
855
851

Monograph number: 5801.**Title:** Mazindol.**CAS Registry number:** [22232-71-9]**CAS name(s):** 5-(4-Chlorophenyl)-2,5-dihydro-3H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ol;**Additional name(s):** 5-(4-chlorophenyl)-2,3-dihydro-5-hydroxy-5H-imidazo[2,1-a]isoindole;**Drug code(s):** SaH-42548;**Trade name(s):** Magrilon (Sintyal) ; Mazildene (Farmochim. Ital.) ; Sanorex (Sandoz) ; Terenac (Sandoz) ; Teronac (Wander) .**Molecular formula:** C₁₆H₁₃ClN₂O;**Molecular weight:** 284.74.**Percent Composition:** C 67.49%, H 4.60%, Cl 12.45%, N 9.84%, O 5.62%.**Literature references:** Prepn: W. J. Houlihan, Ger. pat. 1,814,540, C.A. 71, 81368a (1969); W. J. Houlihan, M. K. Eberle, Ger. pat. 1,930,488; *idem*, U.S. pat. 3,597,445 (1969, 1970, 1970 all to Sandoz); T. S. Sulkowski, U.S. pat. 3,763,178 (1973 to American Home Prod.). Clinical trials as appetite depressant: C. Sirtori *et al.*, *Am. J. Med. Sci.* 261, 341 (1971); A. J. Hadler, *J. Clin. Pharmacol.* 12, 453 (1972). Effect on human prolactin and growth hormone responses: D. A. Thompson *et al.*, *Metabolism* 30, 1015 (1981). Clinical evaluation in Duchenne muscular dystrophy: P. J. Collipp *et al.*, *J. Med. Genet.* 21, 254 (1984).**Properties:** White crystalline solid from ethanol, mp 215-217° (Sulkowski) ; also reported as crystals from acetone-hexane, mp 198-199° (Houlihan, Eberle) . uv max (95% ethanol): 223 , 268.5 , 272 nm (ϵ 19000, 4400, 4400) . Sol in ethanol. Insol in water.**Melting Point:** mp 215-217° (Sulkowski); mp 198-199° (Houlihan, Eberle)**UV Maxima:** 223; 268.5; 272**Note:** *Note:* This is a controlled substance (stimulant) listed in the U.S. Code of Federal Regulations, Title 21 Part 1308.14 (1995).

55

856
852



THERAP CAT: Anorexic; CNS stimulant.

56

853

Monograph number: 7461.

Title: Phenylpropanolamine Hydrochloride.

CAS Registry number: [154-41-6]

CAS name(s): (*R*,S**)-($\pm$)- α -(1-Aminoethyl)benzenemethanol hydrochloride; α -(1-aminoethyl)benzyl alcohol hydrochloride;

Additional name(s): *dl*-norephedrine hydrochloride; 2-amino-1-phenyl-1-propanol hydrochloride; α -hydroxy- β -aminopropylbenzene hydrochloride; 1-phenyl-2-amino-1-propanol hydrochloride; mydrizin;

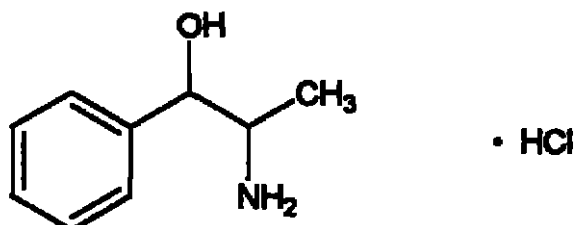
Trade name(s): Kontexin (Pharmacia & Upjohn) ; Momydrin (Draco) ; Obestat (Lemmon) ; Propadrine (Merck & Co.) .

Molecular formula: C₉H₁₁ClNO;

Molecular weight: 187.67.

Percent Composition: C 57.60%, H 7.52%, Cl 18.89%, N 7.46%, O 8.53%.

Literature references: Sympathomimetic amine. Prepn: Vanderbilt, Hass, *Ind. Eng. Chem.* 32, 34 (1940); cf. Nagai, Kanao, *Ann.* 470, 157 (1929); Kamlet, U.S. pat. 2,151,517 (1939); Hoover, Hass, *J. Org. Chem.* 12, 506 (1947). Industrial prepn: Jenkins, Hartung, *Chemistry of Organic Medicinal Products* (New York, 1949). Improved process: Wilbert, Sosia, U.S. pat. 3,028,429 (1962 to Nepera Chem.). Prepn of optically active compds: Rusch *et al.*, Ger. pat. 1,014,553 (1957 to Knoll). Separation of enantiomers: S. Kanao, *J. Pharm. Soc. Japan* 48, 947 (1928); C. Jarowski, W. H. Hartung, *J. Org. Chem.* 8, 564 (1943); C. Pettersson, H. W. Stuurman, *J. Chromatog. Sci.* 22, 441 (1984). Crystal structure: A. Podder *et al.*, *Indian J. Phys.* 53A, 652 (1979). HPLC determ: V. Das Gupta, A. G. Ghanekar, *J. Pharm. Sci.* 66, 895 (1977); N. Muhammad, J. A. Bodnar, *J. Liquid Chromatog.* 3, 113 (1980). Clinical studies of decongestant activity: O. K. Haugeto *et al.*, *J. Otolaryngol.* 10, 359 (1981); M. Bende *et al.*, *Rhinology* 23, 43 (1985); in weight loss: S. Altschuler *et al.*, *Int. J. Obesity* 6, 549 (1982); in stress incontinence: E. Fossberg *et al.*, *Urologia Int.* 38, 293 (1983). Toxicity: E. I. Goldenthal, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 18, 185 (1971); P. Pentel, *J. Am. Med. Assoc.* 252, 1898 (1984). Comprehensive description: I. Kanfer *et al.*, *Anal. Profiles Drug Subs.* 12, 357-383 (1983).



Properties: Crystals, mp 190-194° . Odor resembling that of crude benzoic acid. pKa 9.44±

0.04. Freely sol in water, alcohol. Practically insol in ether, chloroform, benzene. The neutral to litmus. LD₅₀ orally in rats: 1490 mg/kg (Goldenthal) .

Melting Point: mp 190-194°

Derivative: (±)-Form base,

CAS Registry: [14838-15-4]

Properties: mp 101-101.5° .

Melting Point: mp 101-101.5°

Derivative: (+)-Form hydrochloride,

Properties: $[\alpha]_D^{25} +32^\circ$ (water) . mp 171-172° .

Melting Point: mp 171-172°

Rotation: +32°

Derivative: D-threo-Form, *see* Norpseudoephedrine.

THERAP CAT: Decongestant. Anorexic.

THERAP CAT (VET): Bronchodilator. Decongestant (nasal).

58
859
855

Uso de Macrólidos en el Tratamiento y Prevención de la Aterosclerosis

Kabchi B, Sánchez L, Goncalves N, Ocaña Y, Torrealba A, Rodríguez A, Duran Y, Ortega R, Avendaño D, Maldonado A, Romano A, Cabanell G.

Escuela de Medicina José María Vargas, Facultad de Medicina,
Universidad Central de Venezuela
Caracas, Venezuela.

RESUMEN

*A finales de los años ochenta, estudios seroepidemiológicos y anatomopatológicos indicaron la posible relación entre los agentes infecciosos y el proceso aterosclerótico. Dicho tópico tomó mayor interés a partir de la realización y publicación de los primeros ensayos clínicos, en los cuales el uso de antibióticos como la roxitromicina y azitromicina mostró un beneficio cardiovascular en pacientes para quienes la presunta presencia de *Chlamydia pneumoniae* jugó un papel importante en la fisiopatología del proceso aterosclerótico.*

*La presente revisión de evidencias disponibles hasta la fecha, evalúa los ensayos clínicos de macrólidos en el tratamiento y prevención de la aterosclerosis. Asimismo, evidencia el estado actual de los ensayos clínicos que se están realizando, donde mayores muestras y tiempos de seguimiento quizá indicarán, con suficiente poder estadístico, el beneficio clínico del tratamiento y la prevención de aterosclerosis empleando distintos esquemas de terapia con macrólidos, en vista del posible papel de la bacteria *Chlamydia pneumoniae*.*

INTRODUCCIÓN

La etiología infecciosa asociada a la enfermedad arterial coronaria fue planteada por vez primera a finales del siglo XIX, por Sir William Osler; pero permaneció sin profundizarse hasta finales de la década de los ochenta cuando Salkku y col.¹, en un estudio de tipo seroepidemiológico, señalaron una posible relación entre *Chlamydia pneumoniae* y un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular.

Strachan y col.², en estudios seroepidemiológicos, demostraron una fuerte asociación entre los títulos de anticuerpos de IgA contra *Chlamydia pneumoniae* y la

860
59
856

prevalencia de enfermedad isquémica fatal, sin encontrar en dichos estudios la presencia de IgM. En dicho trabajo se evidencia una relación significativa entre los hallazgos sugestivos de infección crónica por *Chlamydia pneumoniae* y dislipidemias en los grupos de cardiopatía isquémica aguda y enfermedad arterial coronaria.

La elevación sostenida de IgG e IgA contra *Chlamydia pneumoniae* en personas con aterosclerosis, sugieren la existencia de un estado de infección crónica que interviene en su desarrollo o evolución. El sitio de colonización se ubicaría en los macrófagos alveolares pulmonares, donde la *Chlamydia pneumoniae* se replicaría hasta alcanzar una distribución extrapulmonar. Este estado de infección crónica pudiera iniciar y perpetuar el daño endotelial vascular, creando un alto nivel de actividad inmunológica e incrementando las concentraciones de los reactantes de fase aguda, factores proinflamatorios y procoagulantes^{3,4}.

Debido a la existencia de dichas evidencias, se puede afirmar que los próximos pasos en este campo de investigación estarán dirigidos a demostrar si el tratamiento antimicrobiano (con macrólidos) es capaz de reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular.

GENERALIDADES ACERCA DEL USO DE ANTIBIÓTICOS EN ATEROSCLEROSIS

Diversos estudios seroepidemiológicos, anatomopatológicos y en modelos animales, aportan evidencias sobre una posible asociación entre *Chlamydia pneumoniae* y aterosclerosis, enfermedad coronaria e infarto de miocardio (IM)⁵. Se ha demostrado que esta bacteria acelera la progresión del proceso aterosclerótico³. Si esta asociación existe, entonces el uso de antibióticos con acción específica sobre la *Chlamydia pneumoniae* pudiera afectar positivamente el curso clínico posterior a un evento isquémico cardíaco y el riesgo de desarrollar un primer episodio de IM⁵.

Previamente, es necesario conocer que el efecto protector de los antibióticos, en la patogenia del proceso aterosclerótico, dependerá del agente anti-microbiano utilizado, la dosis, la duración del tratamiento y el estado clínico del paciente⁶. Existen evidencias, obtenidas a partir de estudios *in vitro* mas no *in vivo*, acerca de las concentraciones inhibitorias contra la bacteria en humanos. Esto es importante debido a las diferencias existentes en la farmacocinética y la farmacodinamia de los antibióticos⁵.

Algunos antibióticos, como las tetraciclinas o macrólidos, pueden mostrar efectos antibacterianos eficaces; pero a su vez presentan otros efectos como antioxidantes y como inhibidores de metaloproteínas, los cuales pueden mostrarse implicados en la inestabilidad de la placa y su ruptura^{7,9}. Estudios anteriormente realizados demostraron que el uso de algunos antimicrobianos (como eritromicina, tetraciclina, doxiciclina, oxitetraciclina y minociclina^{5,6}) no se asoció con el riesgo de presentar IM en la población estudiada. Estas evidencias han contribuido al diseño de nuevos estudios, utilizando otros antibióticos para la prevención secundaria de la enfermedad aterosclerótica.

p61
60
857

El uso de sulfonamidas y antibióticos B lactámicos (penicilinas y cefalosporinas), no se consideraron eficaces en la prevención secundaria⁹⁻¹⁴. Las nuevas quinolonas son altamente eficaces *in vitro*, pero no se tienen evidencias *in vivo*. Sin embargo, la concentración inhibitoria mínima de la ciprofloxacina y la norfloxacina sugiere alguna actividad antibacteriana *in vivo*⁵.

Nuevos estudios permitirán obtener conclusiones basadas en evidencias acerca del uso de la terapia antimicrobiana en la enfermedad aterosclerótica, que probablemente será asociada a dieta y otras medidas farmacológicas. Además, en la actualidad se están desarrollando estudios para la prevención primaria de la enfermedad a través de una vacuna anti-*Chlamydia*.

ENSAYOS CLÍNICOS DE PREVENCIÓN PRIMARIA Y SECUNDARIA CON MACRÓLIDOS EN LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR ATEROSCLERÓTICA

A partir de 1997 se publicaron los tres primeros ensayos clínicos de tratamiento antibiótico. Estos fueron presentados a manera preliminar por Gupta y col.¹⁵, Gurfinkel y col. (Estudio ROXIS)¹⁶, y por Anderson y col. (Estudio ACADEMIC)¹⁷. Tales ensayos fueron estudios de prevención secundaria que evaluaron a un total de 564 pacientes con enfermedad arterial coronaria conocida. Debido a las limitaciones en cuanto al tamaño de la muestra, estos estudios no fueron estadísticamente significativos para dar una respuesta definitiva en relación a los potenciales beneficios clínicos de la terapia antibiótica en la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Sin embargo, dos grandes ensayos clínicos están siendo desarrollados actualmente para romper con dichas limitaciones.

El estudio WIZARD (Weekly Intervention with Zithromax for Atherosclerosis and Its Related Disorders) es un ensayo de prevención secundaria que incluye a más de 3 300 pacientes post-infarto de miocardio, seropositivos y estables que han sido asignados de manera aleatoria a un tratamiento de 3 meses con azitromicina o placebo, y a quienes se les realiza actualmente un seguimiento clínico durante los próximos 2 a 3 años¹⁸. El estudio ACES (Azithromycin and Coronary Events) es un ensayo de prevención secundaria de 4 500 pacientes con enfermedad coronaria estable que recibieron en forma aleatoria una terapia continua con azitromicina o placebo por 1 año, y que se encuentran bajo un régimen de seguimiento clínico con una duración de 4 años¹⁹.

Estos ensayos son similares en muchos sentidos. Son estudios de prevención secundaria de pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica conocida y, en su mayoría, estables. En algunos de estos ensayos se incluyó como criterio de admisión de pacientes, la presencia de *Chlamydia pneumoniae* demostrada mediante un estudio de serología positiva, mientras que en otros esto no fue un requisito. En la gran mayoría de estos ensayos, el agente antimicrobiano escogido fue un macrólido, y la mayor parte de los paciente reciben un tratamiento antimicrobiano a base de azitromicina. La dosis de tratamiento semanal con azitromicina es lejanamente similar en cada caso (500-600 mg/semana), y su duración varía desde

P60
61
858

unos pocos días hasta un año entero. La meta primaria a evaluar, en la totalidad de los casos, es la incidencia de eventos coronarios isquémicos. Algunos ensayos evalúan también el efecto de los macrólidos sobre los títulos de anticuerpos anti-*Chlamydia* en el tiempo.

Los dos ensayos aleatorizados de prevención secundaria de IM controlados con placebo elaborados por Gupta⁵ y Gurfinkel¹⁶, así como un análisis retrospectivo de casos-control que exploró el efecto de la exposición a antibióticos como prevención primaria del IM²⁰, sembraron evidencia de que ciertamente los antibióticos podían tener un efecto sobre la evolución de la aterosclerosis, la enfermedad arterial coronaria y el IM. Sin embargo, los ensayos clínicos adicionales a gran escala son necesarios para recolectar data acerca de la repercusión de los antibióticos en el curso de la enfermedad coronaria isquémica, como indicaron estos hallazgos preliminares. Dichos ensayos clínicos controlados necesitan ser grandes en tamaño y bien diseñados en cuanto a sus blancos, subgrupos de interés; pudieran ser sujetos con títulos elevados de anticuerpos que no tengan otros factores mayores de riesgo para enfermedad coronaria²¹.

El Comité de Expertos sobre Ensayos Clínicos con Antimicrobianos para Prevención Primaria y Secundaria de la Enfermedad Cardiovascular Aterosclerótica concluyó en Junio de 2000 que, a pesar de que se está llevando a cabo un número significativo de grandes ensayos clínicos de tratamiento antimicrobiano, una variedad de otros importantes ensayos clínicos podrían ser diseñados e implementados. Estos incluirían tanto estudios de prevención secundaria como primaria. Con la intención de lograr el más apropiado diseño de la próxima generación de ensayos de tratamiento antimicrobiano destinado al manejo de la aterosclerosis, debe hacerse un esfuerzo multidisciplinario entre cardiólogos, epidemiólogos, infectólogos y patólogos.

REFERENCIAS

1. Salonen P, Mattila K, Nieminen MS, Huttunen JK, Leinonen M, Ekman MR, Mäkelä PH, Vaitonen V. Serological evidence of an association of a novel *Chlamydia*, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet* 1998;2:983-6.
2. Strachan D, Carrington D, Mendall M, et al. Relation of *Chlamydia pneumoniae* serology to mortality and incidence of ischemic heart disease over 13 years in the Caerphilly prospective heart disease study. *BMJ* 1999;318:1035-40.
3. Mehta F. Posible Relación entre la Aterosclerosis y la Infección por *Chlamydia pneumoniae*. *Infor Med* 2000;2:193-203.
4. Lindenberg G, Eklund GA, Gulberg B, et al. Serum Sialic acid concentration and cardiovascular mortality. *BMJ* 1991;302:143-6.
5. Meier C. Antibiotics in the Prevention and Treatment of Coronary Heart Disease. *J Inf Dis* 2000;181:S558-62.
6. Jackson L, Smith N, Heckbert S, Grayston J, Siscovick D, Paaty B. Past Use of Erythromycin, Tetracycline, or Doxycycline Is Not Associated with Risk of First Myocardial Infarction. *J Inf Dis* 2000;181 :S563-5.
7. Anderson R, Theron AJ, Feldman C. Membrane - Stabilizing, anti-inflammatory interactions of macrolides with human neutrophils. *Inflammation* 1996;20:693-705.
8. Greenwald RA, Golub LM, Ramamurthy NS, Chowdhury M, Meak SA, Sorsa T. In vitro sensitivity of the three mammalian collagenases to tetracycline inhibition, relationship to bone and cartilage degradation. *Bone* 1998;22:33-8.

853
62
859

9. Smith GN, Yu LP, Brand T KD, Capello WN. Oral administration of doxycycline reduces collagenase and gelatinase activities in extracts of human osteoarthritic cartilage. *J Rheumatol* 1998;25:532-5.
10. Gleffers J, Solbach W, Maass. *In vitro* susceptibilities of *Chlamydia pneumoniae* Strains recovered from Atherosclerotic Coronary arteries. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:2762-4.
11. Hammerschlag MR, Chirgwin K, Roblin PM, et al. Persistent infection with *Chlamydia pneumoniae* following acute respiratory illness. *Clin Inf Dis* 1992;14:178-82.
12. Hammerschlag MR. Antimicrobial Susceptibility and Therapy of Infections caused by *Chlamydia pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:1873-8.
13. Hammerschlag MR, Qumel KK, Roblin PM. *In vitro* activities of Azithromycin, Clarithromycin, L-ofloxacin, and others antibiotics against *Chlamydia pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:1573-4.
14. Kuo C, Jackson LA, Lee A, Grayston JT. *In vitro* activities of azithromycin, Clarithromycin, and other antibiotics *Chlamydia pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:2669-70.
15. Gupta S, Latham EW, Carrington D, Mendall MA, Kaski JC. Elevated *Chlamydia pneumoniae* antibodies, cardiovascular events, and azithromycin in male survivors of myocardial infarction. *Circulation* 1997;96:404-7.
16. Gurfinkel E, Bozovich G, Daroca A, Beck E, Mautner B. Randomized trial of roxithromycin in non-Q- wave coronary syndromes: ROXIS pilot study. ROXIS Study Group. *Lancet* 1997;350:404-7.
17. Anderson JL, Muhlestein JB, Carquist J, Ann Allen, Sanjeev Trehan, Cindy Nielson, et al. Randomized secondary prevention trial of azithromycin in patients with coronary artery disease and serological evidence for *Chlamydia pneumoniae* infection. The Azithromycin In Coronary Artery Disease: Elimination of Myocardial Infection with Chlamydia (ACADEMIC) study. *Circulation* 1999;99:1540-7.
18. Dunne MW. Rationale and design of a secondary prevention trial of antibiotic use in patients after myocardial infarction: The WIZARD (Weekly Intervention with Zithromax [Azithromycin] for Atherosclerosis and Its Related Disorders) trial. *J Inf Dis* 2000;181:S572-8.
19. Jackson LA. Description and status of the Azithromycin and Coronary Events Study (ACES). *J Inf Dis* 2000;181:S579-81.
20. Meier CR, Derby LE, Jick SS, Vasilakis C, Jick H. Antibiotics and risk of subsequent first-time myocardial infarction. *JAMA* 1999;281:427-31.
21. Meier CR. Antibiotics in the prevention and treatment of coronary heart diseases. *J Inf Dis* 2000;181:S558-62.
22. Rosen H, Muhlestein JB, Barlett J, Chen S, Chikara G, Corson M, et al. Collaborative Multidisciplinary Workshop Report: Clinical Antimicrobial Trials for Primary and Secondary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *J Inf Dis* 2000;181:8582-4.



860

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

Radicación : 00024081 00000003 Folios: 66
Fecha (AEB): 2002-08-29 15:03:52
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 400 OPOSICION
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 57,391
FECHA : AGOSTO 29 DE 2002

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JOSE ALBARRACIN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	2927383	29/08/2002	1,548,000.00

CONCEPTO

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-04	PRESENTACION DE OBSERVACIONES	
		12 MARCAS Y LENAS COMERCIALES	201,000.00
		TOTAL :	\$ 201,000.00

BON: DOSCIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

Radicación : 00024001 00000003 Folios: 66
 Fecha (MD): 2002-06-29 15:03:52
 Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 400 OPOSICION
 Dependencia: 0020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
JOSE RODRIGACIN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	2927383	29/08/2002	1,548,000.00

C O N C E P T

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-00	PRORROGA DE TERMINOS	57,000.00
		TOTAL :	\$ 57,000.00

SON: CINCUENTA Y SIETE MIL PESOS

RESPONSIBLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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



862

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

NIT : 000176087-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 57,397
FECHA : AGOSTO 29 DE 2002SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 00024081 00000003 Folios: 66
Fecha (AMD): 2002-08-29 13:03:52
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 400 OPUSCULO
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JOSE ALDARRACIN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	2927383	29/08/2002	1,548,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. REMTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 30005-01-00	PRORROGA DE TERMINOS	31 PRORROGA DE TERMINOS 57,000.00
TOTAL :		57,000.00

SON: CINCUENTA Y SIETE MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

853 *Hot*

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

NIT : 000176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 57,390
FECHA : AGOSTO 29 DE 2002

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00024001 00000003 Folios: 66
Fecha (AMD): 2002-08-29 15:03:52
Tramite : 002 POTENTES D 1 REGISTRO/ 400 OPOSICION
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JOSE ALBARRACIN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	2927383	29/08/2002	1,548,000.00

CONCEPTO

CANT. CONTABILISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50009-01-04 PRESENTACION DE OBSERVACIONES	12 MARCAS Y LEYAS COMERCIALES	201,000.00
	TOTAL :	\$ 201,000.00

SON: DOSCIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 1
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF:

Expediente 00-024-081

TÍTULO SOLICITADO: "Compuestos derivados de heterociclo bifenilo inhibidores de aP2 y métodos de tratamiento".

SOLICITANTE:

Bristol – Myers Squibb Company

APODERADO:

Ramiro Castro Duque

TRÁMITE:

Presentación de Oposición

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional número 44655 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en calidad de apoderado de las sociedades **TECNOQUÍMICAS S.A.** y **LAFRANCOL 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 99-062-951, por no cumplir con lo dispuesto por los artículos 14, 16, 18, 20 y 21 de la Decisión 486, con base en los fundamentos que me permito exponer a continuación.

II. FUNDAMENTO DE LA OPOSICIÓN

1. El empleo de inhibidores aP2 en la forma de sus esteroisómeros, una sal farmacéuticamente aceptable o de un éster de pro-fármaco, al igual que su efecto, son predecibles y obvios.

La reivindicación 1 revela como fundamento de novedad y nivel inventivo un compuesto que tiene la estructura expuesta en dicha solicitud, sus esteroisómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables o profármacos. Sea lo primero hacer notar que es bien sabido que los principios activos, en su gran mayoría, se emplean en forma de sales, pues de esta manera pueden mejorarse propiedades como solubilidad y biodisponibilidad, entre otros. Para que los fármacos ejerzan su efecto biológico, estos deben ser transportados por los fluidos biológicos, atravesar membranas, distribuirse, penetrar en una concentración adecuada a los sitios de acción y ejercer su efecto en dicho sitio.

La proporción de disolución de una sal de un fármaco es generalmente bastante diferente a la de la molécula inicial. Las sales de sodio y potasio de ácidos orgánicos débiles y las sales de cloruro de bases orgánicas débiles se disuelven más rápidamente que sus respectivos ácidos o bases libres. El resultado es una saturación más rápida de la capa difusora que rodea la partícula, disolviéndola y consecuentemente difundiéndola más rápidamente en los sitios de absorción¹.

En lo que se refiere al uso de profármacos, es claro que estos se han empleado masivamente en la industria para modificar las propiedades fisicoquímicas de muchos fármacos, en especial desde el punto de vista de su efecto terapéutico. Es importante tener en cuenta que el objetivo fundamental del diseño de fármacos no es solo la búsqueda de principios bioactivos, porque los investigadores utilizan diversas estrategias para mejorar las propiedades y solucionar problemas que se puedan presentar para determinados principios activos. En algunos casos para solucionar estos problemas se puede plantear la sustitución del fármaco original por otro compuesto que presente propiedades mejoradas.

Es bien sabido que los profármacos son compuestos que se transforman en el organismo en el compuesto original por métodos químicos o enzimáticos y una vez liberado ejerce su actividad. De tal forma, resultaría obvia la posibilidad de formación del profármaco de dichos inhibidores de aP2, permitiendo de esta manera, ofrecer propiedades aventajadas sobre la administración del fármaco o del inhibidor como tal.

¹ Anscl, H.C; Popovich, N.G; V. Allen Jr. "PHARMACEUTICAL DOSAGE FORM AND DRUG DELIVERY SYSTEMS". 6a Ed. 1995. pp 58-63.

Los esteroisómeros son isómeros geométricos que contienen los mismos rasgos estructurales, los mismos grupos atómicos, los mismos ángulos de enlace y están unidos a las mismas posiciones en anillos idénticos o estructuras de cadena idénticas, Sólo difieren en la ordenación de algunos de los grupos en el espacio. En la industria farmacéutica se conocen muchos ejemplos de sustancias que presentan isomería geométrica, las cuales pueden tener posibles diferencias en su actividad biológica, tal es el caso de la Tripolidina que se presenta como isómero *trans* o E y como isómero *cis* o Z; donde el *trans* es 1000 veces más potente que el *cis*². Por lo tanto, es obvio para una persona versada en el arte y dadas las condiciones estructurales de los inhibidores de aP2, que sea factible el uso de sus esteroisómeros en el tratamiento de patologías.

Lo expuesto supone que la caracterización del método en función del empleo de los inhibidores ap2 en forma de esteroisómeros, sales y profármacos, carece de nivel inventivo, no sólo por obra del amplio conocimiento literario de las características, propiedades y efectos de tales formas y sus efectos sobre la actividad de las sustancias, sino por el empleo mayoritario de estas formas en formulaciones farmacéuticas comunes.

2. La caracterización de los compuestos en función de la presencia de un heterociclo bifenilo como constituyentes estructurales en el inhibidor ap2 carece nivel inventivo.

Carece de nivel inventivo la caracterización de compuestos revelada en la reivindicación 15, la cual a su vez tiene en cuenta la reivindicación 1, pues la patente US 5,403,852 de abril 4 de 1995 (ver *abstract*, columna 1 líneas 1 a 27) ya revelaba compuestos que tienen en su estructura un grupo difenil oxazol y la US 60/100,677 presentada en el 17 de septiembre de 1998 e incluida como referencia por el solicitante (reivindicación 15 y primera estructura expuesta) revela un compuesto que coincide en algunos aspectos estructurales con los compuestos proporcionados en la Reivindicación 15 de la solicitud colombiana, ya que dichos compuestos posee un grupo difeniloxazol que a su vez se encuentra sustituido por un grupo bifenilo y los cuales son considerados como inhibidores de aP2.

En este punto, llamo la atención al hecho de que las estructuras moleculares reveladas en esta reivindicación son el simple resultado de la realización de sustituciones frente a un núcleo básico comprendido en el estado de la técnica, y por ello predecible y obvio para una persona versada en la materia. De igual manera, si en gracia de discusión se estuviera frente a moléculas no reveladas textualmente con anterioridad en la literatura, es claro que en el mejor de los casos se estaría basando la novedad en la utilización de núcleos básicos conocidos y en la simple inclusión de sustituyentes diversos, que una persona versada en la

² REMINGTON. The Science and Practice of Pharmacy. Edición 20^a, Cap. 28, p. 462. 2000

materia sería capaz de identificar y obtener mediante principios y métodos conocidos en la industria farmacéutica, sin que tal identificación y obtención supongan nivel inventivo. Lo anterior permite concluir que las reivindicaciones en cuestión carecen de nivel inventivo por derivarse de manera evidente del arte anterior.

Por otra parte, es interesante analizar cómo lo expuesto en la solicitud colombiana y en especial en sus reivindicaciones, carece de especificidad, ya que se pretende revelar y proteger un sinnúmero de posibles compuestos inhibidores de aP2 como consecuencia de las múltiples alternativas de sustitución en el anillo principal. La amplitud de lo invocado en la presente solicitud, no permite precisar un único compuesto inhibidor de aP2, ni mucho menos como se analizará más adelante, una combinación específica para el tratamiento de una enfermedad en particular. En virtud de lo anteriormente expuesto y de lo descrito en el artículo 30 de la Decisión 486, llamo la atención en cuanto a que: “Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción” (negrita y subrayado fuera del texto.) De igual manera, el Manual del Inventor³ dentro del subtítulo “Características de un capítulo reivindicatorio”, menciona que “Deben definir en forma clara, precisa y concisa las características novedosas de la invención” (subrayado y negrita fuera de texto.

3. La solicitud pretende el patentamiento de un método terapéutico

Las reivindicaciones 32 a 34 revelan “un método para la resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, o niveles sanguíneos elevados de ácidos grasos libres o glicerol, obesidad, hipertriglicéridemia,(...)” entre otras patologías, “caracterizado porque comprende administrar a una especie de mamífero en necesidad de tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor aP2.”

Sea lo primero recordar que según el artículo 51 de la Decisión 486, el alcance de la protección conferida por la patente está determinado “por el tenor de las reivindicaciones”. La clara e inequívoca redacción transcrita demuestra, sin más, que la protección solicitada en las reivindicaciones 32 a 34 versa única y exclusivamente en el método de tratamiento en cuestión, sin que sea dado realizar interpretaciones diversas sobre el alcance pretendido. Una simple lectura de dichas reivindicaciones demuestra que el objeto de la solicitud es un método terapéutico para el tratamiento humano o animal, excluido expresamente de la posibilidad de obtener patente según el artículo 20 (d) de la Decisión 486.

Lo expuesto supone que las reivindicaciones mencionadas son inaceptables a la luz del ordenamiento subregional andino, por la clara e inequívoca pretensión de obtener exclusiva

³ Manual del Inventor, Oficina de Comunicaciones de la SIC, 1997, Página 19.

sobre un método de profilaxis, cuyo patentamiento está expresamente prohibido por la norma citada.

4. La solicitud pretende el patentamiento de un segundo uso

Sin perjuicio de insistir en el argumento precedente, es del caso examinar ahora el fundamento de novedad de las reivindicaciones 32 a 34 antes mencionadas. Nótese cómo el método pretendido SE CARACTERIZA por administrar un inhibidor ap2 para tratar la resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, aterosclerosis, obesidad, colitis ulcerativa, artritis reumatoide y demás patologías relacionadas.

La patente US 5,218,124, concedida en 08-06-1993, "expone compuestos, que tienen actividad como inhibidores ap2 y así son adecuados para usarlos aquí (...)". La adecuación del uso para la solicitud en curso está dada, como se dijo, por el empleo de los compuestos para tratar diabetes, aterosclerosis, obesidad, colitis ulcerativa, artritis reumatoide, entre otras. Por ello llamo la atención a lo dicho en la patente US 5,218,124, - en especial en el *abstract*, página 2, columna 2, capítulo descriptivo, columna 1, línea 11 y siguientes, entre otros -, en la cual se revela el empleo de inhibidores ap2 similares a los usados en la presente solicitud, para el tratamiento de condiciones inflamatorias como artritis reumatoide, colitis ulcerativa, psoriasis y otras reacciones inmediatas de hipersensibilidad; en el tratamiento de obstrucciones naso-bronquiales mediadas por leucotrieno, como rinitis alérgica, asma bronquial alérgica, además de servir como agentes gástricos citoprotectores.

Como se observa, la solicitud en curso revela para los inhibidores ap2 usos más amplios que los descritos en la patente americana mencionada, hecho que configura una pretensión de patentamiento de segundos usos, prohibida por la Decisión 486.

Pese a que la solicitud en curso no revela exactamente los inhibidores ap2 descritos en la US 5,218,124, si muestra el método que supone administrarlos para tratar la resistencia a la insulina, (entre otras) y más adelante una terapia combinada que los emplea para el mismo efecto, por lo cual, es necesario llamar la atención sobre el hecho de que la solicitud revela y pretende obtener patente para un segundo uso de dichos inhibidores ap2, que ahora se emplearían como agentes antidiabéticos, antiobesidad, antiateroscleróticos.

La simple comparación entre el uso pretendido para los inhibidores ap2 que revela la solicitud en curso, y el uso original revelado en la patente americana en cuestión contraría abiertamente el artículo 21 de la Decisión 486, a cuyo tenor "los productos y procedimientos ya patentados, comprendidos en el estado de la técnica, de conformidad con el artículo 16 de la presente Decisión - como sin duda lo son los inhibidores ap2 que nos ocupan - NO SERÁN OBJETO DE NUEVA PATENTE, POR EL SIMPLE HECHO

DE ATRIBUIRSE UN USO DISTINTO AL ORIGINALMENTE COMPRENDIDO EN LA PATENTE INICIAL." (Mayúsculas y negrita fuera de texto)

El uso original de los inhibidores $\alpha 2$ revelados y patentados con anterioridad a la fecha de prioridad de la presente solicitud, hace inaceptable el patentamiento del segundo uso pretendido para el tratamiento de resistencia a la insulina.

5. Carece de nivel inventivo la combinación farmacéutica revelada en la reivindicación 18, caracterizada porque comprende un inhibidor de $\alpha 2$ y un agente antidiabético diferente de un inhibidor de $\alpha 2$, un agente antiobesidad, un inhibidor de agregados de plaqueta y/o un agente antiinfección anti-clamidia.

En este punto de la solicitud, la novedad y el nivel inventivo están dados por la combinación de dos grupos de principios activos en una formulación farmacéutica, y a su administración como parte de un método terapéutico. No hace falta ser un experto en la materia para saber que el efecto sinérgico pretendido está dado por el efecto combinado de los principios activos, orientado al logro de un resultado mayor al que produciría la suma del efecto de cada uno de ellos individualmente considerado.

En farmacología y en la industria farmacéutica son muy comunes y conocidas las combinaciones de varios fármacos, y para ello existen múltiples ejemplos que no viene al caso mencionar, debido a su amplia divulgación y uso. La combinación de un inhibidor de $\alpha 2$ con otro tipo de agente como los mencionados en dicha reivindicación tiene la misma finalidad que en lo expuesto anteriormente, esto es, hacer que el efecto contra la diabetes, la obesidad, la disminución de lípidos, sea mayor que aquel que se obtendría mediante la administración individual de los componentes. Para el caso en cuestión no sólo son conocidos tales componentes, sino que es absolutamente predecible la posibilidad de su combinación y la obtención del efecto sinérgico pretendido. Es bien sabido que la combinación de moléculas que tienen diferente mecanismo de acción puede ser utilizada para el tratamiento de una misma patología o de manifestaciones relacionadas, pues el efecto deseado se puede conseguir modificando el sistema biológico en diferentes niveles.

El despacho debería considerar, además del conocimiento individual de los componentes de la combinación farmacéutica pretendida, la predecibilidad del efecto combinado por obra de la identidad de funciones, la compatibilidad de sus mecanismos de acción y del tratamiento de los síntomas o diversas manifestaciones para una patología determinada. Una persona versada en la materia, conociendo los componentes en cuestión, sus características, propiedades, mecanismos de acción y aplicación terapéutica, puede derivar de ese conocimiento la posibilidad de realizar la combinación pretendida, y el eventual

efecto sinérgico de dicha combinación, razón por la cual la caracterización que nos ocupa carece de nivel inventivo.

Por consiguiente, es necesario entrar a analizar la falta de nivel inventivo de cada una de las posibles combinaciones farmacéuticas reveladas en la solicitud colombiana en cuestión:

a. Carece de nivel inventivo la combinación definida en la reivindicación 20, caracterizada porque el otro agente antidiabético es 1, 2, 3 o más de biguanida, sulfonilurea, inhibidores de glucosidasa, un agonista dual de PPAR, un inhibidor de SGLT2, un inhibidor de DP4, un sintetizador de insulina, un péptido-1 tipo glucagón (GLP-1), insulina, y/o metaglinida;

Además de tener en cuenta lo anteriormente dicho, es importante recordar lo acogido por la SIC en ocasiones anteriores, en especial en la resolución 13863 de 2000-06-30, "Por la cual se resuelve un recurso", en la cual puede leerse, a propósito de una combinación de un inhibidor de glucosidasa y/o amilasa y un inhibidor de lipasa" que "(...) por ejemplo, si se hiciera la combinación de un analgésico y un antibiótico y se encontrara un evidente aumento bien fuera del efecto analgésico o del antibiótico, o si uno de los dos componentes no fuera conocido por una actividad farmacológica y en asocio con otro que si la tuviera potenciara su actividad, entonces la combinación sí tendría nivel inventivo porque estaríamos frente a un efecto inesperado y no evidente. Pero como el efecto esperado de cada uno de los compuestos de esta combinación es el de la inhibición del metabolismo de los carbohidratos y los lípidos y la consecuencia de esta es la disminución del peso corporal, era de esperarse el aumento de este efecto final, por lo tanto dicha combinación carece de nivel inventivo."

En este punto llamo la atención del despacho al hecho de que todos los grupos de agentes antidiabéticos mencionados como posibilidad de combinación han sido revelados con anterioridad a la fecha de prioridad de la presente solicitud, tal como lo admite el propio solicitante en el capítulo descriptivo. De igual manera, reitero lo expuesto en el sentido de que el empleo combinado de tales agentes con los inhibidores de $\alpha 2$ es predecible, al igual que su eventual efecto sinérgico.

b. La combinación de la reivindicación 21, caracterizada porque el agente antidiabético es 1, 2, 3 o más de gliburida, glimepirida, glipirida, glipizida, clorpropamida, glicazida, acarbosa, miglitol, pioglitazona, troglitazona, rosiglitazona, insulina, Gl-262570, isaglitazona, rapaglinida y/o netaglinida carece de nivel inventivo por obra del conocimiento de estas sustancias; Pese a que el solicitante admite la comprensión en el estado de la técnica de cada una de las sustancias mencionadas, y cita para el efecto las patentes donde han sido publicadas algunas de ellas, me permito decir que el empleo de los agentes antidiabéticos en cuestión, al igual que su efecto en el tratamiento de la diabetes no sólo son conocidos individualmente, sino que el conocimiento de sus propiedades y efectos,

hace predecible la posibilidad de emplearlos en combinación con inhibidores de ap2 para potenciar el efecto antidiabético, ya que estos últimos se emplean en la regulación del metabolismo de los ácidos grasos en los adipocitos y en la remoción de dichos ácidos grasos del tejido adiposo, que de no estar regulados provocaría la transición de obesidad a diabetes mellitus, según lo revelado en los antecedentes de la invención.

Además, es necesario tener en cuenta que el Despacho tiene como tesis: "que en las reivindicaciones no se aceptan como nombre de sustancias químicas un código o una referencia numérica, porque químicamente no significan nada y no se pueden determinar inequívocamente a que sustancia se refieren"⁴. Por lo tanto, la sustancia referenciada como GI-262570 no revela de manera clara y concisa a que compuesto se refiere.

c. Carece de nivel inventivo la combinación definida en la reivindicación 23, caracterizada porque el agente antiobesidad es un agonista beta 3-adrenérgico, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de la readmisión de la serotonina (y dopamina), un compuesto beta del receptor de tiroide, y/o un agente anoréctico. Todos los grupos de agentes antiobesidad mencionados como posibilidad de combinación han sido revelados en el capítulo descriptivo con anterioridad a la fecha de prioridad de la presente solicitud y de igual manera, el empleo combinado de tales agentes con los inhibidores de ap2 es predecible, al igual que su eventual efecto sinérgico.

Aunque el solicitante acepta el conocimiento de cada una de las sustancias mencionadas, e incluye las patentes donde han sido publicadas algunas de ellas, me permito anexas, para mayor ilustración del despacho, copia de las monografías correspondientes a las sustancias ORLISTAT, SIBUTRAMINA, FENILPROPANOLAMINA, MAZINDOL, DEXAMFETAMINA, FENTERMINA, tomadas del Merck Index, Edición Digital 1999; esto puesto que dichos documentos demuestran que el empleo de los agentes antiobesidad en cuestión, al igual que su efecto en el tratamiento de la obesidad no sólo son conocidos individualmente, sino que tal conocimiento, y el conocimiento de sus propiedades y efectos, hace predecible la posibilidad de emplearlos en combinación con inhibidores de ap2 para potenciar el efecto mencionado anteriormente.

Por tanto la combinación de la reivindicación 24, caracterizada porque el agente antiobesidad es orlistat, sibutramina, topiramato, azocina, dexanfetamina, fentermina, fenilpropanolamina, y/o mazindol carece de nivel inventivo por obra del conocimiento de estas sustancias. La dexanfetamina o dextroanfetamina, la fentermina, la fenilpropanolamina y en mazindol, entre otros, son fármacos anorexígenos empleados en el tratamiento de la obesidad, ya que la pérdida de peso se debe casi por completo a la

⁴ Concepto de la Superintendencia de Industria y Comercio sobre la solicitud colombiana CO- 00-024-081 con fecha de Abril 2 de 2000. Concepto técnico No. 678, folio 323.

reducción de la ingesta de alimentos y sólo en pequeña medida al incremento del metabolismo, pero pronto se desarrolla tolerancia a la supresión del apetito; de ahí que no suele observarse reducción sostenida de peso en los individuos obesos que no se someten a restricción dietética⁵.

Si se disminuye la ingesta de alimentos con la administración de los fármacos anteriormente mencionados, es obvio que el equilibrio calórico positivo deba verse considerablemente disminuido; y si de manera conjunta se hace uso de un inhibidor de $\alpha P2$ en una composición determinada, es razonable pensar que se presente un efecto sinérgico entre estos dos tipos de fármacos ya que juntos conllevan de distinta manera a la reducción de niveles de grasa en el organismo.

d. Carece de nivel inventivo la combinación definida en la reivindicación 25, caracterizada porque el agente de disminución de lípido es un inhibidor MTP, un inhibidor HMG CoA reductasa, un inhibidor de escualen sintetasa, un derivado del ácido fibríco, un regulador ascendente de la actividad del receptor LDL, un inhibidor de lipooxigenasa o un inhibidor ACAT.; De nuevo cabe resaltar que todos los grupos de agentes antiateroescleróticos mencionados como posibilidad de combinación han sido revelados con anterioridad a la fecha de prioridad de la presente solicitud, en consecuencia, su uso junto con agentes inhibidores de $\alpha P2$ es predecible, ya que, los primeros reducen niveles de lípidos en sangre y los segundos se unen a la proteína $\alpha P2$ para regular el intercambio de ácidos grasos en adipocitos y remover dichos ácidos grasos del tejido adiposo. De esta manera, se estaría logrando la misma finalidad, la eliminación de grasa solo que a través de dos mecanismos distintos.

- Ejemplos de inhibidores de MTP son mencionados, entre otros documentos, en las patentes norteamericanas US 5,595,872, US 5,739,135, US 5,712,279 y US 5,760,246.
- Ejemplos de inhibidores de HMG-CoA reductasa son mencionados, entre otros documentos, en las patentes norteamericanas US 3,983,140, US 4,231,938, US 4,346,227, US 4,448,784 y US 4,450,171.
- Ejemplos de inhibidores de escualen sintetasa son mencionados, entre otros documentos, en las patentes norteamericanas US 5,712,396, US 4,871,721 y US 4,924,024.
- Ejemplos de derivados del ácido fibríco tales como Gemfibrozil, clofibrato, fenofibrato, ciprofibrato y los similares, son expuestos en la patente norteamericana US 3,674,836.
- Ejemplos de inhibidores de lipooxigenasa son expuestos en la publicación WO 97/12615, WO97/12613.
- Ejemplos de inhibidores ACAT son revelados en la patente US 5,776,951.

⁵ Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la terapéutica. Novena Edición, Vol I. Editorial McGraw Hill, Interamericana. 1996. pp 233, 238.

En consecuencia, la caracterización de la reivindicación 18, hecha en función de la presencia como agente de disminución de lípido es Pravastatina, Lovastatina, Simvastatina, Atorvastatina, Cerivastatina, Fluvastatina, Niasvastatina, Visvastatina, fenofibrato, gemfibrozil, clofibrato, y/o avasimiba carece de nivel inventivo por obra del conocimiento de estas sustancias, como es sabido, las estatinas o vastatinas representan un grupo de fármacos que actúa inhibiendo la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, con el efecto de reducir los niveles plasmáticos de colesterol total, del LDL y de triglicéridos, incrementando los de HDL⁶. Los ácidos fibrícos como el fenofibrato, gemfibrozil, clofibrato, tienen como función, reducir las cifras de lipoproteínas con alto contenido de triglicéridos, así como las lipoproteínas de muy baja densidad, y aumentar moderadamente las concentraciones de las de alta densidad⁷

Lo expuesto supone que el empleo de inhibidores conocidos de HMG-CoA reductasa, y/o de ácidos fibrícos y su efecto en el tratamiento de hiperlipidemia e hipercolesterolemia como factores de riesgo en el desarrollo de enfermedades coronarias y aterosclerosis no sólo es conocido individualmente, sino que el conocimiento de sus propiedades y efectos, hace predecible su empleo combinado con inhibidores de ap2.

e. Carece de nivel inventivo la combinación definida en la reivindicación 28, caracterizada porque el agente antihipertensivo es un inhibidor de ACE, un inhibidor de vasopetidasa, un antagonista de angiotensina II, un bloqueador del canal de calcio, un alfa-bloqueador, un beta-bloqueador, un abridor del canal de potasio, un agonista alfa que actúa de manera central, y/o un diurético. Los grupos de agentes antihipertensivos mencionados como posibilidad de combinación han sido revelados en el estado de la técnica con anterioridad a la fecha de prioridad de la presente solicitud, dentro de los posibles fármacos antihipertensivos se mencionan: Enalapril, quinalapril, captopril, benazepril, losartan, Valsartan, irbesartan, amlodipino, propranolol, atenolol, guanfacina, entre otros, (revelados en la reivindicación 29) por lo tanto, el empleo de tales agentes con los inhibidores de ap2 es predecible, al igual que su eventual efecto potenciado en cuanto a su acción farmacológica.

La obesidad y la hipertensión se encuentran estrechamente relacionadas y el grado de obesidad guarda correlación positiva con la incidencia de hipertensión. Los hipertensos obesos pueden disminuir la presión arterial al perder peso, independientemente de un cambio en el consumo de sal (Maxwell y col., 1984). No está claro el mecanismo por el cual la obesidad genera hipertensión, pero el incremento de la secreción de insulina en la

⁶ Tomado del sitio web <http://www.cnnalsalud.com>

⁷ Goodman & Gilman, Las Bases Farmacológicas de la terapéutica, Novena Edición, Vol I. Editorial McGraw Hill, Interamericana, 1996, pp 957.

878
874

obesidad quizá provoque aumento (mediado por insulina) de la resorción del sodio en los túbulos renales y expansión del volumen extracelular⁸.a Del párrafo anterior, se puede deducir el efecto sinérgico de compuestos antihipertensivos con los inhibidores de aP2 en el tratamiento de patologías como la hiperinsulinemia, obesidad, hipertrigliceridemia, complicaciones diabéticas o aterosclerosis, vista la relación entre las mismas.

f. Carece de nivel inventivo la combinación definida en la reivindicación 30, caracterizada porque el agente anti-plaqueta, es aspirina, clopidogrel, ticlopidina, dipyridamol, abciximab, tirofiban, eptifibatida, anagrelida, y/o ifetroban. Los compuestos revelados en la reivindicación 30, son ampliamente conocidos y usados con anterioridad a la fecha de publicación de la solicitud en curso, como antiplaquetarios, anticoagulantes y trombolíticos, tal es el caso de la aspirina y el dipyridamol que son antiplaquetarios; clopidogrel, ticlopidina, tirofiban, eptifibatida, entre otros que son ampliamente usados como trombolíticos.

Es importante resaltar que el clopidogrel se comercializó en España en Febrero de 1999, y está aprobado para la reducción de eventos ateroscleróticos en pacientes con antecedentes de aterosclerosis sintomática (prevención secundaria) definida por: infarto cerebral isquémico (desde 7 días a 6 meses previos), infarto de miocardio (desde los pocos días hasta 35 días previos) o arteriopatía periférica establecida. La eficacia de este fármaco está basada en un único ensayo clínico comparativo con aspirina, el estudio CAPRIE (comentado en la revista, Prescr Farm 1997; 3: 47), en el que resultaba más eficaz que la aspirina, aunque la diferencia era pequeña (reducción absoluta del riesgo de 0,5%)⁹.

Como vemos la finalidad de los fármacos anteriormente mencionados es la de prevenir la trombosis y alterar la evolución natural de la vasculopatía aterosclerótica, que conllevan a aterosclerosis y trombosis patológicas¹⁰. De ahí que sea razonable y carezca de nivel inventivo su selección y uso, como se dijo anteriormente, para la prevención o el tratamiento de patologías asociadas con aterosclerosis, obesidad, elevación de niveles de colesterol en sangre, entre otras, en combinación con compuestos inhibidores de aP2.

g. Carece de nivel inventivo la combinación definida en la reivindicación 31, caracterizada porque el agente anti-infectivo, es azitromicina, gatifloxacina, ciprofloxacina, levofloxacina o trovafloxacina. En relación a lo revelado en la presente reivindicación, la literatura científica con anterioridad a la fecha de publicación de la solicitud colombiana en cuestión,

⁸ Op.cit. pp 861

⁹ Prescripción de Fármacos Volumen 5 - Nº 10: Noviembre-Diciembre 1999. Hospital Universitario de la Princesa, Universidad Autónoma de Madrid. Instituto de Farmacología Teófilo Hernando.

¹⁰ Goodman & Gilman, Las Bases Farmacológicas de la terapéutica, Novena Edición, Vol I, Editorial McGraw Hill, Interamericana, 1996, pp 1436.

879
875

da a conocer que las enfermedades coronarias pueden tener una relación significativa con microorganismos y por ende la utilización de medicamentos antimicrobianos, es una alternativa viable en el tratamiento de dichas patologías.

Tal es el caso de lo expuesto en "Chronic Infection in the Etiology of Atherosclerosis- the Case for *Chlamydia pneumoniae*. *Clinical Cardiology* 20: 829-836, Ref.: 68, 1997", donde, el hallazgo de *C. pneumoniae* en placas ateromatosas y la eficacia de determinados antimicrobianos en algunas patologías coronarias sugieren que esta bacteria está involucrada en el proceso aterosclerótico

De igual manera, el artículo "Uso de Macrólidos en el tratamiento y prevención de la Aterosclerosis", reporta que a finales de los años ochenta, estudios seroepidemiológicos y anatomopatológicos indicaron la posible relación entre los agentes infecciosos y el proceso aterosclerótico, lo cual tomó mayor interés a partir de la realización y publicación de los primeros ensayos clínicos, en donde el uso de antibióticos como la *roxitromicina* y *azitromicina* mostraron un beneficio cardiovascular en pacientes para quienes la presunta presencia de *Chlamydia pneumoniae* jugó un papel importante en la fisiopatología de dicho proceso¹¹. Además, en dicha publicación, se afirma que el efecto protector de los antibióticos en la patogenia de la aterosclerosis, dependerá del antimicrobiano utilizado, la dosis, la duración del tratamiento y el estado clínico del paciente.

En relación con otras patologías en las que el solicitante sugiere el uso de inhibidores de aP2 como es el caso del Lupus Eritematoso Sistémico (LES), se ha encontrado que al ser esta una enfermedad autoinmune crónica, el comportamiento del sistema inmune se torna anormal, y se reduce la habilidad de luchar contra las infecciones. Los pacientes se encuentran predispuestos a las infecciones estreptocócicas, estafilocócicas habituales, y a infecciones fúngicas y parasitarias (llamadas "infecciones oportunistas"), que son frecuentes en las personas con sistemas inmunes debilitados. Los corticosteroides y los inmunosupresores empleados para el tratamiento del LES, también aumentan el riesgo de infecciones, agravando el problema¹². Por consiguiente, el uso de fármacos antimicrobianos asociados con inhibidores de aP2, resultaría más que obvio en el tratamiento de dicha patología y por lo tanto no resultaría novedosa la combinación de los agentes mencionados.

¹¹ <http://www.gcocitica.com>. Kabchi B, Sánchez L. Uso de Macrólidos en el tratamiento y prevención de la Aterosclerosis. Escuela de Medicina José María Vargas, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela.

¹² <http://www.well-connected.com>. Lupus Eritematoso Sistémico. Nidus Information Services, Inc., 41 East 11th Street, 11th Floor, Nueva York, NY 10003. © 2000. Los documentos de Well-Connected han sido escritos y actualizados por médicos experimentados y han sido revisados y editados por el departamento de editores y un equipo de médicos de la Escuela de Medicina de Harvard y del Hospital General de Massachusetts.

Por todo lo anteriormente expuesto nos permitimos afirmar que, la finalidad de la solicitud en curso en cuanto a las múltiples combinaciones de los inhibidores de aP2 con los diferentes grupos de fármacos mencionados, es la de tratar las patologías atribuidas a dichos inhibidores de aP2, mediante terapias farmacológicas combinadas y que en consecuencia y como es obvio para cualquier persona con medianos conocimientos de química farmacéutica y medicina, se estaría dando solución por distintos mecanismos a los síntomas o los factores de riesgo asociados, que desencadenan el desarrollo de las enfermedades aquí reveladas y que en consecuencia se conseguiría una disminución de la morbilidad, por lo que carece de nivel inventivo la caracterización de la solicitud en función de las combinaciones propuestas.

4. Carece de nivel inventivo la caracterización de la combinación hecha en función del porcentaje de peso de principios activos

La definición del ingrediente activo como porcentaje del peso de un comprimido es una práctica obligatoria y común en farmacotecnia, y carece por ello de nivel inventivo. Pese a que esta afirmación, por obvia, no merecería una demostración bibliográfica, llamo la atención del despacho hacia lo dicho al respecto en Remington¹³, a cuyo tenor "The successful performance of many of the operations in pharmacy depends on a thorough knowledge of the principles of balance and a correct understanding of its care and use; because weighing is nearly always the preliminary step in any compounding. (...) In pharmacy, weighing usually refers to ascertaining a definite weight of material to be used in compounding a prescription or manufacturing a dosage form (...) An unused set of standard weights should be kept on hand so that at least once a year the weights (...) can be tested, adjusted or rejected, if necessary". (Subrayado fuera de texto)

La cita anterior demuestra sin más, que la determinación del peso de los principios activos, del peso total la forma que lo contiene, y de la relación porcentual entre aquel y este, es un paso conocido, necesario y previo a la formulación de cualquier producto farmacéutico, y que por ello es predecible y obvio para una persona con medianos conocimientos técnicos en la materia, sin que pueda ser fundamento de nivel inventivo.

EN CONCLUSIÓN

- La solicitud pretende obtener patente sobre un método terapéutico, en abierta contravención a lo dispuesto en el artículo 20 literal (d) de la Decisión 486 de 2000.

¹³ Remington – The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2000, Página 96 y 99. A pesar de tratarse de la más reciente edición de esta obra, hago notar que en las ediciones anteriores aparecen referencias similares sobre la materia.

- La solicitud pretende obtener patente sobre un segundo uso sobre el efecto de los inhibidores ap2 para tratar la diabetes, en abierta contravención de lo dispuesto en el artículo 21 de la Decisión 486 de 2000.
- Carece de nivel inventivo el empleo de inhibidores ap2 en la forma de esteroisómeros, sales farmacéuticamente aceptables o de pro-fármacos.
- La caracterización del método en función de la presencia de un difenil-oxazol en el inhibidor ap2 carece de nivel inventivo.
- La estructura del inhibidor ap2 revelada en la solicitud carece de nivel inventivo por ser el resultado de una predecible sustitución.
- Carece de nivel inventivo el método terapéutico caracterizado porque comprende administrar una combinación farmacéutica integrada por un inhibidor de ap2 y otro tipo de agente antidiabético.
- Carece de nivel inventivo una combinación donde los agentes antidiabéticos, antihipertensivos, antiplaquetarios, antiobesidad y antimicrobianos, entre otros, revelados y sus efectos pertenecen al estado de la técnica desde antes de la fecha de prioridad de la presente solicitud, conocimiento que hace predecible la posibilidad de combinarlos con inhibidores ap2 para potenciar el efecto antidiabético.
- Carece de nivel inventivo la caracterización de la combinación hecha en función del porcentaje de peso de principios activos.

III. FUNDAMENTOS DE DERECHO

Invoco como fundamentos de derecho de esta oposición el Capítulo I, artículos 14 a 21 (Requisitos de Patentabilidad), el artículo 51 (Reivindicaciones) y el artículo 42 (Oposiciones) de la Decisión 486 de 2000.

IV. 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 2 meses para sustentar la presente oposición. Para los anteriores efectos, me permito anexar la constancia de pago correspondiente a esta solicitud.

V. PRUEBAS

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

882
878

- 5.1. Monografía 6997 – Orlistat- tomada del Merck Index, Edición Digital 1999
- 5.2. Monografía 8629- Sibutramina- tomada del Merck Index, Edición Digital 1999
- 5.3. Monografía 7415- Febteramina- tomada del Merck Index, Edición Digital 1999
- 5.4. Monografía 5801- Mazindol- tomada del Merck Index, Edición Digital 1999
- 5.5. Monografía 7461- Fenilpropanolamina- tomada del Merck Index, Edición Digital 1999
- 5.6. Monografía 2996- Dexamfetamina- tomada del Merck Index, Edición Digital 1999
- 5.7. [http:// www.geocities.com](http://www.geocities.com). Kabchi B, Sánchez L. Uso de Macrólidos en el tratamiento y prevención de la Aterosclerosis. Escuela de Medicina José María Vargas, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela.
- 5.8. Copia de la página frontal y *abstract* y reivindicaciones de la patente americana US 5,403,852 de 04-04-95
- 5.9. Copia del *abstract* y el capítulo descriptivo de la patente americana US 5,218,124 de 08-06-93

VI. ANEXOS

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

1. Certificado de existencia y representación legal de Tecnoquímicas S.A. y Lafrancoi S.A
2. Poderes 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 2° de la Decisión 486.
5. Copia para correr traslado al solicitante.
6. Las mencionadas en el acápite de pruebas.

VII. 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. Lafrancoi S.A. las recibirá en sus oficinas localizadas en la Diagonal 107 # 36-45 de Bogotá D.C.

Señor Superintendente,

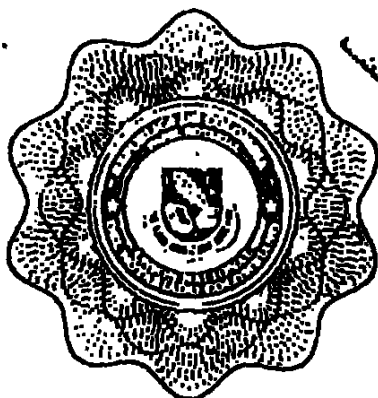


JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. No. 79.152.473 (Usaquén)

T.P. No. 44655 del C. S. J.





1658 B

AA 8567146

884
880

REPUBLICA DE COLOMBIA
NOTARIA 33 DE BOGOTA D.C.
ESCRITURA PUBLICA NUMERO: 1 6 5 8
- - MIL SEISCIENTOS CINCUENTA Y OCHO - -
FECHA DE OTORGAMIENTO: CUATRO (4) DE
JULIO - - - - -

DEL AÑO DOS MIL DOS (2002). -----

ACTO: -----

1.- PODER ESPECIAL.-----

OTORGADO POR: LAFRANCOL S.A., con Nit. No. - - -
890.301.463-8 - - -

a favor de: JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR, con C.C.No.
79.152.473 de Usaquén - Bogotá.-----

DIANA BEATRIZ LOPEZ
NOTARIA TREINTA Y TRES (33) DE BOGOTA D.C.

EN LA CIUDAD DE BOGOTA, DISTRITO CAPITAL,
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA, REPUBLICA DE COLOMBIA,
ANTE MI, DIANA BEATRIZ LOPEZ, - - -

NOTARIA TREINTA Y TRES (33) - - -

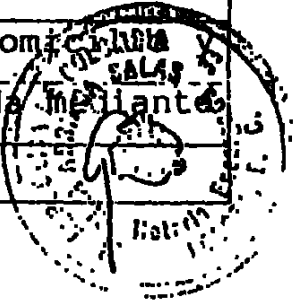
DE ESTE CIRCULO SE OTORGA LA ESCRITURA PUBLICA QUE
SE CONSIGNA EN LOS SIGUIENTES TERMINOS:-----

COMPARECIO: JUAN MARIA RENDON, mayor de edad,
vecino de Bogotá, D.C, identificado con la cédula de
ciudadanía número 17.125.100 - - -

Expedida en Bogotá - - -
Y manifestó:-----

PRIMERO: Que obra en su carácter de Representante
Legal de en nombre y representación de LAFRANCOL
S.A, sociedad comercial organizada y existente
conforme a las leyes colombianas, con domicilio
sede principal en Cali - Valle, constituida mediante
escritura pública número

Como Notario 25 (E) del Círculo de la
Notaría 33 de Bogotá D.C. Hece constar que en la
presente se otorga una copia auténtica que no tiene
valor legal.
23 JUL 2002
NOTARIO 25 (E)



De la Notaría

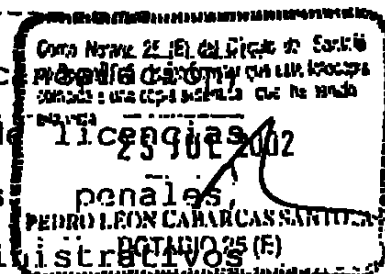
De fecha

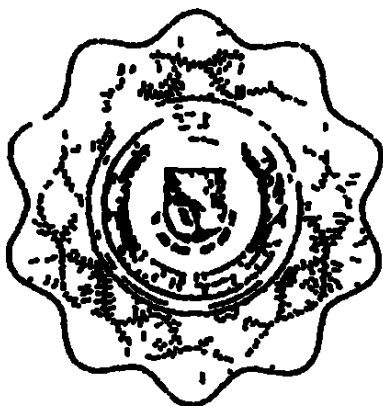
Reformada en distintas oportunidades, según consta en el certificado expedido por la Cámara de Comercio de Cali - Valle.

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, D.C, identificado con la cédula de ciudadanía número 79.152.473 de Usaquén, abogado en ejercicio, portador de la T.P.No. 446 55 del C.S. de la J., domiciliado en Bogotá, D.C, República de Colombia, con dirección en la carrera 17 No. 88-23, Oficina 205, de la misma ciudad, como su representante con poder especial, amplio y suficiente, para obtener la protección los derechos de propiedad industrial y de libre competencia de Lafranco S.A., a cuyo efecto lo autorizo, par que nos represente ante cualesquiera entidad o persona, ejerza o no jurisdicción, especialmente ante las el 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, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias y en general los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos u otros de diferente naturaleza, acciones y procesos que





46 8567152

PH
881

promueva Lafrancol S A , o se
promuevan contra esta y -----

c - Para que en todos los asuntos
arriba determinados, tanto en
los términos señalados por los
artículos 42 y complementarios

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

Manifiesto que de la veracidad de las
declaraciones del contenido y autenticidad de los
documentos anejos en este instrumento público sólo
respondemos los comparecientes -

HA LA AQUI LA MINUTA PRESENTADA

ORGANISMO Y AUTORIZACION

instrumento Público por los

no cubren de la formalidad de su

del término legal, lo hallaron conforme

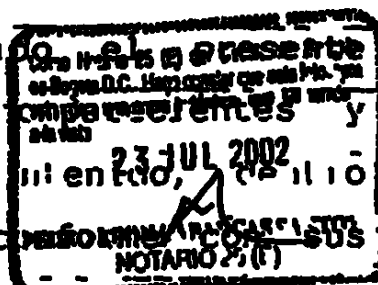
intenciones y lo aprobaron en todas sus partes y

firmaaron junto con la Suscrita Notaria quien da fe y

lo autoriza -----

Se utilizaron las hojas de papel, serial Número,

AA 8567146, P567152



DERECHOS NOTARIALES: \$ 49 600 oo

RESOLUCION No. 4188 del 28 de Diciembre del 2001

JUAN MARIA RENDON

C.C. No 17.125.100 de Bogotá

LAFRANCOL S.A.

Nit. No 890 301 463-8

TEL: 622-04-66

A.C. F.C.

JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. No 29152473

TEL 621-2631

DIANA BEATRIZ LOPEZ
DIANA BEATRIZ LOPEZ

NOTARIA 33 DE BOGOTÁ D.C.

n.c.a

Es segunda COPIA (FOTOCOPIA)

tomada de su original que se expide conforme al

Artículo 79 del Decreto 560 de 1970 en 06

hojas útiles con destino a proceso de R.F.

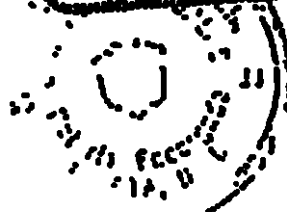
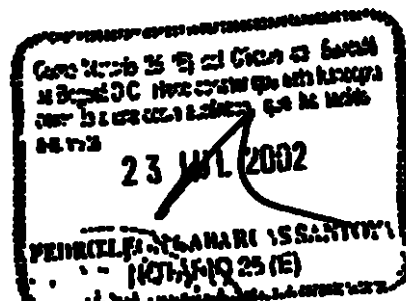
Valencia

C.E. 17

Fecha 1772/79

05 JUL 2002

Qui Alameda



-- REPUBLICA DE COLOMBIA --

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION

EL SUSCRITO SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO DE CALI

C E R T I F I C A

NOMBRE

LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S A

AFILIADO

DOMICILIO CALI VALLE

DIRECCION COMERCIAL CR 1 No 46 84

DIRECCION NOTIFICACION JUDICIAL CR 1 No 46 84

CIUDAD CALI

MATRICULA NRO 005233-04

C E R T I F I C A

NIT No 890,301,463 -8

C E R T I F I C A

CONSTITUCION POR ESCRITURA NRO 1434 DEL 29 DE
 SEPTIEMBRE DEL AÑO 1958, NOTARIA CUARTA DE CALI
 INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 02 DE OCTUBRE DEL AÑO
 1958 BAJO EL NRO 18319 DEL LIBRO IX, SE CONSTITUYO LA
 SOCIEDAD DENOMINADA
 LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S A

C E R T I F I C A

REFORMAS

ESCRITURA NO	FECHA	NOTARIA	FECHA	No-INS	LIBRO
1104	30-06-1959	04 CALI	07-07-1959	19467	
2309	26-12-1959	04 CALI	29-12-1959	20089	
1725	24-07-1962	04 CALI	26-07-1962	24528	
1824	31-07-1963	04 CALI	14-08-1963	26360	
2422	25-10-1963	04 CALI	28-10-1963	26717	

1720	16-09-1964 04 CALI	22-09-1964 28406
101	31-01-1966 04 CALI	01-02-1966 31039
552	21-03-1968 04 CALI	01-04-1968 35711
4964	12-12-1972 04 CALI	16-01-1973 02975 IX
1956	30-05-1973 04 CALI	13-06-1973 04337 IX
4964	12-12-1972 04 CALI	28-11-1973 05994 IX
5579	12-11-1973 04 CALI	28-11-1973 05995 IX
4406	30-09-1974 04 CALI	28-11-1974 10887 IX
192	03-02-1978 04 CALI	14-02-1978 25355 IX
3479	07-09-1979 04 CALI	19-09-1979 34204 IX
4274	12-12-1984 09 CALI	19-12-1984 73088 IX
1155	21-05-1985 07 CALI	03-06-1985 76917 IX
1553	20-06-1986 07 CALI	08-07-1986 85997 IX
1458	09-06-1987 07 CALI	24-12-1987 03508 IX
7222	14-12-1988 03 CALI	19-12-1988 13847 IX
4530	04-09-1989 03 CALI	07-09-1989 21508 IX
3865	02-08-1990 03 CALI	13-08-1990 31708 IX
8305	13-12-1995 03 CALI	23-01-1996 00557 IX
4559	16-11-1999 03 CALI	26-11-1999 07911 IX

C E R T I F I C A

VIGENCIA QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA Y SU DURACION ES HASTA EL 29 DE SEPTIEMBRE DEL AÑO 2057

C E R T I F I C A

OBJETO SOCIAL SE OCUPA EN A) FABRICACION, DISTRIBUCION Y VENTA EN EL TERRITORIO DE LA REPUBLICA DE COLOMBIA O EN EL EXTRANJERO DE CUALESQUIERA TIPOS DE VACUNAS, PRODUCTOS QUIMICOS, FARMACEUTICOS Y FISIOLOGICOS, REACTIVOS, ANTIBIOTICOS PARA USO HUMANO Y VETERINARIO, PRODUCTOS DIETETICOS, COLORANTES DE PERFUMERIA Y AFINES B) LA REPRESENTACION DE CASAS FABRICANTES NACIONALES O EXTRANJERAS DE ESTOS MISMOS PRODUCTOS C) FABRICACION, IMPORTACION, DISTRIBUCION Y VENTA DE CUALESQUIERA TIPOS DE PRODUCTOS VETERINARIOS D) LA REALIZACION DE TODOS LOS ACTOS, CONTRATOS, CONVENIOS, DIRECTAMENTE RELACIONADOS CON LOS FINES ANTES INDICADOS EN DESARROLLO DE SU OBJETO SOCIAL PODRA LA SOCIEDAD ADQUIRIR Y VENDER BIENES RAICES Y MUEBLES, DARLOS Y TOMARLOS EN ARRENDAMIENTO, GARANTIZAR CON HIPOTECA SOBRE LOS BIENES RAICES O CON PRENDA SOBRE LOS BIENES MUEBLES, OBLIGACIONES A CARGO DE LA SOCIEDAD, DAR Y RECIBIR A MUTUO COMERCIAL - DINERO - Y CELEBRAR LOS CONTRATOS COMERCIALES DE CAMBIO EN TODAS SUS MANIFESTACIONES, FUNDAR EMPRESAS QUE TENGAN LA MISMA FINALIDAD SOCIAL O ASOCIARSE CON ELLAS

C E R T I F I C A

883

C E R T I F I C A

ORGANOS DE DIRECCION Y ADMINISTRACION 1) ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS, 2) JUNTA DIRECTIVA, 3) GERENCIA GENERAL TAMBIEN TENDRA UN REVISOR FISCAL ADMINISTRACION LA ADMINISTRACION INMEDIATA DE LA SOCIEDAD, SU REPRESENTACION LEGAL Y LA GESTION DE LOS NEGOCIOS SOCIALES ESTARAN A CARGO DE UN GERENTE, DESIGNADO POR LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS

PARAGRAFO PRIMERO SUPLENTES EL GERENTE TENDRA TRES SUPLENTES, PRIMERO, SEGUNDO Y TERCERO QUE LO REEMPLAZARAN EN LOS CASOS DE FALTA TEMPORAL Y EN LAS ABSOLUTAS, MIENTRAS SE PROVEE EL CARGO

PARAGRAFO SEGUNDO FALTA ABSOLUTA ENTIENDESE POR FALTA ABSOLUTA DEL GERENTE, SU MUERTE, SU RENUNCIA ACEPTADA, SU SEPARACION DEL PUESTO SIN LICENCIA Y POR MAS DE TREINTA (30) DIAS

PARAGRAFO EL TERCER SUPLENTE DEL GERENTE GENERAL Y REPRESENTANTE LEGAL ESTARA LIMITADO EN SUS FUNCIONES A COMPROMETER LOS NEGOCIOS SOCIALES EN CUANTIA NO SUPERIOR A SETECIENTOS MILLONES DE PESOS MCTE COLOMBIANA (\$700 000 000.00), CELEBRAR CONTRATOS COMERCIALES DE COMPRAVENTA EN GENERAL YA SEA CON LA NACION (MINISTERIOS Y DEPARTAMENTOS ADMINISTRATIVOS), ENTIDADES DESCENTRALIZADAS ESTABLECIMIENTOS PUBLICOS, EMPRESAS INDUSTRIALES Y COMERCIALES DEL ESTADO SOCIEDADES DE ECONOMIA MIXTA) EMPRESAS SOCIALES CIVILES Y COMERCIALES, CUALQUIERA QUE SEA SU NATURALEZA Y EN CUANTIA NO SUPERIOR A SETECIENTOS MILLONES DE PESOS MCTE COLOMBIANA (\$700 000 000.00), CON FACULTADES PARA EXIGIR O SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS Y GARANTIAS NECESARIOS

FUNCIONES DEL GERENTE A) B) EJECUTAR Y HACER CUMPLIR LOS ACUERDOS Y DECISIONES DE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS Y DE LA JUNTA DIRECTIVA Y HACER USO DE LA RAZON SOCIAL C) REPRESENTAR LEGALMENTE A LA SOCIEDAD CONFORME A LA LEY ANTE TODAS LAS AUTORIDADES CIVILES, JUDICIALES, MILITARES, SANITARIAS, DE POLICIA, ADUANALES, POSTALES, ETC G) LLEVAR A CABO LA GESTION COMERCIAL Y FINANCIERA H) TENDRA LA PLENA RESPONSABILIDAD DE LA ACCION ADMINISTRATIVA, LA COORDINACION Y LA SUPERVISION GENERAL DE LA SOCIEDAD, LAS CUALES CUMPLIRA CON ARREGLO A LAS NORMAS DE LOS ESTATUTOS EN EL EJERCICIO DE SUS FUNCIONES, EL GERENTE PUEDE 1 - COMPARECER EN LOS JUICIOS, TRANSIGIR Y COMPROMETER LOS NEGOCIOS SOCIALES DE CUALQUIERA NATURALEZA QUE FUEREN, INTERPONER TODO GENERO DE RECURSOS Y CONSTITUIR APODERADOS QUE LO REPRESENTEN JUDICIAL O EXTRAJUDICIALMENTE 2 - ENAJENAR A CUALQUIER TITULO Y COMPRAR BIENES MUEBLES, CELEBRAR CONTRATOS COMERCIALES DE

ALFREDO LOPEZ Y CIA
REVISOR FISCAL

C E R T I F I C A

DOCUMENTO DCTO PRIVADO NRO S/N
FECHA 1996/02/28
FECHA INSCRIPCION 1996/03/06 NRO 01965 LIBRO 09

LA FIRMA ALFREDO LOPEZ Y CIA
NOMERO A

VIVIANA ESPINOSA ORTEGA
C C 31,939,154
REVISOR FISCAL PRINCIPAL

ALFREDO LOPEZ CAMPO
C C 8,241,912
REVISOR FISCAL SUPLENTE

C E R T I F I C A

CAPITAL	NRO	DE ACCIONES	VALOR NOMINAL
AUTORIZADO			
\$1,500,000,000 00	150,000,000		\$10 00
SUSCRITO			
\$903,756,830 00	90,375,683		\$10 00
PAGADO			
\$903,756,830 00	90,375,683		\$10 00

C E R T I F I C A

QUE A SU NOMBRE FIGURA MATRICULADO-EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO
EL NRO 005234-02 UN ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO DENOMINADO
LABORATÓRIO FRANCO COLOMBIANO-LAFRANCOL
UBICADO-EN LA.
- CR -1 No 46 84-
DE CALI
Y RENOVO-POR EL AÑO 2001

C E R T I F I C A

- 249831 -

FECHA - 15 DE NOVIEMBRE DE 2001. HORA 15 15 05 49 PAGINA - 05
0020534419

884

C.E - 119
VICEPRESIDENTEESTHER VENTURA DE RENDON
C C 38,979,831
PRIMER SUPLENTE DEL GERENTEROBERTO M VENTURA CRISPINO
C C 9,086,003
SEGUNDO SUPLENTE DEL GERENTELEONARDO GASTON DE BERNAL MORALES
C C 19,396,975
TERCER SUPLENTE DEL GERENTE

C E R T I F I C A

DOCUMENTO ACTA NRO 80
FECHA 1993/03/30
ORIGEN ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS
FECHA INSCRIPCION 1993/09/14 NRO 69919 LIBRO 09
FUERON NOMBRADOS

JUNTA DIRECTIVA

PRINCIPALES

ARTURO VELEZ GIL
C C 2,429,792ALVARO VISBAL NAVARRO
C C 7,425,050ROBERTO S VENTURA PAULY
C C 16,697,614

SUPLENTE

DAVID VENTURA CRISPINO
C C 14,439,023ALVARO VELEZ VICTORIA
C C 14,940,176MAURICE M VENTURA PAULY
C E 119

C E R T I F I C A

DOCUMENTO ACTA NRO 86
FECHA 1995/12/27
ORIGEN ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS
FECHA INSCRIPCION 1996/02/26 NRO 01691 - LIBRO - 09

FUERON NOMBRADOS

249831

AGINA 06

FECHA: 15 DE NOVIEMBRE DE 2001 HORA: 15:05:49 0020534419

ALFREDO LOPEZ Y CIA
REVISOR FISCAL

C E R T I F I C A :

DOCUMENTO: DCTO. PRIVADO NRO: S/N
FECHA: 1996/02/28
FECHA INSCRIPCION: 1996/03/06 NRO. 01965 LIBRO: 09

LA FIRMA ALFREDO LOPEZ Y CIA
NOMBRE A:

VIVIANA ESPINOSA ORTEGA
C.C. 31,939,154
REVISOR FISCAL PRINCIPAL

ALFREDO LOPEZ CAMPO
C.C. 8,241,912
REVISOR FISCAL SUPLENTE

C E R T I F I C A :

CAPITAL:	NRO. DE ACCIONES	VALOR NOMINAL
AUTORIZADO		
\$1,500,000,000.00	150,000,000	\$10.00
SUSCRITO		
\$903,756,830.00	90,375,683	\$10.00
PAGADO		
\$903,756,830.00	90,375,683	\$10.00

C E R T I F I C A :

QUE A SU NOMBRE FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO
EL NRO. 005234-02 UN ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO DENOMINADO:
LABORATORIO FRANCO COLÓMBIANO-LA FRANCOL.
UBICADO EN LA:
CR. 1 No. 46 84
DE CALI.
Y RENOVÓ POR EL AÑO 2001.

C E R T I F I C A :

249831-

FECHA 15 DE NOVIEMBRE DE 2001 HORA 15:05:49 PAGINA 07 0020534419

885

C E R T I F I C A

QUE A SU NOMBRE FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO
 EL NRO 369809-02 UN ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO DENOMINADO
 LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S A
 UBICADO EN LA
 CR FIA No 46 80
 DE CALI
 Y RENOVO POR EL AÑO 2001

C E R T I F I C A

QUE A SU NOMBRE FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO
 EL NRO 369810-02 UN ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO DENOMINADO
 LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S A
 UBICADO EN LA
 CR 1 No 46-32
 DE CALI
 Y RENOVO POR EL AÑO 2001

C E R T I F I C A

RENOVACION MATRICULA QUE LA SOCIEDAD EFECTUO LA RENOVACION DE
 SU MATRICULA MERCANTIL EL 31 DE MARZO DEL AÑO 2001

C E R T I F I C A

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

LOS ACTOS DE REGISTRO 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
 GOBERNATIVA

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 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

***** CONTINUA *****

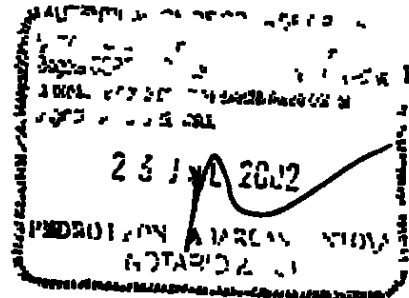
249831

PAGINA 08

FECHA 15 DE NOVIEMBRE DE 2001 HORA 15 15 05 49 0020534419

- DADO EN CALI A LOS 15 DIAS DEL MES DE NOVIEMBRE -
DEL AÑO 2,001 HORA 15 15 05 49

EL SECRETARIO





AA 3286877 TAMA TONCEBA 886

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

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

(2.00)), ante mí, JORGE ENRIQUE CAICEDO ZAMORANO, Notario T E P C E P O (Jo.) del Círculo de Cali, - - - - -

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

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

SEGUNDO: Que en tal carácter, por este público instrumento, concede Poder Especial pero amplio y suficiente a JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, vecino de Bogotá, identificado con C.C. # 79.152.473 e 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 todos los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con el comercio dentro de diferente naturaleza; acciones y procesos que promuevan o se den ante los tribunales de

ESTE PAPEL NO TIENE COSTO ALGUNO PARA EL USUARIO PEDRO LUIS CARRERAS SANTOYA NOTARIO 25 (E)

4539
0523

LUZ MERY CORREA
ELABORACION DE ESCRITURAS
Notaría 2ª de Cali

Los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con el comercio dentro de diferente naturaleza; acciones y procesos que promuevan o se den ante los tribunales de

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.

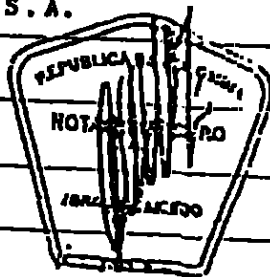
Leído el presente instrumento al otorgante, lo aprobó y en constancia firma con él el Notario de todo lo cual doy fe.

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

Juan m. Barberi

JUAN MANUEL BARBERI OSPINA

En rep. de TECNOQUIMICAS S.A.



El Notario Tercero de Cali

Dr. JORGE ENRIQUE CAICEDO ZAMORANO

27 JUL 2002
FONCABARGAN SANTON
ATA 3026 (4)

EN JUNIO DE ESTE AÑO SE ELEGIRA JUNTA DIRECTIVA 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 SIGUIENTE TELEFONO 8861339

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA 15 50 09

PAGINA 1-

00362263285

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION

887

EL SUSCRITO SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO DE CALI

C E R T I F I C A

NOMBRE

TECNOQUIMICAS S A

AFILIADO

DOMICILIO CALI VALLE

DIRECCION COMERCIAL CL 23 No 7 39

DIRECCION NOTIFICACION JUDICIAL CL 23 No 7 39

CIUDAD CALI

MATRICULA NRO 007049-04

C E R T I F I C A

NIT No 890 300 466 -5

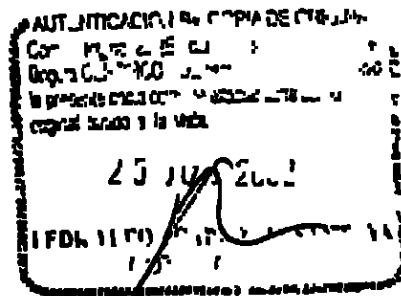
C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A



CAMARA DE COMERCIO DE CALI

DE 2 002

HORA 15 50 09

PAGINA

0036226328

NRO 2139

DESIGN

NOTARIA SEGUNDA CALI

DEL AÑO-

AMBIO SU

The diagrams show four different ways to connect two points with a line segment:

- a: A straight line segment connecting two points.
- b: A line segment connecting two points, with a small circle at the midpoint.
- c: A line segment connecting two points, with a small circle at the midpoint and a small circle at each end.
- d: A line segment connecting two points, with a small circle at the midpoint and a small circle at each end, and a small circle at the midpoint of the segment connecting the two end circles.

CONES -

- 3 -

4

References

21-12-1971 44716

THE NEW YORK PUBLIC LIBRARY

FECHA 23 DE MAYO DE 2 002 HORA 15:50 09 0036226328

6209	05-10-1973	02	CALI	15-10-1973	05505	IX
8741	31-12-1973	02	CALI	08-03-1974	07636	IX
9270	31-12-1974	02	CALI	31-01-1975	11772	IX
9504	31-12-1974	02	CALI	04-04-1975	12441	IX
7566	05-12-1975	02	CALI	09-01-1976	15581	IX
2671	09-05-1980	02	CALI	22-10-1980	41529	IX
779	10-03-1982	10	CALI	03 08 1982	54655	IX
4324	10-11-1982	10	CALI	30-06-1983	61172	IX
1269	18-03-1986	10	CALI	01-04-1986	83730	IX
5089	24-09-1986	10	CALI	29 09-1986	87933	IX
7064	04-11-1987	10	CALI	19-11 1987	02552	IX
7065	04-11-1987	10	CALI	19-11-1987	02553	IX
5929	14-07-1989	10	CALI	26 07-1989	20225	IX
8569	29-09-1989	10	CALI	02-10 1989	22250	IX
10571	04 12 1992	10	CALI	15-12 1992	60929	IX
10249	18-12 1995	10	CALI	20 12 1995	10214	IX
2359	22-05-1997	03	CALI	27 05 1997	03813	IX
2624	30-06-2000	03	CALI	07-07-2000	04740	IX
3814	15 09 2000	03	CALI	18-09 2000	06381	IX

889

C E R T I F I C A

VIGENCIA QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA Y SU DURACION ES HASTA EL 01 DE ENERO DEL AÑO 2057

C E R T I F I C A

OBJETO SOCIAL LA SOCIEDAD TIENE POR OBJETO A) LA FABRICACION EL ENVASADO LA IMPORTACION LA EXPORTACION LA VENTA Y DISTRIBUCION DE PRODUCTOS BIOLOGICOS Y QUIMICOS MEDICAMENTOS O PRODUCTOS FARMACEUTICOS PERFUMERIA O EFECTOS DE TOCADOR PRODUCTOS VETERINARIOS AGRICOLAS Y ALIMENTOS NATURALES Y/O PRODUCTOS DE CONSUMO POPULAR DE CUALQUIER NATURALEZA Y SERVICIOS EN GENERAL B) INVERTIR EN SOCIEDADES O EMPRESAS DE CUALQUIER NATURALEZA O ESPECIE DE LA SOCIEDAD MERCANTIL NACIONAL O EXTRANJERA QUE TENGAN COMO ACTIVIDAD O NEGOCIO PROPIO DE SU OBJETO LA FABRICACION DISTRIBUCION Y COMERCIO EN GENERAL DE PRODUCTOS BIOLOGICOS Y QUIMICOS MEDICAMENTOS O PRODUCTOS FARMACEUTICOS PERFUMERIA O EFECTOS DE TOCADOR PRODUCTOS VETERINARIOS AGRICOLAS ALIMENTOS NATURALES Y/O PROCESADOS PRODUCTOS DE CONSUMO POPULAR SERVICIOS EN GENERAL O LA EXPLOTACION DE ESTABLECIMIENTOS DE COMERCIO DEDICADOS A DICHO GIRO C) ADQUIRIR ACCIONES CUOTAS SOCIALES BONOS CEDULAS TITULOS U OTROS VALORES EN COMPANIAS DE CUALQUIER NATURALEZA O TIPO LEGAL DEDICADAS A LA EXPLOTACION DE CUALQUIER ACTIVIDAD ECONOMICA LICITA Y ENAJENARLAS D) LA EXPLOTACION DEL NEGOCIO DE LA PUBLICIDAD Y EL ESTABLECIMIENTO DE OFICINAS DEDICADAS A ESTE NEGOCIO O A LA CREACION DE ORGANOS DE PUBLICIDAD HABLADOS O ESCRITOS E) GARANTIZAR LAS OBLIGACIONES PROPIAS DE LOS ACCIONISTAS O DE TERCEROS 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

CERTIFICADO NACIONAL

159151

FECHA 23 DE MAYO

DE 2 002

HORA 15 50 09

PAGINA 0036226328

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

C E R T I F I C A

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

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

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

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

EN LA JUNTA DIRECTIVA SE ENTIENDE DELEGADO EL MAS AMPLIO MANDATO PARA ADMINISTRAR LA SOCIEDAD Y POR CONSIGUIENTE TENDRA ATRIBUCIONES SUFICIENTES PARA ORDENAR QUE SE EJECUTE O CELEBRE CUALQUIER ACTO O CONTRATO COMPRENDIDO DENTRO DEL OBJETO SOCIAL Y PARA ADOPTAR LAS DETERMINACIONES NECESARIAS EN ORDEN A QUE LA SOCIEDAD CUMPLA SUS FINES Y DE MANERA ESPECIAL TENDRA LAS SIGUIENTES FUNCIONES ENTRE OTRAS C) NOMBRAR Y REMOVER LIBREMENTE AL PRESIDENTE EJECUTIVO A LOS VICEPRESIDENTES EJECUTIVOS Y A LOS VICEPRESIDENTES ADMINISTRATIVOS E) DISPONER EL ESTABLECIMIENTO O LA CLAUSURA DE SUCURSALES O AGENCIAS DENTRO O FUERA DEL DOMICILIO SOCIAL F) FIJAR LAS POLITICAS DE LA SOCIEDAD EN LOS DIFERENTES ORDENES DE SU ACTIVIDAD ESPECIALMENTE EN MATERIA FINANCIERA ECONOMICA Y LABOAL APROBAR PLANES DE INVERSION Y DE PRODUCCION DECIDIR SOBRE NUEVAS LINEAS DE PRODUCCION Y VENTA ESTABLECER NORMAS GENERALES EN MATERIA DE PRECIOS Y DE VENTAS DE LOS PRODUCTOS ELABORADOS POR LA SOCIEDAD O DE LOS MATERIALES Y DEMAS ELEMENTOS EN QUE ELLA NEGOCIE Y DICTAR NORMAS Y REGLAMENTOS PARA LA ORGANIZACION Y EL FUNCIONAMIENTO DE TODAS LAS DEPENDENCIAS DE LA SOCIEDAD

CERTIFICADO NACIONAL

FECHA - 23 DE MAYO

DE 2 002

HORA 15 50 09

PAGINA 5
0036226328

G) DETERMINAR LA APLICACION QUE DEBA DARSE A LAS UTILIDADES QUE CON EL CARACTER DE RESERVAS DE INVERSION 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 RAICES CUYA CUANTIA SEA SUPERIOR A \$100 000 000 00 MONEDA CORRIENTE 2) CONSTITUIR PRENDA SOBRE BIENES SOCIALES O DARLOS EN ANTICRESIS PARA ACTOS O CONTRATOS CUYA CUANTIA SEA SUPERIOR A \$100 000 000 00 MONEDA CORRIENTE 3) HACER 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 CUANTIA SUPERIOR A \$100 000 000 00 MONEDA LEGAL 4) AUTORIZAR LOS CONTRATOS DE MUTUO QUE PUEDAN CELEBRAR LA SOCIEDAD LOS REPRESENTANTES LEGALES CUANDO SU CUANTIA SEA SUPERIOR A \$100 000 000 00 MONEDA LEGAL COLOMBIANA O A US\$300 000 00 L) AUTORIZAR AL REPRESENTANTE LEGAL PARA QUE SOLICITE LLEGADO EL CASO QUE SE ADMITA A LA COMPANIA A LA CELEBRACION DE CONCORDATO PREVENTIVO CON SUS ACREEDORES M) SERVIR DE ORGANO CONSULTIVO Y ASESOR DE LOS REPRESENTANTES DE LA COMPANIA

LA ADMINISTRACION INMEDIATA DE LA COMPANIA SU REPRESENTACION LEGAL Y LA GESTION DE LOS NEGOCIOS SOCIALES ESTARAN A CARGO DEL PRESIDENTE EJECUTIVO Y DE LOS TRES VICEPRESIDENTES EJECUTIVOS DESIGNADOS POR LA JUNTA DIRECTIVA PARA PERIODOS DE UN AÑO REELEGIBLES INDEFINIDAMENTE Y REMOVIBLES LIBREMENTE POR ELLA EN CUALQUIER TIEMPO QUIENES COMO REPRESENTANTES LEGALES PODRAN ACTUAR CONJUNTA O SEPARADAMENTE CON IGUALDAD DE FUNCIONES Y CALIDADES TODOS LOS EMPLEADOS DE LA COMPANIA CON EXCEPCION DE LOS DESIGNADOS POR LA ASAMBLEA DE ACCIONISTAS Y LOS DEPENDIENTES DEL REVISOR FISCAL SI LOS HUBIERE ESTARAN SOMETIDOS EN EL DESEMPEÑO DE SUS CARGOS A LOS REPRESENTANTES LEGALES

LOS REPRESENTANTES LEGALES SON MANDATARIOS CON REPRESENTACION INVESTIDOS DE FUNCIONES EJECUTIVAS Y ADMINISTRATIVAS Y COMO TALES TIENEN A SU CARGO LA REPRESENTACION LEGAL DE LA COMPANIA LA GESTION COMERCIAL Y FINANCIERA LA RESPONSABILIDAD DE LA ACCION ADMINISTRATIVA LA COORDINACION Y LA SUPERVISION GENERAL DE LA EMPRESA LAS CUALES CUMPLIRAN CON ARREGLO A LAS NORMAS DE LOS ESTATUTOS Y A LAS DISPOSICIONES LEGALES Y CON SUJECION A LAS ORDENES E INSTRUCCIONES DE LA JUNTA DIRECTIVA

COMO REPRESENTANTES LEGALES DE LA COMPANIA 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 CARACTER SIMPLEMENTE PREPARATORIO ACCESORIO O COMPLEMENTARIO PARA LA REALIZACION DE LOS FINES QUE PERSIGUE LA SOCIEDAD Y LOS QUE SE RELACIONAN DIRECTAMENTE CON LA EXISTENCIA Y EL FUNCIONAMIENTO DE LA MISMA LOS REPRESENTANTES QUEDAN INVESTIDOS DE PODERES ESPECIALES PARA TRANSIGIR ARBITRAR Y COMPROMETER LOS NEGOCIOS SOCIALES

CERTIFICADO NACIONAL

PAGINA 6

FECHA 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA 15 50 09

0036226328

PROMOVER O COADYUVAR ACCIONES JUDICIALES ADMINISTRATIVAS O
CONTENCIOSO ADMINISTRATIVAS EN QUE LA COMPANIA TENGA INTERES E
INTERPONER TODOS LOS RECURSOS QUE SEAN PROCEDENTES CONFORME A LA
LEY DESISTIR DE LAS ACCIONES O RECURSOS QUE INTERPONGAN
NOVAR OBLIGACIONES O CREDITOS DAR O RECIBIR BIENES EN PAGO
CONSTITUIR APODERADOS JUDICIALES O EXTRAJUDICIALES DELEGARLES
FACULTADES REVOCAR MANDATOS Y SUSTITUCIONES

PARAGRAFO LOS REPRESENTANTES LEGALES DE LA SOCIEDAD TIENEN
AMPLIAS FACULTADES SIN NINGUNA LIMITACION Y SIN REQUERIR
AUTORIZACION PREVIA DE LA JUNTA DIRECTIVA PARA ACTUAR EN
NOMBRE DE LA SOCIEDAD EN LICITACIONES PUBLICAS PRIVADAS O
CUALQUIER OTRA MODALIDAD DE CONTRATACION PRESENTAR PROPUESTAS
ACEPTAR ADJUDICACIONES Y CONTRATAR SIN LIMITACION DE CUANTIA
ALGUNA ANTE LAS ENTIDADES PUBLICAS EMPRESAS INDUSTRIALES Y
COMERCIALES DEL ESTADO SOCIEDADES DE ECONOMIA MIXTA BIEN SEAN
ELLAS DEL ORDEN NACIONAL DISTRITAL DEPARTAMENTAL O MUNICIPAL

C E R T I F I C A

NOMBRAMIENTOS

DOCUMENTO ACTA

NRO 393

FECHA 1993/01/20

ORIGEN JUNTA DIRECTIVA

FECHA INSCRIPCION 1993/01/26

NRO 62203

LIBRO 09

FUERON NOMBRADOS

FRANCISCO JOSE BARBERI OSPINA

C C 14 445 880

PRESIDENTE EJECUTIVO

JUAN MANUEL BARBERI OSPINA

C C 14 949 561

VICEPRESIDENTE EJECUTIVO

JUAN B DE LOS RIOS GUTIERREZ

C C 17 108 621

VICEPRESIDENTE EJECUTIVO

EMILIO SARDI APARICIO

C C 14 434 582

VICEPRESIDENTE EJECUTIVO

C E R T I F I C A

DOCUMENTO ACTA

NRO 38

FECHA 1992/02/03

ORIGEN ASAMBLEA EXTRAORDINARIA DE ACCIONISTAS

FECHA INSCRIPCION 1992/06/05

NRO 54016

LIBRO 09

DOCUMENTO ACTA

NRO 52

159154
CAMARA DE COME

FECHA 23 DE MAYO DE 2002 HORA 15 50 09 0036226328

FECHA: 1999/03/26

ORIGEN ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS.

FECHA-INSCRIPCION 1999/05/10 NRO , 03193 - - LIBRO- 09

DOCUMENTO - ACTA

NRO - 54

FECHA 2000/03/31

ORIGEN ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS

FECHA INSCRIPCION 2000/05/24 NRO 03622 LIBRO 09

FUERON NOMBRADOS

JUNTA DIRECTIVA

PRINCIPALES

FRANCISCO JOSE BARBERI O
C C 14 445 880

JUAN MANUEL BARBERI O
C C 14 949 561

JUAN B DE LOS RIOS G
C C 17 108 621

EMILIO SARDI A
C C 14 434 582

DIEGO QUIJANO REISSNER
C C 16 615 708

SUPLENTES

GUSTAVO SANCHEZ L
C C 16 625 960

VICTOR ROSA G
C C 6 811 102

CARLOS ALBERTO JIMENEZ
C C 16 702 695

ERNESTO TRUJILLO PEREZ
C C 14 984 104

ANA MARIA ALVAREZ
C C 31 170 896

C E R T I F I C A

DOCUMENTO ACTA NRO 54

FECHA 2000/03/31

ORIGEN ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS

FECHA INSCRIPCION 2000/05/03 NRO 02989 LIBRO 09

FUERON NOMBRADOS

ARTHUR ANDERSEN & CIA LTDA
NIT 860 039 453
REVISOR FISCAL

C E R T I F I C A

DOCUMENTO DCTO PRIVADO NRO S/N

FECHA 2000/04/27

FECHA INSCRIPCION 2000/05/03 NRO 02990 LIBRO 09

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

PAGINA

FECHA 23 DE MAYO

DE 2 002

HORA 15 50 09

0036226328

LA FIRMA ARTHUR ANDERSEN & CIA LTDA

NOMBRE A

JUAN CARLOS GUTIERREZ GONZALEZ

C C 16 737 040

REVISOR FISCAL PRINCIPAL

C E R T I F I C A

DOCUMENTO DCTO PRIVADO

NRO S/N

FECHA 2001/09/03

FECHA INSCRIPCION 2001/10/25 NRO 06933

LIBRO 09

LA FIRMA ARTHUR ANDERSEN & CIA LTDA

NOMBRE A

GLORIA CRISTINA BLANCO GIRALDO

C C 66 827 344

REVISOR FISCAL SUPLENTE

C E R T I F I C A

QUE EL 25 DE JULIO DEL AÑO 1996 BAJO EL NRO 00144 DEL LIBRO V SE INSCRIBIO EN LA CAMARA DE COMERCIO LA ESCRITURA NRO 5235 DEL 19 DE JULIO DEL AÑO 1996 NOTARIA DECIMA DE CALI

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 LOS 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)

CERTIFICADO NACIONAL

1031100

FECHA 23 DE MAYO

DE 2 002

HORA 15 50 09

PAGINA 9

0036226328

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

C E R T I F I C A

QUE EL 02 DE AGOSTO DEL AÑO 1999 BAJO EL NRO 00323 DEL LIBRO V SE INSCRIBIO EN LA CAMARA DE COMERCIO LA ESCRITURA NRO 2719 DEL 15 DE JULIO DEL AÑO 1999 NOTARIA TERCERA CALI

MEDIANTE LA CUAL SE CONCEDE PODER ESPECIAL PERO AMPLIO Y SUFICIENTE A SAMUEL GOMEZ UPEGUI MAYOR DE EDAD VECINO DE CALI IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO 16 633 490 GERENTE DEL DISTRITO DE VENTAS DEL OCCIDENTE COLOMBIANO DE LA SOCIEDAD CON SEDE EN CALI UBICADO EN LA CALLE 23 NRO 4-66 PARA EL EJERCICIO DE LAS SIGUIENTES FACULTADES 1) PARA QUE EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S A Y EN ASUNTOS QUE TENGA QUE VER CON EL DISTRITO DE VENTAS PROMUEVA ACCIONES EN NOMBRE DE ESTA ANTE ENTIDADES PUBLICAS FUNCIONARIOS O EMPLEADOS NACIONALES DEPARTAMENTALES Y MUNICIPALES DEL ORDEN JUDICIAL ADMINISTRATIVO O POLICIVO YA SEA EN PROCESOS ACTUACIONES SIMPLES ACTOS O DILIGENCIAS Y GESTIONES DE CARACTER LABORAL CIVIL COMERCIAL Y POLICIVO CON FACULTADES DE DESISTIMIENTO ALLANAMIENTO Y CONCILIACION EN LOS QUE EL ESTABLECIMIENTO ESTE VINCULADO COMO DEMANDANTE DEMANDADO O TERCERO INTERVINIENTE PARAGRAFO LA FACULTAD DE CONCILIACION DESISTIMIENTO Y ALLANAMIENTO SE LIMITA HASTA LA SUMA EQUIVALENTE A CINCUENTA (50) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES 2) PARA QUE OTORQUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES CIVILES COMERCIALES Y PENALES TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA SIN LIMITACION DE CUANTIA CON EXPRESA FACULTAD PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACION CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR DESISTIR CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS GESTIONES JUDICIALES ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRAPROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS DEL ESTABLECIMIENTO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL ANTERIOR 3) PARA SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE TRABAJO Y DARLOS POR TERMINADO DEL PERSONAL VINCULADO O QUE SE VINCULE AL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO 4) 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 5) PARA QUE EN DESARROLLO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO EJERZA LAS SIGUIENTES FACULTADES ESPECIALES A) COMPRAR Y PERMUTAR TODA CLASE DE BIENES MUEBLES CUYA FINALIDAD SEA NECESARIA PARA EL MEJOR DESEMPEÑO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO HASTA

CERTIFICADO NACIONAL

PAGINA 10

FECHA 23 DE MAYO

DE 2 002

HORA 15 50 09

0036226328

POR LA SUMA QUE INDIQUE LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD PARAGRAFO ES ENTENDIDO QUE EL APODERADO EN SU CONDICION DE GERENTE ESTA FACULTADO PARA REALIZAR LA VENTA SIN LIMITACION DE CUANTIA DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS B) MANEJAR LAS CUENTAS CORRIENTES CON FACULTADES PARA GIRAR CHEQUES HASTA POR LA CUANTIA QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD C) OTORGAR CREDITOS EN DESARROLLO DE LAS VENTAS DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS DE ACUERDO CON LO QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD D) RECIBIR A NOMBRE DE LA SOCIEDAD CUALQUIER SUMA DE DINERO EXPIDIENDO LOS COMPROBANTES EN QUE CONSTE EL PAGO

C E R T I F I C A

QUE EL 05 DE OCTUBRE DEL AÑO 1999 BAJO EL NRO 00356 DEL LIBRO V SE INSCRIBIO EN LA CAMARA DE COMERCIO LA ESCRITURA NRO 3703 DEL 17 DE SEPTIEMBRE DEL AÑO 1999 NOTARIA TERCERA CALI

MEDIANTE LA CUAL SE CONCEDE PODER ESPECIAL PERO AMPLIO Y SUFICIENTE AL SENOR A PIO CLAUDIO GUTIERREZ BOTERO MAYOR DE EDAD VECINO DE MEDELLIN IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO 8 238 529 DE MEDELLIN GERENTE DEL DISTRITO DE VENTAS DE LA REGIONAL DE ANTIOQUIA DE LA SOCIEDAD CON SEDE EN MEDELLIN PARA EL EJERCICIO DE LAS SIGUIENTES FACULTADES

1) PARA QUE EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S A Y EN ASUNTOS QUE TENGA QUE VER CON EL DISTRITO DE VENTAS PROMUEVA ACCIONES EN NOMBRE DE ESTA ANTE ENTIDADES PUBLICAS FUNCIONARIOS O EMPLEADOS NACIONALES DEPARTAMENTALES Y MUNICIPALES DEL ORDEN JUDICIAL ADMINISTRATIVO O POLICIVO YA SEA EN PROCESOS ACTUACIONES SIMPLES ACTOS O DILIGENCIAS Y GESTIONES DE CARACTER LABORAL CIVIL COMERCIAL Y POLICIVO CON FACULTADES DE DESISTIMIENTO ALLANAMIENTO Y CONCILIACION EN LOS QUE EL ESTABLECIMIENTO ESTE VINCULADO COMO DEMANDANTE DEMANDADO O TERCERO INTERVINIENTE

PARAGRAFO LA FACULTAD DE CONCILIACION DESISTIMIENTO Y ALLANAMIENTO SE LIMITA HASTA LA SUMA EQUIVALENTE A CINCUENTA (50) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES 2) PARA QUE OTORQUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES CIVILES COMERCIALES Y PENALES TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA SIN LIMITACION DE CUANTIA CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACION CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR DESISTIR CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS GESTIONES JUDICIALES ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRAPROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS DEL ESTABLECIMIENTO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL ANTERIOR 3) PARA SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE TRABAJO Y DARLOS POR TERMINADO DEL PERSONAL VINCULADO O QUE SE VINCULE AL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO 4) PARA CONSTITUIR APODERADO O APODERADOS EN DESARROLLO DE LA REPRESENTACION LABORAL SI ASI LO CONSIDERA NECESARIO TENIENDO SUMA DILIGENCIA PARA QUE

CERTIFICADO NACIONAL

FECHA 23 DE MAYO

DE 2 002

HORA 15 50 09

PAGINA II
0036226328

TECNOQUIMICAS S A EN NINGUN CASO QUEDE SIN LA DEBIDA REPRESENTACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y OBLIGACIONES LABORALES -5)- PARA QUE EN DESARROLLO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO EJERZA LAS SIGUIENTES FACULTADES ESPECIALES - A) COMPRAR Y PERMUTAR TODA CLASE DE BIENES MUEBLES CUYA FINALIDAD SEA NECESARIA PARA EL MEJOR DESEMPEÑO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO HASTA POR LA SUMA QUE INDIQUE LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD PARAGRAFO ES ENTENDIDO QUE EL APODERADO EN SU CONDICION DE GERENTE ESTA FACULTADO PARA REALIZAR LA VENTA SIN LIMITACION DE CUANTIA DE LOS ARTICULO PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS B) MANEJAR LAS CUENTAS CORRIENTES CON FACULTADES PARA GIRAR CHEQUES HASTA POR LA CUANTIA QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD C) OTORGAR CREDITOS EN DESARROLLO DE LAS VENTAS DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS DE ACUERDO CON LO QUE DETERMINE LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTO INTERNOS DE LA SOCIEDAD D) RECIBIR A NOMBRE DE LA SOCIEDAD CUALQUIER SUMA DE DINERO EXPIDIENDO LOS COMPROBANTES EN QUE CONSTE EL PAGO

C E R T I F I C A

QUE EL 06 DE SEPTIEMBRE DEL AÑO 2001 BAJO EL NRO 00213 DEL LIBRO V SE INSCRIBIO EN LA CAMARA DE COMERCIO LA ESCRITURA NRO 2873 DEL 10 DE JULIO DEL AÑO 2001 NOTARIA TERCERA CALI

MEDIANTE LA CUAL SE CONCEDE PODER ESPECIAL AMPLIO Y SUFICIENTE A MARIA TERESA CANON DE GUZMAN IDENTIFICADA CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO 31 238 104 DE CALI CARLOS ARTURO PENA NIETO IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO 19 483 439 DE BOGOTA Y ANGELA MARIA CORREA CARDONA IDENTIFICADA CON LA CEDULA DE CIUDADANIA No 66 835 555 DE CALI LA PRIMERA COMO PRINCIPAL Y EL SEGUNDO COMO PRIMER SUPLENTE Y LA TERCERA COMO SEGUNDA SUPLENTE PARA QUE REPRESENTEN A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS ASUNTOS CAMBIARIOS CON FACULTAD PARA FIRMAR DECLARACIONES DE CAMBIOS SEA POR CREDITOS EN MONEDA EXTRANJERA POR MOVIMIENTOS DE LAS CUENTAS CORRIENTES DE COMPENSACION IMPORTACIONES DE BIENES Y SERVICIOS TRANSFERENCIAS Y OTROS CONCEPTOS REGISTRO DE PRESTAMO EN MONEDA EXTRANJERA OTORGADOS A LA EMPRESA EN SU CONDICION DE RESIDENTE Y TODOS AQUELLOS DOCUMENTOS O DECLARACIONES QUE DEBAN HACERSE ANTE EL BANCO DE LA REPUBLICA U OTRAS ENTIDADES GUBERNAMENTALES RESPECTO DE OPERACIONES EN EL MERCADO CAMBIARIO LOS APODERADOS SUSCRIBIRAN TODOS LOS DOCUMENTOS Y REALIZAR TODOS LOS ACTOS QUE OBLIGUEN A TECNOQUIMICAS S A ANTE LAS AUTORIDADES CAMBIARIAS PUDIENDO IGUALMENTE NOTIFICARSE DE TODAS LAS ACTUACIONES ACTOS ADMINISTRATIVOS DILIGENCIAS O GESTIONES RELACIONADAS O QUE SE DERIVEN DE DICHA ACTIVIDAD Y EN GENERAL PARA QUE ASUMA LA PERSONERIA A NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S A SIEMPRE QUE LO ESTIMEN CONVENIENTE DE MANERA QUE EN NINGUN CASO QUEDE SIN LA DEBIDA REPRESENTACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y CUMPLIMIENTO DE OBLIGACIONES DE CARACTER CAMBIARIO Y EN LOS ASUNTOS CONCERNIENTES PARA LAS MATERIAS DE QUE TRATA ESTE

FECHA 23 DE MAYO

DE 2 002

HORA 15 50 09

PAGINA 12

0036226328

PODER LOS APODERADOS SE CENIRAN RIGUROSAMENTE A LOS TERMINOS
EXPRESADOS EN ESTE MANDATO QUE SE OTORGA POR TERMINO INDEFINIDO
Y CUALQUIER NOTIFICACION O REVOCATORIA SE HARA EXPRESAMENTE POR
ESCRITURA PUBLICA

C E R T I F I C A

QUE EL 13 DE FEBRERO DEL AÑO 2002 BAJO EL NRO 00298 DEL
LIBRO V SE INSCRIBIO EN LA CAMARA DE COMERCIO LA ESCRITURA
NRO 307 DEL 31 DE ENERO DEL AÑO 2002 NOTARIA TERCERA
CALI

MEDIANTE LA CUAL SE LE CONCEDE PODER ESPECIAL AMPLIO Y
SUFICIENTE A JORGE ROBERTO OBANDO RODRIGUEZ MAYOR DE EDA
VECINO DE ESTA CIUDAD IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA
NRO 14 960 183 DE CALI PARA QUE EN NOMBRE Y REPRESENTACION DE
LA SOCIEDAD CUYA PERSONERIA OSTENTA 1o) PROMUEVA O DESISTA
DE ACCIONES ANTE CORPORACIONES ENTIDADES O FUNCIONARIOS DEL
ORDEN JUDICIAL O GUBERNATIVO YA SEA EN PROCESOS ACTUACIONES O
ACTOS SIMPLES DILIGENCIAS O GESTIONES EN QUE TECNOQUIMICAS
S A TENGA INTERES COMO ACTOR DEMANDANDO O TERCERO
INTERVINIENTE EN RELACION CON LOS ASUNTOS DE CARACTER LABORAL
POLICIVO PENAL O DE FISCALIA EN QUE LA EMPRESA SEA PARTE
ACTIVA O PASIVA CON CAPACIDAD PARA NOTIFICARSE Y CONTESTAR Y
HACERSE PARTE DE ELLOS EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S A 2o)
SUSCRIBA Y DE POR TERMINADO LOS CONTRATOS DE 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)
OTORGUE 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
REPRESENTE 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

848

CERTIFICADO NACIONAL

PAGINA 13

FECHA 23 DE MAYO

DE 2 002

HORA 15 50 09

0036226328

CONCILIAR O COMPROMETER NOMBRAR APODERADOS PRESENTAR LOS CREDITOS APORTAR LAS PRUEBAS QUE ESTIME NECESARIAS ASISTIR A LAS AUDIENCIAS PRELIMINARES Y DEFINITIVAS ACORDAR FORMULAS DE PAGO RECIBIR Y EN GENERAL PARA EJERCER TODAS AQUELLAS GESTIONES NECESARIAS PARA OBTENER EL RECONOCIMIENTO Y PAGO DE LOS CREDITOS PRESENTADOS LAS FACULTADES AQUI ESTABLECIDAS ESTAN LIMITADAS PARA LOS CREDITOS HASTA POR CUANTIA DE QUINIENTOS (500) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES PARAGRAFO IGUALMENTE QUEDA FACULTADO PARA ACEPTAR Y REPRESENTAR A TECNOQUIMICAS CUANDO LA EMPRESA SEA NOMBRADA EN JUNTA DE ACREEDORES O EN ORGANOS EQUIVALENTES O SIMILARES EN LOS PROCESOS QUE TRAMITEN ANTE LA SUPERINTENDENCIA DE SOCIEDADES O ANTE LAS ENTIDADES PERTINENTES CUANDO SE TRATE DE OTRA CLASE DE DEUDORES 7o) REPRESENTA A TECNOQUIMICAS S A EN LOS PROCEDIMIENTOS DE CONCILIACION QUE LOS DEUDORES DE LA SOCIEDAD CONVOQUEN ANTE LAS ENTIDADES FACULTADAS PARA ELLO CON EL FIN OBTENER UN ACUERDO EN EL PAGO DE LAS ACREENCIAS CON EXPRESAS FACULTADES PARA TRANSIGIR DESISTIR CONCILIAR O COMPROMETER Y RECIBIR FACULTADES QUE SE LIMITAN HASTA POR LA SUMA DE QUINIENTOS (500) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES 8o) REVISE LOS EXPEDIENTES DE LOS PROCESOS JUDICIALES DE CARACTER EJECUTIVO EN QUE LA SOCIEDAD SEA PARTE DEMANDANTE EN TODO EL TERRITORIO NACIONAL PARA LA RECUPERACION DE SUS ACREENCIAS 9o) APRUEBE Y SUSCRIBA ACUERDOS PRIVADOS DE PAGO Y CONCILIACIONES DE OBLIGACIONES A FAVOR DE TECNOQUIMICAS POR LA VENTA DE SUS PRODUCTOS HASTA POR LA SUMA DE (500) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES

C E R T I F I C A

QUE EL 13 DE FEBRERO DEL AÑO 2002 BAJO EL NRO 00300 DEL LIBRO V SE INSCRIBIO EN LA CAMARA DE COMERCIO LA ESCRITURA NRO 309 DEL 31 DE ENERO DEL AÑO 2002 NOTARIA TERCERA CALI

MEDIANTE LA CUAL SE LE CONCEDE PODER ESPECIAL PERO AMPLIO Y SUFICIENTE A DANIEL AMEZQUITA MAYOR DE EDAD VECINO DE BARRANQUILLA IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO 8 681 962 DE BARRANQUILLA GERENTE DEL DISTRITO DE VENTAS DE LA REGIONAL DE LA ZONA ATLANTICA DE LA SOCIEDAD CON SEDE EN BARRANQUILLA PARA EL EJERCICIO DE LA SIGUIENTES FACULTADES 1) PARA QUE EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S A Y EN ASUNTOS QUE TENGA QUE VER CON EL DISTRITO DE VENTAS SE NOTIFIQUE Y PROMUEVA ACCIONES EN NOMBRE DE ESTA ANTE ENTIDADES PUBLICAS FUNCIONARIOS O EMPLEADOS NACIONALES DEPARTAMENTALES Y MUNICIPALES DEL ORDEN JUDICIAL ADMINISTRATIVO POLICIVO PENAL O DE FISCALIA YA SEA EN PROCESOS ACTUACIONES SIMPLES ACTOS O DILIGENCIAS Y GESTIONES CON FACULTADES DE DESISTIMIENTO ALLANAMIENTO Y CONCILIACION EN LOS QUE EL ESTABLECIMIENTO ESTE VINCULADO COMO DEMANDANTE DEMANDADO O TERCERO INTERVINIENTE PARAGRAFO LA FACULTAD DE CONCILIACION DESISTIMIENTO Y ALLANAMIENTO SE LIMITA HASTA LA SUMA EQUIVALENTE A CINCUENTA (50) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES 2) PARA QUE OTORQUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES CIVILES COMERCIALES Y PENALES TENDIENTES A LA RECUPERACION DE

154161-20

0036226328

902

1

33

1017629-7

CERTIFICADO NACIONAL

PAGINA 15

FECHA 23 DE MAYO

DE 2 002

HORA 15 50 09

0036226328

91-200 418- DE-BUCARAMANGA GERENTE DEL-DISTRITO-DE-VENTAS-DE-LA REGIONAL ORIENTE DE LA SOCIEDAD CON-SEDE EN BUCARAMANGA PARA EL EJERCICIO DE LAS SIGUIENTES FACULTADES 1) PARA QUE EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S A Y EN ASUNTOS QUE TENGA QUE VER CON EL DISTRITO DE VENTAS SE NOTIFIQUE Y PROMUEVA ACCIONES EN NOMBRE DE ESTA ANTE ENTIDADES PUBLICAS FUNCIONARIOS O EMPLEADOS NACIONALES DEPARTAMENTALES Y MUNICIPALES DEL ORDEN JUDICIAL ADMINISTRATIVO POLICIVO PENAL O DE FISCALIA YA SEA EN PROCESOS ACTUACIONES SIMPLES ACTOS O DILIGENCIAS Y GESTIONES CON FACULTADES DE DESISTIMIENTO ALLANAMIENTO Y CONCILIACION EN LOS QUE EL ESTABLECIMIENTO ESTE VINCULADO COMO DEMANDANTE DEMANDADO O TERCERO INTERVINIENTE PARAGRAFO LA FACULTAD DE CONCILIACION DESISTIMIENTO Y ALLANAMIENTO SE LIMITA HASTA LA SUMA EQUIVALENTE A CINCUENTA (50) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES 2) PARA QUE OTORQUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES CIVILES COMERCIALES Y PENALES TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA SIN LIMITACION DE CUANTIA CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACION CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR DESISTIR CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS GESTIONES JUDICIALES ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRA PROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS RELACIONADOS CON EL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL ANTERIOR 3) PARA QUE OTORQUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA HACERSE PARTE EN LOS PROCESOS CONCORDATARIOS DE LIQUIDACION OBLIGATORIA O REESTRUCTURACION ECONOMICA QUE SE TRAMITEN ANTE LA SUPERINTENDENCIA DE SOCIEDADES O ANTE OTRAS SUPERINTENDENCIAS O ENTIDADES CUANDO SE TRATE DE OTRA CLASE DE DEUDORES TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA SIN LIMITACION DE CUANTIA CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS DIVERSAS AUDIENCIAS CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR DESISTIR CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS GESTIONES JUDICIALES ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRA PROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS DEL ESTABLECIMIENTO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRFO DEL NUMERAL PRIMERO 4) PARA SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE TRABAJO Y DARLOS POR TERMINADO DEL PERSONAL VINCULADO O QUE SE VINCULE AL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO 5) PARA CONSTITUIR APODERADO O APODERADOS EN DESARROLLO DE LA REPRESENTACION LABORAL SI ASI LO CONSIDERA NECESARIO TENIENDO SUMA DILIGENCIA PARA QUE TECNOQUIMICAS S A EN NINGUN CASO QUEDE SIN LA DEBIDA REPRESENTACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y OBLIGACIONES LABORALES 6) PARA QUE EN DESARROLLO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO EJERZA LAS SIGUIENTES FACULTADES ESPECIALES A) COMPRAR Y PERMUTAR TODA CLASE DE BIENES MUEBLES CUYA FINALIDAD SEA NECESARIA PARA EL MEJOR DESEMPEÑO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO HASTA POR LA SUMA QUE INDIQUE LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD PARAGRAFO ES ENTENDIDO QUE EL APODERADO EN SU CONDICION DE GERENTE ESTA FACULTADO PARA REALIZAR LA VENTA SIN LIMITACION DE CUANTIA DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS B) MANEJAR LAS CUENTAS CORRIENTES CON FACULTADES PARA

FECHA 23 DE MAYO

DE 2 002

HORA 15 50 09

0036226328

~~GIRAR CHEQUES HASTA POR LA CUANTÍA QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD C) OTORGAR CRÉDITOS EN DESARROLLO DE LAS VENTAS DE LOS ARTÍCULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS DE ACUERDO CON LO QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD D) RECIBIR A NOMBRE DE LA SOCIEDAD CUALQUIER SUMA DE DINERO EXPIDIENDO LOS COMPROBANTES EN QUE CONSTE EL PAGO -)))~~

C E R T I F I C A

QUE EL 04 DE MARZO DEL AÑO 2002 BAJO EL NRO 00318 DEL
LIBRO V SE INSCRIBIO EN LA CAMARA DE COMERCIO LA ESCRITURA
NRO 308 DEL 31 DE ENERO DEL AÑO 2002 NOTARIA TERCERA
CALI

MEDIANTE LA CUAL SE CONCEDE PODER ESPECIAL PERO AMPLIO Y SUFICIENTE A HERNANDO ANGULO MOYANO MAYOR DE EDAD VECINO DE BOGOTA IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO 19 322 139 DE BOGOTA GERENTE DEL DISTRITO DE VENTAS DE LA REGIONAL CUNDINAMARCA DE LA SOCIEDAD CON SEDE EN BOGOTA PARA EL EJERCICIO DE LAS SIGUIENTES FACULTADES 1) PARA QUE EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S A Y EN ASUNTOS QUE TENGA QUE VER CON EL DISTRITO DE VENTAS SE NOTIFIQUE Y PROMUEVA ACCIONES EN NOMBRE DE ESTA ANTE ENTIDADES PUBLICAS FUNCIONARIOS O EMPLEADOS NACIONALES DEPARTAMENTALES Y MUNICIPALES DEL ORDEN JUDICIAL ADMINISTRATIVO POLICIVO PENAL O DE FISCALIA YA SEA EN PROCESOS ACTUACIONES SIMPLES ACTOS O DILIGENCIAS Y GESTIONES CON FACULTADES DE DESISTIMIENTO ALLANAMIENTO Y CONCILIACION EN LOS QUE EL ESTABLECIMIENTO ESTE VINCULADO COMO DEMANDANTE DEMANDADO O TERCERO INTERVINIENTE

PARAGRAFO LA FACULTAD DE CONCILIACION DESISTIMIENTO Y ALLANAMIENTO SE LIMITA HASTA LA SUMA EQUIVALENTE A CINCUENTA (50) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES 2) PARA QUE OTORQUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES CIVILES COMERCIALES Y PENALES TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA SIN LIMITACION DE CUANTIA CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACION CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR DESISTIR CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS GESTIONES JUDICIALES ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRA PROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS RELACIONADOS CON EL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL ANTERIOR 3) PARA QUE OTORQUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA HACERSE PARTE EN LOS PROCESOS CONCORDATARIOS DE LIQUIDACION OBLIGATORIA O REESTRUCTURACION ECONOMICA QUE SE TRAMITEN ANTE LA SUPERINTENDENCIA DE SOCIEDADES O ANTE OTRAS SUPERINTENDENCIAS O ENTIDADES CUANDO SE TRATE DE OTRA CLASE DE DEUDORES TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA SIN LIMITACION DE CUANTIA CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS DIVERSAS AUDIENCIAS CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR DESISTIR CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS GESTIONES JUDICIALES ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRA PROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS DEL ESTABLECIMIENTO CON LAS

CERTIFICADO NACIONAL

PAGINA 17

FECHA 23 DE MAYO DE 2002 HORA 15 50 09

0036226328

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

C E R T I F I C A

CAPITAL AUTORIZADO	NRO DE ACCIONES	VALOR NOMINAL
\$27 200 000 000 00	54 400 000	\$500 00
SUSCRITO		
\$27 123 804 000 00	54 247 608	\$500 00
PAGADO		
\$27 123 804 000 00	54 247 608	\$500 00

C E R T I F I C A

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

MATRIZ TECNOQUIMICAS S A
DOMICILIO SANTIAGO DE CALI
NACIONALIDAD COLOMBIANA

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

SUBORDINADA ADHESIVOS INTERNACIONALES S A -ADHINTER S A

0036226328

RENOVACION MATRICULA QUE LA SOCIEDAD EFECTUO LA RENOVACION DE
SU MATRICULA MERCANTIL EL 27 DE MARZO DE 2002

本報專訊

CERTIFICADO NACIONAL

159166

CAMA

PAGINA 19

FECHA 23 DE MAYO

DE 2 002

HORA 15-50 09

0036226328

C E R T I F I C A

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

LOS ACTOS DE REGISTRO 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

905

C E R T I F I C A

DADO EN CALI

A LOS 23 DIAS DEL MES DE MAYO

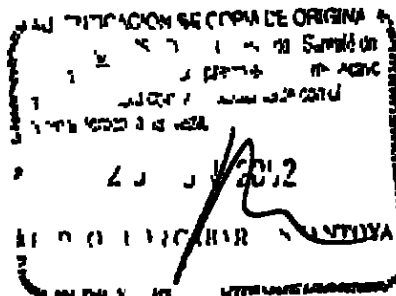
DE 2 002 HORA 15 50 09

LA INFORMACION SUMINISTRADA EN LA PRESENTE CERTIFICACION ES RESPONSABILIDAD EXCLUSIVA DE LA CAMARA DE ORIGEN

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

EL SECRETARIO

123456



12
906

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

US005218124A

United States Patent [19]
Fajlli et al.

[11] Patent Number: 5,218,124
[45] Date of Patent: Jun. 8, 1993

[54] SUBSTITUTED BENZOYL BENZENE,
TRIPHENYL AND 2-OXAZOLE-ALKANOIC
ACID DERIVATIVES AS INHIBITORS OF
PLA2 AND LIPOXYGENASE

[75] Inventors: Amedeo A. Fajlli, Princeton
Junction, N.J.; Anthony F. Kreft III,
Langhorne, Pa.; John H. Munser,
Alameda, Calif.; Annette L. Ranker,
Plainboro, N.J.; James A. Nolaun,
Washington Crossing, Pa.; Uresh S.
Shah, Plainboro, N.J.; Dennis M.
Rubrak, Philadelphia, Pa.

[73] Assignee: American Home Products
Corporation, New York, N.Y.

[21] Appl. No.: 891,537

[22] Filed: Jun. 1, 1992

Related U.S. Application Data

[63] Continuation-in-part of Ser. No. 661,733, Feb. 27, 1991,
abandoned, which is a continuation-in-part of Ser. No.
427,677, Oct. 27, 1989, abandoned.

[51] Int. Cl.: C07D 277/64

[52] U.S. Cl.: 548/180; 514/365;
514/367; 514/374; 514/375; 544/283; 544/284;
544/333; 544/335; 544/336; 544/353; 544/405;
546/270; 546/271; 546/275; 546/276; 546/280;
548/204; 548/217; 548/236; 548/310.1;
548/341.1; 548/350; 548/551; 548/342.5;
549/59; 549/60; 549/452; 549/454; 562/460

[38] Field of Search 548/180, 204, 217, 236

References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

3,641,127 2/1972 Fargo et al. .
3,969,402 7/1976 Adams et al. .
4,659,726 4/1987 Lewis et al. . 548/236
4,754,043 6/1988 Kreft et al. . 548/179
4,826,990 5/1989 Munser et al. . 548/203
4,895,833 1/1990 Munser et al. . 548/204
5,071,988 10/1991 Fajlli et al. . 546/174
5,084,573 1/1992 Kreft et al. . 548/204
5,145,860 9/1992 Takasugi et al. . 548/204

Primary Examiner—Donald G. Davis

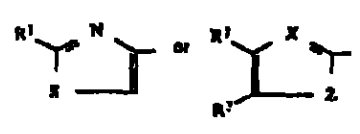
Attorney, Agent, or Firm—George Tarnowski

[37] ABSTRACT

There are disclosed compounds of the formula



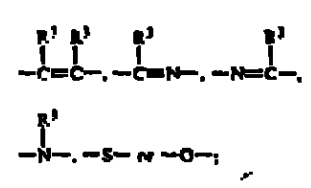
wherein
A is a group having the formula



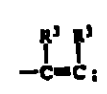
wherein
X is —N— or



Z is



R¹ is hydrogen, lower alkyl or phenyl;
R² is hydrogen or lower alkyl; or
R¹ and R² taken together form a benzene ring, with
the proviso that when X is —N—, Z is other than



R² is hydrogen or lower alkyl;
n is 1-2;
B is

(Abstract continued on next page.)

**SUBSTITUTED BENZOYL-BENZENE,
BIPHENYL-AND 2-OXAZOLE-ALKANOIC ACID
DERIVATIVES AS INHIBITORS OF PLA2 AND
LIPPOXYGENASE**

This is a continuation-in-part of U.S. Ser. No. 07/661,733, filed Feb. 27, 1991 now abandoned, which is a continuation-in-part of U.S. Ser. No. 07/427,677, filed Oct. 27, 1989, now abandoned.

This invention relates to novel substituted benzoyl-benzene-, biphenyl- and 2-oxazole-alkanoic acid derivatives possessing lipooxygenase inhibitory, phospholipase A₂ inhibitory and leukotriene antagonist activity, which are useful as anti-inflammatory, antiallergic and cytoprotective agents.

It is now well-established that arachidonic acid (AA) is metabolized in mammals by two distinct pathways. The metabolism of arachidonic acid by cyclooxygenase enzymes results in the production of prostaglandins and thromboxanes. The physiological activity of the prostaglandins has already been amply elucidated in recent years. It is now known that prostaglandins arise from the endoperoxides PGG₂ and PGH₂ by the cyclooxygenase pathway of arachidonic acid metabolism. These endoperoxides are also the precursors of the thromboxanes (Tx) A₂ and B₂. Tx A₂ is a vasoconstrictor which stimulates platelet aggregation. In the normal situation, the vasoconstrictive and platelet aggregating properties of the thromboxanes are balanced by another product arising from the endoperoxides in the cyclooxygenase pathway, prostacyclin (PGI₂), which is a vasodilator with platelet aggregation inhibitory activity. In the event prostacyclin synthesis is impaired and/or platelet activation is enhanced, then thrombosis and vasoconstriction is favored. The role of prostanooids in hemostasis and thrombosis are reviewed by R. J. Gryglewski, *CRC Crit. Rev. Biochem.*, 7, 291 (1980) and J. H. Smith, *Am. J. Pathol.*, 99, 743 (1980). Cyclooxygenase metabolites are known to participate directly in the inflammatory response (see Higgs et al., *Annals of Clinical Research*, 16, 287-299 (1984)). This is through their vaso-depressor activities, participation in pain and fever augmentation of peptide mediator vascular permeability and edema forming properties. Finally, various aspects of cell mediated immunity are influenced by cyclooxygenase products.

The other pathway of AA metabolism involves lipooxygenase enzymes and results in the production of a number of oxidative products called leukotrienes. The latter are designated by the LT nomenclature system, and the most significant products of the lipooxygenase metabolic pathway are the leukotrienes B₄, C₄ and D₄. The substance designated slow-reacting substance of anaphylaxis (SRS-A) has been shown to consist of a mixture of leukotrienes, with LTC₄ and LTD₄ as the primary products and having varying amounts of other leukotriene metabolites (see Bach et al., *J. Immunol.*, 215, 115-118 (1980); *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 93, 1121-1126 (1980)).

The significance of these leukotrienes is that a great deal of evidence has been accumulated showing that leukotrienes participate in inflammatory reactions, exhibit chemotactic activities, stimulate lysosomal enzyme release and act as important factors in the immediate hypersensitivity reaction. It has been shown that LTC₄ and LTD₄ are potent bronchoconstrictors of the human bronchi (see Dahlen et al., *Nature*, 288, 484-486 (1980))

and Piper, *Int. Arch. Appl. Immunol.*, 76, suppl. 1, 43 (1985)) which stimulate the release of mucus from airways in vitro (Marom et al., *Am. Rev. Resp. Dis.*, 126, 449 (1982)), are potent vasodilators in skin (see Blagman et al., *Prostaglandins*, 23, 797 (1982)), and produce a wheal and flare response (Camp et al., *Br. J. Pharmacol.*, 80, 497 (1983)). The nonpeptide leukotriene, LTD₄, is a powerful chemotactic factor for leukocytes (see A. W. Ford-Hutchinson, *J. Roy. Soc. Med.*, 74, 831-833 (1981)), which stimulates cell accumulation and affects vascular smooth muscle (see Bray, *Br. Med. Bull.*, 39, 249 (1983)). The activity of leukotrienes as modulators of inflammation and hypertensibility is extensively reviewed in Dalley and Casey, *Ann. Reports Med. Chem.*, 19, 87 (1986).

Phospholipase A₂ (PLA₂) is the critical rate limiting enzyme in the arachidonic acid (AA) cascade since it is responsible for the hydrolysis of esterified AA from the C-2 position of membrane phospholipids. This reaction generates two products (1) free AA which is then available for subsequent metabolism by either the cyclooxygenase or lipooxygenase enzymes and (2) lysophospholipid. When alkylarachidonoyl-glycerophosphatidylcholine is acted upon by the PLA₂ the generation of platelet activating factor (PAF) is initiated; PAF is pro-inflammatory in its own right (see Weidmeyer et al., *Br. J. Pharmacol.*, 74, 916-917 (1981)). In this regard it may be noted that the anti-inflammatory steroids are thought to inhibit eicosanoid synthesis by inducing the synthesis of a PLA₂ inhibitory protein denominated mactrocortin or lipomodulin (see Flower et al., *Nature*, London, 278, 456 (1979) and Hirata et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 77, 2533 (1980)).

As the initial step leading to subsequent conversion of AA to the various eicosanoids by the cyclooxygenase and lipooxygenase pathways, the PLA₂-mediated release of AA from membrane phospholipids is a critical event in attempting to deal with the various physiological manifestations which are based on the activity of the eicosanoids and/or PAF. Thus, while PLA₂ has been shown to be required for platelet aggregation (Pickett et al., *Biochem. J.*, 160, 403 (1976)), cardiac contraction and excitation (Geisler et al., *Pharm. Res. Commun.*, 9, 117 (1977)), as well as prostaglandin synthesis (Vogt, *Adv. Prostagl. Thromb. Res.*, 3, 89 (1978)), the inhibition of PLA₂ is indicated in the therapeutic treatment of both PAF induced or cyclooxygenase and/or lipooxygenase pathway product-mediated physiological conditions.

There is also evidence that products of the cyclooxygenase/lipooxygenase pathways play key roles in both the pathogenesis of gastric mucosal damage due to extracellular (gastric and intestinal contents, microorganisms, and the like) or intracellular (ischemia, viruses, etc.) agents, as well as in cytoprotection against such damage. Thus, on the one hand prostaglandins exert a cytoprotective effect on the gastric mucosa (see Roberl, *Gastroenterology*, 77, 761-767 (1979)) and this action of the prostaglandins, especially of the E series, is considered to be of importance in the treatment of gastrointestinal ulceration (see Iselbacher, *Drugs*, 33 (suppl.), 38-46 (1987)). On the other hand, ex vivo experiments have shown that gastric mucosal tissue from ethanol-pretreated rats is capable of LTC₄ generation and that this LTC₄ production is quantitatively related to the severity of the ethanol damage (see Lange et al., *Nannyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. Suppl.*, 330, R27, (1985)). It has also been demonstrated that LTC₄ can

44
908

11/11/2011 11:11 AM

United States Patent [19]

(11) Patent Number: 5,403,852

Barreau et al.

[45] Date of Patent: Apr. 4, 1995

[54] OXAZOLIN DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM

3,933,840	1/1976	Dahn et al.	548/229
4,051,130	9/1977	Dahn et al.	548/229
5,162,540	11/1993	Menwell	514/374

[75] Inventors: Michel Harsan, Montgeron; Michel Bryenne, Paris; Marc-Pierre Laverne, Mandres les Roes; Auguste Techer, Avon, all of France

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

1381860 1/1975 United Kingdom

[73] **Assignee:** Laboratoire Roger Dollen,
Nerilly-Sole, France

Primary Examiner—Donald G. Daus
Attorney, Agent, or Firm—James A. Nicholson; Martin F. Savitzky; Raymond S. Parker, III

[21] Appl No.: 960,428

[57] **ABSTRACT**

[22] PCT Filed: Jan. 13, 1991.

Concrete derivatives of the formula

[46] PCT No.1 PCT/TR91/00473

6371 Date Dec. 11, 1992

§ 102(c) Date: Dec. 11, 1992

[57] PCI Pub. No.: WO91/19714

PCT Pub. Date: Dec. 26, 1991

[30]	Foreign Application Priority Data

Jul 14, 1990 (FR) France 90 0738M

(\$1) Lot. Cl. # _____ A61K 31/42

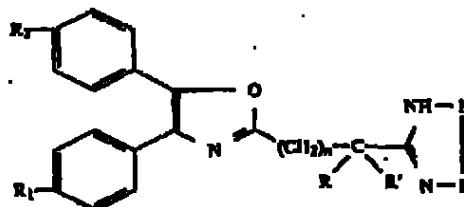
[52] U.S. Cl. 514/374; 548/235;
548/236

[58] Field of Search 314/374; 518/235, 236

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

3,346,342	12/1970	Brown	548/236
3,574,228	4/1971	Brown	548/236
3,584,679	6/1971	Tandon et al.	

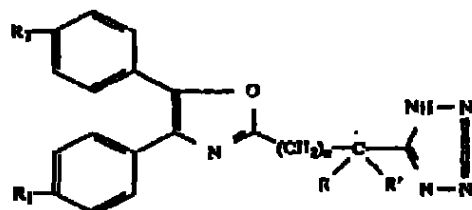


wherein R and R' are each hydrogen or alkyl containing 1 or 2 carbon atoms, R₁ and R₂ are the same or different and represent hydrogen, halogen or straight- or branched-chain (C₁₋₄) alkyloxy radicals, and n is 3-6; their salts their isomers and mixtures and their preparation methods are methods are described. These derivatives display anti-inflammatory activity.

8 Conclusions, No Drawings

OXAZOLE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM

The present invention relates to new oxazole derivatives of general formula:



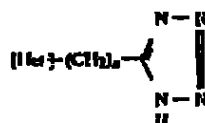
in which:

R and R' are identical or different and represent a hydrogen atom or an alkyl radical containing 1 or 2 carbon atoms.

R₁ and R₂ are identical or different and represent hydrogen or halogen atoms or alkoxy radicals in which the alkyl portion contains 1 to 4 carbon atoms in a straight or branched chain, and n equals 3 to 6,

as well to their salts, to their isomers where they exist and to pharmaceutical compositions containing them.

In British Patent GB 1,381,860, tetrazole derivatives of structure:



have been described, in which structure (IIc) is a 5-member heterocycle of general formula:



it being possible for to be O or S and R¹ and R² being substituted or unsubstituted aryl groups, and n equals 0, 1 or 2.

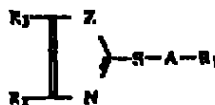
These derivatives manifest anti-inflammatory activity.

In Patent Application FR 1,584,222, oxazole derivatives of general formula:



have been described, in which formula R₁ and R₂ are identical or different and represent phenyl radicals optionally substituted with halogen, alkyl, alkoxy, nitro or amino, X is an oxygen or sulphur atom and R₃ is an aliphatic acid radical containing 2 to 6 carbon atoms. These products display anti-inflammatory activity.

In Patent Application DE 2,129,012, -azole derivatives of general formula:



have been described, in which formula R₁ is a carboxyl group, R₂ and R₃ are optionally substituted aryl groups, A is C_nH_{2n} and Z is a sulphur or oxygen atom.

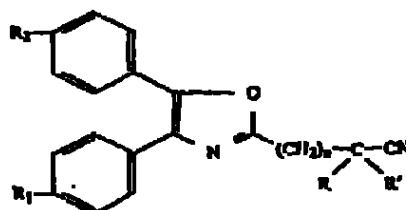
These products are useful as anti-inflammatories.

It has now been found that the oxazole derivatives according to the invention, which possess long chains separating the heterocycle, manifest an antagonist action on the effects of leukotriene B₄ which was not possessed or was barely possessed by the products of the prior art.

Leukotriene B₄ is a potent mediator of inflammation which is formed following the bioconversion of arachidonic acid by means of 5-lipoxygenase. It contributes, in particular, to phenomena such as chemotaxis, cell adhesion and exocytosis of enzymes, and also participates in immunological and tissue disturbances. The products according to the invention are hence especially advantageous in the treatment of diseases in which this mediator plays a part, in particular in the treatment of inflammatory diseases, for which the products of the prior art were ineffective.

In the general formula (I), when the radicals R₁ and/or R₂ represent halogen atoms, they may be chosen from fluorine, chlorine or bromine atoms. Preferably, they represent a chlorine atom. The symbol n is between 3 and 6, but the chosen value of n will preferably be 4 or 5.

According to the invention, the new oxazole derivatives may be prepared by the action of an alkali metal azide or tri-n-butyltin azide on a nitrile of general formula:



in which R, R', R₁, R₂ and n are defined as above.

When an alkali metal azide is reacted, the action of sodium azide is advantageously employed. The reaction is performed in the presence of ammonium chloride or the hydrochloride of a nitrogenous organic base (for example triethylamine, di-n-butylamine), in an organic solvent such as an amide (for example dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, N-methylpyrrolidone), at a temperature of between 80° and 150° C, and preferably between 80° and 110° C. When the action of tri-n-butyltin azide is employed, the reaction is performed in 1,2-dimethoxyethane at the temperature defined hereinbefore.

The nitrile of general formula (II) for which R or R' is a hydrogen atom may be prepared by hydrolysis of the cyano ester of general formula:

53
415
911

5,403,852

21

22

Inflammation linked to the introduction of implants by improving their compatibility with the surrounding tissue. They may also play a part in immunoregulation (autoimmune diseases), ischaemia and reperfusion (cardiac in particular)

These products also exert a beneficial effect in the treatment of hyperthermia and pain

The doses depend on the effect sought and the treatment period. For an adult, they are generally between 500 mg and 1 g per day administered orally. Generally speaking, the physician will determine the dose he considers most suitable in accordance with the age and weight and all other factors specific to the subject to be treated

The example which follows illustrates a composition according to the invention

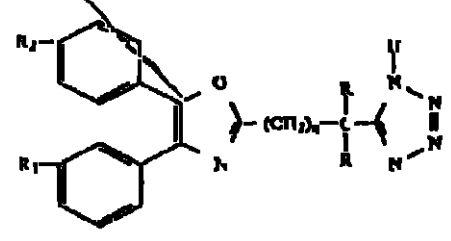
EXAMPLE

Tablets of active product having the following composition are prepared according to the usual technique

5-(6-[4,5-bis(4-methoxyphenyl)-2-oxazolyl]-heptyl)tetrazole	100 mg
Starch	332 mg
Silica	120 mg
Magnesium stearate	12 mg

We claim

1. A Compound of the formula



where

- R and R₂ are identical or different and are hydrogen or alkyl having 1 or 2 carbon atoms
- R₁ and R₂ are identical or different and are hydrogen, halogen or alkoxy having 1 to 4 carbon atoms in a straight or branched chain, n equals 3 to 6; and its isomers and racemic mixtures or a pharmaceutically acceptable salt thereof
- 2. A compound according to claim 1 where R and R₂ are hydrogen or methyl; R₁ and R₂ are hydrogen, halogen or methoxy and n equals 4 or 5
- 3. A compound according to claim 1 which is 5-(6-[4,5-bis(4-methoxyphenyl)-2-oxazolyl]heptyl)tetrazole.
- 4. A compound according to claim 1 which is 5-(7-[4,5-bis(4-methoxyphenyl)-2-oxazolyl]-2-heptyl)-1H-tetrazole
- 5. A compound according to claim 1 which is 5-(7-[4,5-bis(4-methoxyphenyl)-2-oxazolyl]-2-methyl-2-heptyl)-1H-tetrazole
- 6. A compound according to claim 1 which is 5-(5-[4,5-bis(4-methoxyphenyl)-2-oxazolyl]pentyl)tetrazole.
- 7. A compound according to claim 1 which is 5-(6-[4-(4-chlorophenyl)-5-(1-methoxyphenyl)-2-oxazolyl]hexyl)tetrazole.
- 8. A pharmaceutical composition for the treatment of diseases of inflammatory origin wherein the active ingredient is an effective amount of at least one compound of claim 1 in admixture with a pharmaceutical carrier

* * * * *

45

50

55

60

65

416
912

Monograph number 6997

Title Orlistat.

CAS Registry number [96829-58-2]

CAS name(s) [2S-[2 α (R*),3 β]]-N-Formyl-L-leucine 1-[(3-hexyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl] dodecyl ester;

Additional name(s) N-formyl-L-leucine ester with (3S,4S)-3-hexyl-4-[(2S)-2-hydroxyundecyl]-2-oxetanone, (-)-tetrahydrolipstatin, orlistat;

Drug code(s) Ro-18-0647,

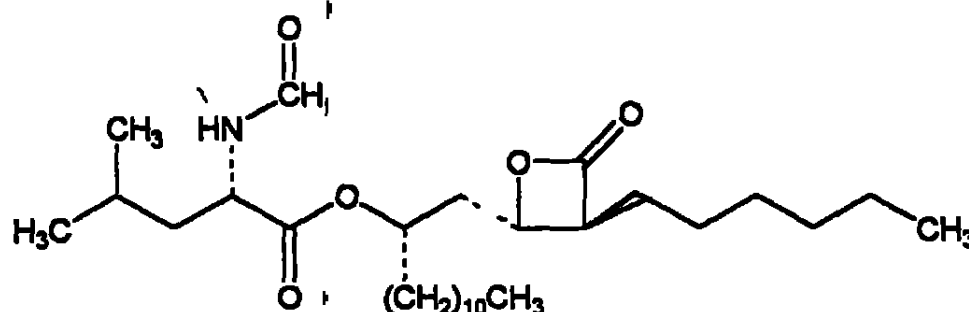
Trade name(s) Xenical (Hoffmann-La Roche)

Molecular formula. C₃₉H₇₃NO₃,

Molecular weight 495.74

Percent Composition C 70.26%, H 10.78%, N 2.83%, O 16.14%.

Literature references Pancreatic lipase inhibitor Isolated from fermentation broth of *Streptomyces raxotricini* P. Hadvary *et al* Eur. pat. Appl. 129,748, *idem*, U.S. pat. 4,598,089 (1985, 1986 both to Hoffmann-La Roche) Structural elucidation E. Hochuli *et al* *J. Antibiot.* 40, 1086 (1987) Synthesis and absolute configuration P. Barbier, F. Schneider, *Helv. Chim. Acta* 70, 196 (1987) Total synthesis S. Hanessian *et al* *J. Org. Chem.* 58, 7768 (1993) Mechanism of action B. Borgström, *Biochim. Biophys. Acta* 962, 308 (1988) Clinical pharmacology J. B. Hauptman *et al* *Am. J. Clin. Nutr.* 55, 309S (1992) Clinical trial M. H. Davidson *et al*, *J. Am. Med. Assoc.* 281, 235 (1999) Review of pharmacology and clinical efficacy in treatment of obesity W. McNeely, P. Benfield, *Drugs* 56, 241-249 (1998)

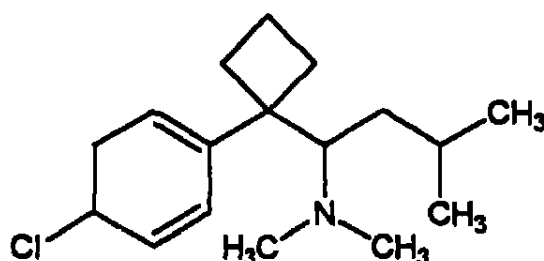
Properties Crystals, mp 43° [α]_D²⁰ -32.0° (c = 1 in chloroform)

Melting Point mp 43°

Rotation -32.0°

THERAPY Treatment of obesity

97
913

Monograph number 8629**Title** Sibutramine**CAS Registry number** [106650-56-0]**CAS name(s)** 1-(4-Chlorophenyl)-N,N-dimethyl- α -(2-methylpropyl)cyclobutanemethanamine,**Additional name(s)** N-1-[1-(4-chlorophenyl)cyclobutyl]-3-methylbutyl-N,N-dimethylamine**Molecular formula** C₁₇H₂₅ClN,**Molecular weight** 279.85**Percent Composition** C 72.96%, H 9.36%, Cl 12.67%, N 5.01%.**Literature references** Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor (SNRI), decreases calorie intake and increases energy expenditure. Prepn J E Jeffery *et al* Ger pat. 3,212,682, *idem*, U S pat. 4,929,629 (1982, 1990 both to Boots). Clinical trial in obesity C Hanotin *et al* *Int J Obesity* 22, 32 (1998). Review of pharmacology and mechanism of action D J Heal *et al*, *ibid* Suppl 1, S18-S28.**Derivative** Hydrochloride monohydrate,**Molecular Formula** C₁₇H₂₅ClN · HCl · H₂O,**CAS Registry** [125494-59-9]**Drug code(s)** BTS-54524,**Trade name(s)** *Reductil* (Knoll) *Meridia* (Knoll)**Properties** Crystals from water, mp 193-195.5° Partition coefficient (octanol/water) 30.9 (pH 5.0). Solubility in water 2.9 mg/ml at pH 5.2**Melting Point** mp 193-195.5°**THERAPY CAT** Antiobesity agent.

Monograph number 7415

Title Phentermine

CAS Registry number [122-09-8]

CAS name(s) α,α -Dimethylbenzeneethanamine, α,α -dimethylphenethylamine,

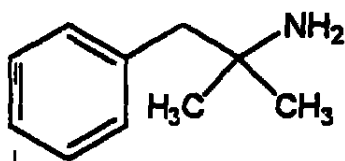
Additional name(s) phenyl-*tert*-butylamine, α -benzylisopropylamine

Molecular formula. $C_{10}H_{13}N$,

Molecular weight 149.24

Percent Composition C 80.48%, H 10.13%, N 9.39%.

Literature references Prepn Shelton, Van Campen, U S. pat. 2,408,345 (1946 to Wm S Merrell), Abell *et al* U S pat 2,590,079 (1952 to Wveth)



Properties Only liquid bp₇₃₀ 205°, bp₂₁ 100°

Boiling point bp₇₆₀ 205°, bp₂₁ 100°

Derivative Hydrochloride.

Molecular Formula $C_{10}H_{13}N \cdot HCl$

CAS Registry [1197-21-3]

Trade name(s) *Adipex-P* (Gate), *Fastun* (SKB), *Wilpo* (Dorsey)

Properties Crystals, mp 198°

Melting Point. mp 198°

Derivative Ion exchange resin complex,

Trade name(s) *Duromune* (J M Pharma), *Ionumun* (Lipha), *Linyt* (Roussel Diamant), *Mirapront* (Mack, Illert), *Omnubex* (Bago)

Note Note This is a controlled substance (stimulant) listed in the U S Code of Federal Regulations, Title 21 Part 1308.14 (1995)

THERAP CAT Anorectic

914

915

Monograph number 2996

Title Dextroamphetamine Sulfate

CAS Registry number [51-63-8]

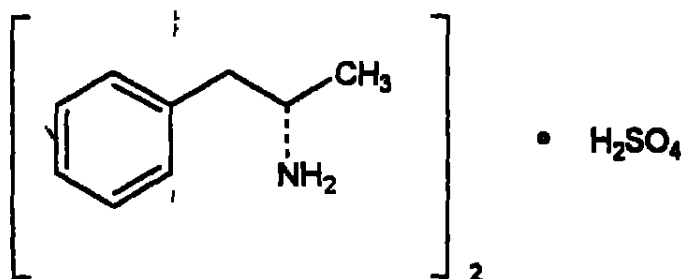
CAS name(s) (S)- α -Methylbenzeneethanamine sulfate, *d*- α -methylphenethylamine sulfate,Additional name(s) *d*-amphetamine sulfate, *d*-1-phenyl-2-aminopropane sulfate, *d*- β -phenylisopropylamine sulfate,

Carboxyphen, Bontril

Trade name(s) Dexampex (Lemmon), Dexedrine Sulfate (SK & F), Afatin, Dexamphetamine, *d*-Amfetazol (Pitman-Moore), Domafate, Obesedrin, Dexten, Maxiton, Sympamin, Simpamina-D (Recordati), Albemex, Dadox, Ardex, Dexalone, Amstam, Betafedrina, *d*-Betaphedrine, DiocurbMolecular formula $C_{10}H_{13}N_2O_4S$

Molecular weight 368.50

Percent Composition C 58.67%, H 7.66%, N 7.60%, O 17.37%, S 8.70%.

Line Formula $[C_6H_5CH_2CH(NH_2)CH_3]_2 \cdot H_2SO_4$ Literature references See Amphetamine for structural formula. Prepn by resolution of amphetamine with *d*-tartaric acid followed by treatment with 10% H_2SO_4 , Temmler Brit. pat 508,757 (1939) Nabenhauer, U S pat 2,276,508 (1942 to SK&F) Magidson, Garkusha, *J Gen Chem (USSR)* 11, 339 (1941), from D-phenylalanine D B Repke *et al*, *J Pharm Sci* 67, 1167 (1978) Toxicity data E J Warawa *et al* *J Med Chem* 18, 71 (1975)Properties Plates, rods [different from amphetamine sulfate crystals, see Keenan, *J Am Pharm Assoc* 37, 519 (1948)] Slightly bitter taste followed by a sensation of numbness. $[\alpha]_D^{20} +21.8^\circ$ ($c = 2$) mp $>300^\circ$ One part dissolves in ~10 parts of water, in 500 parts of 95% alcohol pH 5% aq soln 5.0 to 6.0 LD₅₀ orally in mice 10 mg/kg (Warawa)Melting Point mp $>300^\circ$ Rotation $+21.8^\circ$

Note Compounds formed from dextroamphetamine and carboxymethylcellulose are marketed as Carboxyphen (mol wt 568,000) and Bontril (Carrick) (~40 mg = 15 mg of dextroamphetamine)

sulfate)

, *Note* This is a controlled substance (stimulant) listed in the U S Code of Federal Regulations, Title 21 Part 1308.12 (1995)

THERAP CAT CNS stimulant; anorexic

THERAP CAT (VET) Sympathomimetic CNS stimulant

Monograph number 7461

Title Phenylpropanolamine Hydrochloride

CAS Registry number [154-41-6]

CAS name(s) (R*,S*)-(±)-α-(1-Aminoethyl)benzenemethanol hydrochloride, α-(1-aminoethyl)benzyl alcohol hydrochloride

Additional name(s) dl-norephedrine hydrochloride, 2-amino-1-phenyl-1-propanol hydrochloride α-hydroxy-β-aminopropylbenzene hydrochloride, 1-phenyl-2-amino-1-propanol hydrochloride mdatrin

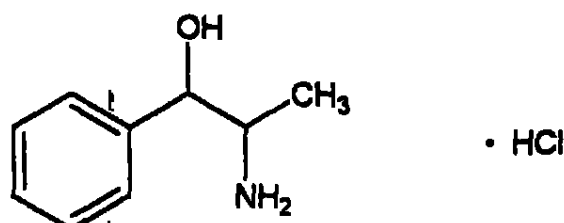
Trade name(s) Kontexin (Pharmacia & Upjohn), Monydrin (Draco) Obestat (Lemmon), Propadrine (Merck & Co)

Molecular formula C₉H₁₁ClNO

Molecular weight 187.67

Percent Composition C 57.60%, H 7.52%, Cl 18.89%, N 7.46%, O 8.53%

Literature references Sympathomimetic amine. Prepn Vanderbilt, Hass, *Ind Eng Chem* 32, 34 (1940) cf Nagai, Kanao, *Ann* 470, 157 (1929), Kamlet, U S pat 2,151,517 (1939), Hoover, Hass, *J Org Chem* 12, 506 (1947) Industrial prepn Jenkins, Hartung, *Chemistry of Organic Medicinal Products* (New York, 1949) Improved process Wilbert, Sosia, U S pat 3,028,429 (1962 to Nepera Chem) Prepn of optically active compds Rusch *et al* Ger pat 1,014,553 (1957 to Knoll) Separation of enantiomers S Kanao *J Pharm Soc Japan* 48, 947 (1928), C Jarowski, W H Hartung, *J Org Chem* 8, 564 (1943) C Pettersson, H W Stuurman, *J Chromatog Sci* 22, 441 (1984) Crystal structure A Podder *et al* *Indian J Phys* 53A, 652 (1979) HPLC determin V Das Gupta, A G Ghanekar, *J Pharm Sci* 66, 895 (1977), N Muhammad, J A Bodnar *J Liquid Chromatog* 3, 113 (1980) Clinical studies of decongestant activity O K Haugeto *et al* *J Otolaryngol* 10, 359 (1981), M Bende *et al* *Rhinology* 23, 43 (1985), in weight loss S Altschuler *et al* *Int J Obesity* 6, 549 (1982), in stress incontinence E Fosberg *et al* *Urologia Int* 38, 293 (1983) Toxicity E I Goldenthal, *Toxicol Appl Pharmacol* 18, 185 (1971) P Pentel, *J Am Med Assoc* 252, 1898 (1984) Comprehensive description I Kanfer *et al* *Anal Profiles Drug Subs* 12, 357-383 (1983)



Properties Crystals, mp 190-194° Odor resembling that of crude benzoic acid pKa 9.4±

907
918

0.04 Freely sol in water, alcohol. Practically insol in ether, chloroform, benzene. The neutral to litmus. LD₅₀ orally in rats 1490 mg/kg (Goldenthal)

Melting Point. mp 190-194°

Derivative (±)-Form base,

CAS Registry [14838-15-4]

Properties mp 101-101.5°

Melting Point mp 101-101.5°

Derivative (±)-Form hydrochloride,

Properties $[\alpha]_D^{25} +32^\circ$ (water) mp 171-172°

Melting Point. mp 171-172°

Rotation -32°

Derivative D-threo-Form, see Norpseudoephedrine

THERAP CAT Decongestant Anorexic

THERAP CAT (VET) Bronchodilator Decongestant (nasal)

919

Monograph number 5801

Title Mazindol

CAS Registry number [22232-71-9]

CAS name(s) 5-(4-Chlorophenyl)-2,5-dihydro-3H-imidazo[2,1-a]isomdol-5-ol,

Additional name(s) 5-(4-chlorophenyl)-2,3-dihydro-5-hydroxy-5H-imidazo[2,1-a]isomdole,

Drug code(s) SaH-42548,

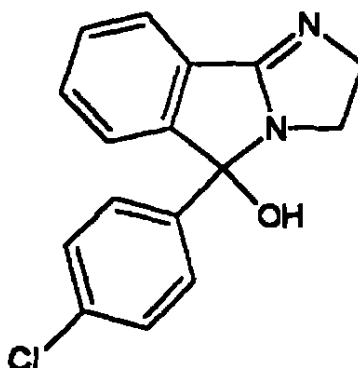
Trade name(s) Magrilon (Sintval) Mazildene (Farmochim Ital), Sanorex (Sandoz), Terenac (Sandoz), Teronac (Wander)

Molecular formula $C_{16}H_{13}ClN_2O$,

Molecular weight. 284.74

Percent Composition C 67.49%, H 4.60%, Cl 12.45%, N 9.84%, O 5.62%

Literature references Prepn W. J. Houlihan. Ger pat 1,814,540, C.A. 71, 81368s (1969), W. J. Houlihan. M. K. Eberle, Ger pat 1,930,488 *idem* U.S. pat 3,597,445 (1969, 1970, 1970 all to Sandoz), T. S. Sulkowski, U.S. pat 3,763,178 (1973 to American Home Prod.) Clinical trials as appetite depressant C. Sirtori *et al.* *Am J Med Sci* 261, 341 (1971), A. J. Hadler, *J Clin Pharmacol* 12, 453 (1972) Effect on human prolactin and growth hormone responses D. A. Thompson *et al.* *Metabolism* 30, 1015 (1981) Clinical evaluation in Duchenne muscular dystrophy P. J. Collipp *et al.* *J Med Genet* 21, 254 (1984)



Properties White crystalline solid from ethanol, mp 215-217° (Sulkowski), also reported as crystals from acetone-hexane, mp 198-199° (Houlihan, Eberle) uv max (95% ethanol) 223, 268.5, 272 nm (ϵ 19000, 4400, 4400) Sol in ethanol. Insol in water

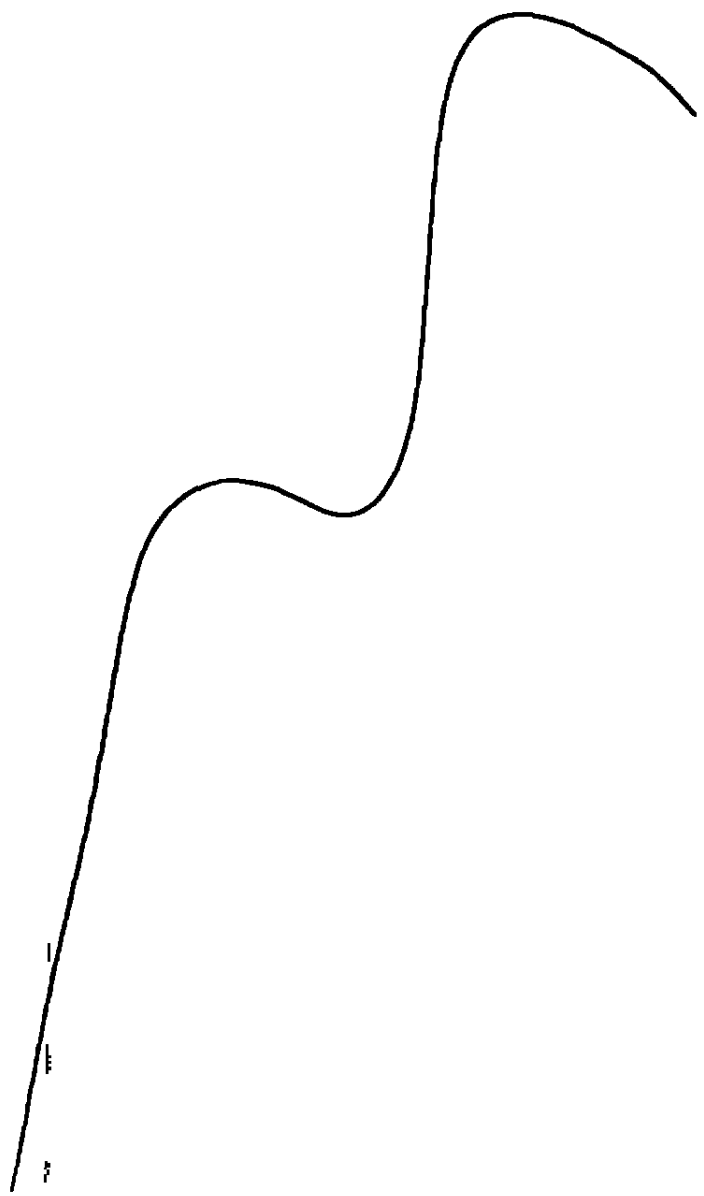
Melting Point. mp 215-217° (Sulkowski), mp 198-199° (Houlihan, Eberle)

UV Maxima 223, 268.5, 272

Note Note This is a controlled substance (stimulant) listed in the U.S. Code of Federal Regulations, Title 21 Part 1308.14 (1995)

974

920



THERAP CAT Anorexic, CNS stimulant

925
921

Uso de Macrólidos en el Tratamiento y Prevención de la Aterosclerosis

Kabchi B, Sánchez L, Goncalves N, Ocaña Y, Torrealba A, Rodríguez A, Duran Y, Ortega R, Avendaño D, Maldonado A, Romano A, Cabanell G

Escuela de Medicina José María Vargas, Facultad de Medicina,
Universidad Central de Venezuela
Caracas, Venezuela

RESUMEN

A finales de los años ochenta, estudios seroepidemiológicos y anatomopatológicos indicaron la posible relación entre los agentes infecciosos y el proceso aterosclerótico. Dicho tópico tomó mayor interés a partir de la realización y publicación de los primeros ensayos clínicos, en los cuales el uso de antibióticos como la roxitromicina y azitromicina mostró un beneficio cardiovascular en pacientes para quienes la presunta presencia de *Chlamydia pneumoniae* jugó un papel importante en la fisiopatología del proceso aterosclerótico.

La presente revisión de evidencias disponibles hasta la fecha, evalúa los ensayos clínicos de macrólidos en el tratamiento y prevención de la aterosclerosis. Asimismo, evidencia el estado actual de los ensayos clínicos que se están realizando, donde mayores muestras y tiempos de seguimiento quizá indicarán, con suficiente poder estadístico, el beneficio clínico del tratamiento y la prevención de aterosclerosis empleando distintos esquemas de terapia con macrólidos, en vista del posible papel de la bacteria *Chlamydia pneumoniae*.

INTRODUCCIÓN

La etiología infecciosa asociada a la enfermedad arterial coronaria fue planteada por vez primera a finales del siglo XIX, por Sir William Osler, pero permaneció sin profundizarse hasta finales de la década de los ochenta cuando Salikku y col ¹, en un estudio de tipo seroepidemiológico, señalaron una posible relación entre *Chlamydia pneumoniae* y un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular

Strachan y col ², en estudios seroepidemiológicos, demostraron una fuerte asociación entre los títulos de anticuerpos de IgA contra *Chlamydia pneumoniae* y la

<http://www.geocities.com/HotSprings/Falls/2467/KabchiB.html>

27/08/2002

prevalencia de enfermedad isquémica fatal, sin encontrar en dichos estudios la presencia de IgM. En dicho trabajo se evidencia una relación significativa entre los hallazgos sugestivos de infección crónica por *Chlamydia pneumoniae* y dislipidemias en los grupos de cardiopatía isquémica aguda y enfermedad arterial coronaria.

926
922

La elevación sostenida de IgG e IgA contra *Chlamydia pneumoniae* en personas con aterosclerosis, sugieren la existencia de un estado de infección crónica que interviene en su desarrollo o evolución. El sitio de colonización se ubicaría en los macrófagos alveolares pulmonares, donde la *Chlamydia pneumoniae* se replicaría hasta alcanzar una distribución extrapulmonar. Este estado de infección crónica pudiera iniciar y perpetuar el daño endotelial vascular, creando un alto nivel de actividad inmunológica e incrementando las concentraciones de los reactantes de fase aguda, factores proinflamatorios y procoagulantes^{3,4}.

Debido a la existencia de dichas evidencias, se puede afirmar que los próximos pasos en este campo de investigación estarán dirigidos a demostrar si el tratamiento antimicrobiano (con macrólidos) es capaz de reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular.

GENERALIDADES ACERCA DEL USO DE ANTIBIÓTICOS EN ATEROSCLEROSIS

Diversos estudios seroepidemiológicos, anatomopatológicos y en modelos animales, aportan evidencias sobre una posible asociación entre *Chlamydia pneumoniae* y aterosclerosis, enfermedad coronaria e infarto de miocardio (IM)⁵. Se ha demostrado que esta bacteria acelera la progresión del proceso aterosclerótico³. Si esta asociación existe, entonces el uso de antibióticos con acción específica sobre la *Chlamydia pneumoniae* pudiera afectar positivamente el curso clínico posterior a un evento isquémico cardíaco y el riesgo de desarrollar un primer episodio de IM⁵.

Previamente, es necesario conocer que el efecto protector de los antibióticos, en la patogenia del proceso aterosclerótico, dependerá del agente anti-microbiano utilizado, la dosis, la duración del tratamiento y el estado clínico del paciente⁶. Existen evidencias, obtenidas a partir de estudios *in vitro* mas no *in vivo*, acerca de las concentraciones inhibitorias contra la bacteria en humanos. Esto es importante debido a las diferencias existentes en la farmacocinética y la farmacodinamia de los antibióticos⁵.

Algunos antibióticos, como las tetraciclinas o macrólidos, pueden mostrar efectos antibacterianos eficaces, pero a su vez presentan otros efectos como antioxidantes y como inhibidores de metaloproteínas, los cuales pueden mostrarse implicados en la inestabilidad de la placa y su ruptura^{7,9}. Estudios anteriormente realizados demostraron que el uso de algunos antimicrobianos (como eritromicina, tetraciclina, doxiciclina, oxitetraciclina y minociclina^{5,6}) no se asoció con el riesgo de presentar IM en la población estudiada. Estas evidencias han contribuido al diseño de nuevos estudios, utilizando otros antibióticos para la prevención secundaria de la enfermedad aterosclerótica.

El uso de sulfonamidas y antibióticos B lactámicos (penicilinas y cefalosporinas), no se consideraron eficaces en la prevención secundaria⁹⁻¹⁴. Las nuevas quinolonas son altamente eficaces *in vitro*, pero no se tienen evidencias *in vivo*. Sin embargo, la concentración inhibitoria mínima de la ciprofloxacina y la norfloxacina sugiere alguna actividad antibacteriana *in vivo*⁵.

927
923

Nuevos estudios permitirán obtener conclusiones basadas en evidencias acerca del uso de la terapia antimicrobiana en la enfermedad aterosclerótica, que probablemente será asociada a dieta y otras medidas farmacológicas. Además, en la actualidad se están desarrollando estudios para la prevención primaria de la enfermedad a través de una vacuna anti-*Chlamydia*.

ENSAYOS CLÍNICOS DE PREVENCIÓN PRIMARIA Y SECUNDARIA CON MACRÓLIDOS EN LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR ATEROSCLERÓTICA

A partir de 1997 se publicaron los tres primeros ensayos clínicos de tratamiento antibiótico. Estos fueron presentados a manera preliminar por Gupta y col¹⁵, Gurfinkel y col (Estudio ROXIS)¹⁶, y por Anderson y col (Estudio ACADEMIC)¹⁷. Tales ensayos fueron estudios de prevención secundaria que evaluaron a un total de 564 pacientes con enfermedad arterial coronaria conocida. Debido a las limitaciones en cuanto al tamaño de la muestra, estos estudios no fueron estadísticamente significativos para dar una respuesta definitiva en relación a los potenciales beneficios clínicos de la terapia antibiótica en la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Sin embargo, dos grandes ensayos clínicos están siendo desarrollados actualmente para romper con dichas limitaciones.

El estudio WIZARD (Weekly Intervention with Zithromax for Atherosclerosis and Its Related Disorders) es un ensayo de prevención secundaria que incluye a más de 3 300 pacientes post-infarto de miocardio, seropositivos y estables que han sido asignados de manera aleatoria a un tratamiento de 3 meses con azitromicina o placebo, y a quienes se les realiza actualmente un seguimiento clínico durante los próximos 2 a 3 años¹⁸. El estudio ACES (Azithromycin and Coronary Events) es un ensayo de prevención secundaria de 4 500 pacientes con enfermedad coronaria estable que recibieron en forma aleatoria una terapia continua con azitromicina o placebo por 1 año, y que se encuentran bajo un régimen de seguimiento clínico con una duración de 4 años¹⁹.

Estos ensayos son similares en muchos sentidos. Son estudios de prevención secundaria de pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica conocida y, en su mayoría, estables. En algunos de estos ensayos se incluyó como criterio de admisión de pacientes, la presencia de *Chlamydia pneumoniae* demostrada mediante un estudio de serología positiva, mientras que en otros esto no fue un requisito. En la gran mayoría de estos ensayos, el agente antimicrobiano escogido fue un macrólido, y la mayor parte de los pacientes reciben un tratamiento antimicrobiano a base de azitromicina. La dosis de tratamiento semanal con azitromicina es lejanamente similar en cada caso (500-600 mg/semana), y su duración varía desde

unos pocos días hasta un año entero. La meta primaria a evaluar, en la totalidad de los casos, es la incidencia de eventos coronarios isquémicos. Algunos ensayos evalúan también el efecto de los macrólidos sobre los títulos de anticuerpos anti-*Chlamydia* en el tiempo.

Los dos ensayos aleatorizados de prevención secundaria de IM controlados con placebo elaborados por Gupta⁵ y Gurfinkel¹⁶, así como un análisis retrospectivo de casos-control que exploró el efecto de la exposición a antibióticos como prevención primaria del IM²⁰, sembraron evidencia de que ciertamente los antibióticos podían tener un efecto sobre la evolución de la aterosclerosis, la enfermedad arterial coronaria y el IM. Sin embargo, los ensayos clínicos adicionales a gran escala son necesarios para recolectar datos acerca de la repercusión de los antibióticos en el curso de la enfermedad coronaria isquémica, como indicaron estos hallazgos preliminares. Dichos ensayos clínicos controlados necesitan ser grandes en tamaño y bien diseñados en cuanto a sus blancos, subgrupos de interés, pudieran ser sujetos con títulos elevados de anticuerpos que no tengan otros factores mayores de riesgo para enfermedad coronaria²¹.

El Comité de Expertos sobre Ensayos Clínicos con Antimicrobianos para Prevención Primaria y Secundaria de la Enfermedad Cardiovascular Aterosclerótica concluyó en Junio de 2000 que, a pesar de que se está llevando a cabo un número significativo de grandes ensayos clínicos de tratamiento antimicrobiano, una variedad de otros importantes ensayos clínicos podrían ser diseñados e implementados. Estos incluirían tanto estudios de prevención secundaria como primaria. Con la intención de lograr el más apropiado diseño de la próxima generación de ensayos de tratamiento antimicrobiano destinado al manejo de la aterosclerosis, debe hacerse un esfuerzo multidisciplinario entre cardiólogos, epidemiólogos, infectólogos y patólogos.

REFERENCIAS

1. Salonen P, Mattila K, Nieminen MS, Huttunen JK, Laitinen M, Elonen MR, Mäkelä PH, Valtanen V. Serological evidence of an association of a novel *Chlamydia*, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet* 1988;2:983-6.
2. Strachan D, Carrington D, Mendall M, et al. Relation of *Chlamydia pneumoniae* serology to mortality and incidence of ischemic heart disease over 13 years in the Caerphilly prospective heart disease study. *BMJ* 1999;318:1035-40.
3. Melby P. Posible Relación entre la Aterosclerosis y la Infección por *Chlamydia pneumoniae*. *Infer Med* 2000;2:193-203.
4. Linderberg G, Eklund GA, Gulberg B, et al. Serum Sialic acid concentration and cardiovascular mortality. *BMJ* 1991;302:143-6.
5. Meier C. Antibiotics in the Prevention and Treatment of Coronary Heart Disease. *J Inf Dis* 2000;181:S558-62.
6. Jackson L, Smith N, Heckbert S, Grayston J, Siscovick D, Peaty B. Past Use of Erythromycin, Tetracycline, or Doxycycline Is Not Associated with Risk of First Myocardial Infarction. *J Inf Dis* 2000;181:S563-5.
7. Anderson R, Theron AJ, Feldman C. Membrane stabilizing, anti-inflammatory interactions of macrolides with human neutrophils. *Inflammation* 1996;20:693-705.
8. Greenwald RA, Golub LM, Ramamurthy NS, Chowdhury M, Meek SA, Sorsa T. *In vitro* sensitivity of the three mammalian collagenases to tetracycline inhibition, relationship to bone and cartilage degradation. *Bone* 1998;22:33-8.

- 9 Smith GN, Yu LP, Brand T KD, Capello WN Oral administration of doxycycline reduces collagenase and gelatinase activities in extracts of human osteoarthritic cartilage J Rheumatol 1998,25 532-5
- 10 Gleffers J, Solbach W, Maass In vitro susceptibilities of *Chlamydia pneumoniae* Strains recovered from Atherosclerotic Coronary arteries Antimicrob Agents Chemother 1998,42 2762-4
- 11 Hammerschlag MR, Chirgwin K, Roblin PM, et al Persistent infection with *Chlamydia pneumoniae* following acute respiratory illness Clin Inf Dis 1992,14 178-82
- 12 Hammerschlag MR. Antimicrobial Susceptibility and Therapy of infections caused by *Chlamydia pneumoniae* Antimicrob Agents Chemother 1994,38 1873-8
- 13 Hammerschlag MR, Qumel KK, Roblin PM In vitro activities of Azithromycin, Clarithromycin, L-ofloxacin, and others antibiotics against *Chlamydia pneumoniae* Antimicrob Agents Chemother 1992,36 1573-4.
- 14 Kuo C, Jackson LA, Lee A, Grayston JT In vitro activities of azithromycin, Clarithromycin, and other antibiotics *Chlamydia pneumoniae* Antimicrob Agents Chemother 1996,40 2669-70
- 15 Gupta S, Leatham EW, Carrington D, Mendall MA, Kaski JC. Elevated *Chlamydia pneumoniae* antibodies, cardiovascular events, and azithromycin in male survivors of myocardial infarction Circulation 1997 96 404-7
- 16 Gurfinkel E, Bozovich G, Daroca A, Beck E, Mautner B Randomized trial of roxithromycin in non-Q- wave coronary syndromes ROXIS pilot study ROXIS Study Group Lancet 1997,350 404 7
- 17 Anderson JL, Muhlestein JB, Carlquist J, Ann Allen, Sanjeev Trehan, Cindy Nielson, et al Randomized secondary prevention trial of azithromycin in patients with coronary artery disease and serological evidence for *Chlamydia pneumoniae* infection The Azithromycin in Coronary Artery Disease Elimination of Myocardial Infection with *Chlamydia* (ACADEMIC) study Circulation 1999 99 1540-7
- 18 Dunne MW Rationale and design of a secondary prevention trial of antibiotic use in patients after myocardial infarction The WIZARD (Weekly Intervention with Zithromax [Azithromycin] for Atherosclerosis and Its Related Disorders) trial J Inf Dis 2000,181 S572 8
- 19 Jackson LA Description and status of the Azithromycin and Coronary Events Study (ACES) J Inf Dis 2000 181 S579-81
- 20 Meier CR, Derby LE, Jick SS, Vasilakis C, Jick H Antibiotics and risk of subsequent first-time myocardial infarction JAMA 1999,281 427 31
- 21- Meier CR. Antibiotics in the prevention and treatment of coronary heart disease J Inf Dis 2000,181 S558-62
- 22 Rosen H, Muhlestein JB, Barlett J, Chen S, Chikami G, Corson M, et al Collaborative Multidisciplinary Workshop Report Clinical Antimicrobial Trials for Primary and Secondary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease J Inf Dis 2000,181 8582 4