



No. 11-036970-00008-0000

Fecha: 2012-03-14 17:29:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 105

FORMULARIO ÚNICO DE OPOSICIÓN
2000-12

1

OPOSICIÓN A:

- | | |
|---|---|
| ☒ Patente de Invención | ☐ Marca Colectiva |
| ☐ Patente de Modelo de Utilidad | ☐ Marca de Certificación |
| ☐ Diseño Industrial | ☐ Lema Comercial |
| ☐ Esquema de Trazado para Circuitos Integrados | |
| ☐ Marcas de Productos o Servicios | |

2

**SOLICITUD
PUBLICADA**

Número del expediente: 11-036-970

Solicitante: NOVARTIS INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL LTD.

Apoderado: CARLOS REYNALDO OLARTE GARCIA.

Título de la nueva creación o denominación del signo:

**"FORMULACION GALENICA QUE COMPRENDE ALISQUIRENO Y
PROCESO PARA SU PREPARACION MEDIANTE GRANULACION DE
EXTRUSION FUNDIDA"**

Gaceta: 635 de 20-12-2011, Número de Publicación 1712.

3

OPOSICIÓN PRESENTADA POR:

OPOSITOR

Nombre: **Tecnoquímicas S.A.**

Dirección: **Calle 23 No. 7-39**

Teléfono: **(092) 882.55.55**

Fax: **(092) 883.88.59**

Domicilio: **Cali - Valle**

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☒

C.E. ☐ Otro ☐

Número: **890 300 466-5**

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: **José Luis Reyes Villamizar**

Dirección: **Cra. 17 No. 88-23, Of. 205**

Teléfono: **621.26.31**

E-mail: **info@reyes-abogados.com**

Fax: **621.25.42**

Domicilio: **Bogotá, D.C.**

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número: **79'152.473 de Usaquén
TP 44655**

4

FUNDAMENTOS DE LA OPOSICION:

Causal: Incumplimiento de requisitos de patentabilidad (Título II, Capítulo I, Decisión 486 de 2000).

Justificación: VER ANEXO.

5

Comprobante de pago No.

120026025
120026022

(Oposición) Fecha
(Prórroga) Fecha

Marzo 14/2012

6

Anexos:

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

7

NOMBRE: JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

FIRMA:

C.C. No. 79.152.473 T.P. 44655

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

REF: Expediente 11-036-970

TÍTULO SOLICITADO: "FORMULACION GALENICA QUE COMPRENDE ALISQUIRENO Y PROCESO PARA SU PREPARACION MEDIANTE GRANULACION DE EXTRUSION FUNDIDA"

PUBLICACIÓN: Gaceta 635 de 20 de diciembre de 2011, N° de publicación 1712.

SOLICITANTE: NOVARTIS INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL, LTD.

PRIORIDAD: US 61/099,595 de 24/09/2008; US 61/161,799 de 20/03/2009.

APODERADO: CARLOS REYNALDO OLARTE GARCIA.

TRÁMITE: PRESENTACIÓN DE OPOSICIÓN

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

I. PETICIÓN

Sírvase negar el beneficio patentario a la solicitud contenida en el expediente 11-036-970, por no cumplir con lo dispuesto en la Decisión 486 de 2000, con base en los fundamentos que se expondrán a continuación.

II. LEGÍTIMO INTERÉS

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

III. FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN

La solicitud en curso, que se refiere a una forma de dosificación oral sólida que comprende alisquireno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, solo o en combinación con otro agente activo, en donde el alisquireno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede obtener mediante granulación de fusión, con opcionalmente uno o más excipientes de granulación; carece de los requisitos fundamentales para otorgársele el privilegio de patente de invención, tal y como nos disponemos a demostrar a continuación:

En primer lugar, y teniendo en cuenta que la solicitud colombiana en cuestión revela en sus reivindicaciones 1, 20 y 21 la combinación entre alisquireno y valsartan, es relevante mencionar el concepto de la Doctora en Bioquímica Silvia Susana Giarcovich¹ en su opinión escrita a cerca de "Asociaciones y Patentes" en donde afirma que las asociaciones farmacológicas están restringidas por ciertos principios y lineamientos pre-establecidos por varias entidades, puesto que dichas combinaciones deben estar bajo el precepto de eficacia, seguridad y eficiencia terapéutica, veamos:

"3.3.2. Lineamientos FDA:

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

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

3.3.2.1. CFR

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

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

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

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

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

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

Un producto combinado es un producto compuesto de cualquier combinación de una droga y un dispositivo; un producto biológico y un dispositivo; una droga y un producto

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

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

- 1. Un producto que comprende dos o más componentes regulados (i.e., droga/dispositivo, biológico/dispositivo, droga/biológico, o droga/dispositivo/biológico) que son combinados físicamente, químicamente, o de otra forma, o mezclados y producidos como una entidad única;*
- 2. Dos o más productos separados, empaquetados juntos en un solo paquete, o como una unidad comprendiendo droga y productos del dispositivo, dispositivo y productos biológicos, o biológico y productos de droga;*
- 3. Una droga, dispositivo, o producto biológico empaquetado separadamente que, de acuerdo a su plan de investigación o el etiquetado propuesto, es destinado para utilizarse únicamente con una droga, dispositivo, o producto biológico aprobada especificada individualmente, dónde al mismo tiempo ambos son deben estar aceptados para la indicación o efecto y donde, luego de la aprobación del producto propuesto, el etiquetado del producto aprobado necesitaría ser cambiado (e.g., para reflejar un cambio en la indicación, forma farmacéutica, dosis, ruta de administración, cambio significativo en la posología); ó*
- 4. Cualquier droga en investigación, dispositivo, o producto biológico empaquetado separadamente que, de acuerdo al etiquetado propuesto es para utilizarse únicamente con otra droga en investigación especificada, dispositivo, o producto biológico, dónde a la vez se requiere que ambos sean aceptados para la misma indicación, uso y efecto.*

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

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

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

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

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

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

a) Cuando la combinación fija corresponde exactamente a combinaciones que están ya en uso difundido, un análisis de los datos bibliográficos bien fundamentados debería ser presentado. Con tal que los datos estén bien documentados, este análisis puede ser útil en reducir la cantidad de ensayos clínicos a ser realizada y podría facilitar la selección de dosis para cada sustancia y el rango de dosis propuesto en la combinación fija.

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

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

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

Conclusión:

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

Además, se puede considerar que todo efecto sinérgico o terapéutico entre fármacos no se refiere propiamente a una invención, sino que corresponde mejor a la categoría de un descubrimiento, dado que dicho efecto sinérgico o terapéutico conseguido mediante la combinación de fármacos ocurre dentro del organismo y se hace evidente a través de los respectivos ensayos preclínicos y/o clínicos por los que todo fármaco o combinación de fármacos se deben evaluar. Así mismo es



importante volver a enfatizar en que la combinación de fármacos para tratar ciertas patologías, hace parte de las actividades de la profesión médica, y no de las actividades industriales.

Como comentario final respecto a la combinación entre aliskireno y valsartan, también podemos demostrar que dicha combinación carece de novedad teniendo en cuenta lo siguiente:

Pharmacologic Demonstration Of The Synergistic Effects Of A Combination Of The Renin Inhibitor Aliskiren And The AT1 Receptor Antagonist Valsartan On The Angiotensin II–Renin Feedback Interruption³.

Abstract: *Interrupting the renin-angiotensin system (RAS) with a usual daily dose of a single-site RAS inhibitor does not achieve complete and long-lasting pharmacologic blockade. Hormonal and BP effects were compared for 48 h after administration of single oral doses of 300 mg (high dose) of the renin inhibitor aliskiren (A300) and 160 mg (standard antihypertensive dose) of the AT1 receptor antagonist valsartan (V160) and their combination each at half dose (A150+V80) in 12 mildly sodium-depleted normotensive individuals. In this double-blind, placebo-controlled, randomized, four-period crossover study, A300 decreased plasma renin activity and angiotensin I and II levels for 48 h, stimulated immunoreactive active renin release more strongly than V160, and decreased urinary aldosterone excretion for a longer duration than V160. In contrast to V160, the A150+V80 combination did not increase plasma angiotensins. The renin and aldosterone effects of the A150+V80 combination were similar to those of A300 and greater than those of V160. When plasma drug concentrations were taken into account, the A150 +V80 combination had a synergistic effect on renin release. The A150+V80 combination lowered BP at least as effectively as either higher dose monotherapy. In conclusion, in mildly sodium-depleted normotensive individuals, the long-lasting effects of aliskiren alone or in combination with valsartan on plasma immunoreactive active renin and urinary aldosterone effects demonstrate strong and prolonged blockade of angiotensin II at the kidney and the adrenal level. Moreover, a renin inhibitor and AT1R antagonist combination may provide synergistic effects on RAS hormone levels.*

En segundo lugar, y esta vez refiriéndonos a lo reivindicado en la solicitud colombiana en cuestión, específicamente en sus reivindicaciones 5, 20 y 24, es importante indicar que esto contraviene lo dispuesto en la Decisión 486 de 2000 que literalmente refiere a que “No serán patentables (...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales.” Dicha mención de dosificaciones tiene el mismo efecto que las reivindicaciones sobre

³ Azizi M, Ménard J, Bissery A, Guyenne TT, Bura-Rivière A, Vaidyanathan S, Camisasca RP. J Am Soc Nephrol. 2004 Dec;15(12):3126-33.

métodos de tratamiento médico, dado que la concentración, en este caso directamente referido a la dosificación de la formulación farmacéutica, no pertenece a la categoría de producto o proceso, sino que hace referencia la forma en la que un producto se utiliza terapéuticamente, y por lo tanto no hace parte de las actividades industriales sino de las actividades médicas. En otras palabras la dosificación o los cambios en la dosificación dentro de un producto farmacéutico no tiene naturaleza inventiva, ya que no cumplen con el estándar de aplicabilidad industrial, dado que dichas modificaciones solo tienen efectos en el organismo (verificables a nivel clínico) y no efectos técnicos.

En otro aspecto, y esta vez refiriéndonos a los métodos de fabricación de los granulados mencionados en la solicitud colombiana en trámite, específicamente en sus reivindicaciones 1, 6 a 19 y 21 a 30, en donde dicha granulación se refiere a una granulación por fusión, se puede afirmar que dicha técnica es una estrategia tecnológica de formulación ampliamente reconocida. Cualquier persona medianamente versada en la producción de formulaciones farmacéuticas debe reconocer que la formación de dichas dispersiones del fármaco en el seno de un portador se puede realizar mediante técnicas de fusión, disolución-dsecación o una mezcla de ambas⁴.

Teniendo en cuenta que lo reivindicado por la solicitud colombiana en trámite se refiere específicamente a una composición farmacéutica sólida obtenida por extrusión en masa fundida en caliente del ingrediente activo con el (los) polímero(s), específicamente en sus reivindicaciones 6 a 10, es indispensable aclarar que dicha técnica de formulación es reconocida con anterioridad como granulación por fusión o "melt granulation" si se utiliza el término técnico en el idioma inglés.

La granulación por fusión es un proceso en el cual el granulado se consigue mediante la adición de un agente aglutinante que es sólido a temperatura ambiente y funde a temperaturas relativamente bajas, normalmente se trabaja con sustancias de punto de fusión alrededor de 50-80°C, tanto de naturaleza hidrófila como lipófila, tal y como sucede en el proceso de obtención reivindicado por la solicitud en cuestión.

⁴ Vila Jato. J.L. Tecnología Farmacéutica. Volumen I. Páginas 201 a 202.

En este procedimiento generalmente el agente aglutinante puede añadirse ya fundido sobre la mezcla de polvos precalentada o en forma sólida junto con el resto de componentes de la mezcla, de tal forma que la granulación se desarrolla en “un solo paso” al fundir el aglutinante en el seno de la mezcla. Tras la fusión, el agente aglutinante actúa como líquido de unión de las partículas de polvo de forma similar al líquido adicionado en los procesos de vía húmeda. Dependiendo de la cantidad de aglutinante añadido, de los componentes que constituyen la mezcla y de la elección de las condiciones del proceso, es posible obtener gránulos o incluso pellets⁵. Como se puede apreciar, estas mismas son las características técnicas esenciales del procedimiento reivindicado en la solicitud colombiana en trámite.

Esta propiedad permite emplear esta técnica para la formulación de fármacos sensibles a la humedad, evitar el controvertido uso de solventes orgánicos y acortar el proceso de granulación en términos de tiempo y energía al eliminar la fase de secado. Asimismo, una adecuada selección del agente aglutinante y del resto de excipientes permitirá el desarrollo y elaboración de formas farmacéuticas tanto de liberación inmediata como de liberación controlada. Uno de los equipos más empleados en la granulación por fusión es el mezclador granulador de alta velocidad, que permite realizar esta técnica en un solo paso; además, una vez optimizado el proceso, permite su aplicación a escala industrial⁶.

Siguiendo con el razonamiento anterior, cualquier persona medianamente versada en la formulación de productos farmacéuticos también debe reconocer que un mismo principio activo se puede presentar en diferentes formas farmacéuticas, las cuales a su vez se pueden formular utilizando diferentes excipientes farmacéuticamente aceptables; la selección de dicha forma farmacéutica depende de las características fisicoquímicas del fármaco, su vía de administración, entre otros.

En este sentido, y teniendo en cuenta que la solicitud colombiana en cuestión revela una mezcla en polvo de los ingredientes activos y los excipientes para formar un granulado que finalmente se formulara en tabletas, es importante

⁵ Lourdes OCHOA D.1, Manuela IGARTUA O.1, Rosa Mª HERNÁNDEZ M.1, Alicia R. GASCÓN1 y José L. PEDRAZ M. GRANULACIÓN POR FUSIÓN EN MEZCLADORES GRANULADORES DE ALTA VELOCIDAD. VITAE, REVISTA DE LA FACULTAD DE QUÍMICA FARMACÉUTICA ISSN 0121-4004 Volumen 13 número 1, año 2006. Universidad de Antioquia, Medellín - Colombia. págs. 40-47.

⁶ Ibíd.

resaltar que precisamente en el estado de la técnica, la granulación por fusión es un proceso simplificado de aglomeración de partículas primarias de polvo para formar estructuras mayores denominadas gránulos. Generalmente, este granulado se utiliza como producto intermedio en la fabricación de comprimidos y cápsulas, aunque también puede ser empleado como producto final⁷.

Las principales ventajas que conllevaría a cualquier persona medianamente versada en la formulación farmacéutica a escoger la granulación por fusión, son las siguientes: evita la formación de polvo, elimina la fase de secado haciendo el proceso de granulación más corto, y evita el uso de solventes y los posibles problemas que derivan de ello (hidrólisis de principio activo, empleo de equipos ignífugos etc.). Así mismo, para dicho formulador, escoger los principios activos que se pueden involucrar en un granulado a través de este proceso, parte del hecho (y mayor inconveniente de la técnica) que no se puede aplicar a sustancias termolábiles a las temperaturas habituales de trabajo⁸.

En cuanto a la selección del aglutinante, y teniendo en cuenta que la solicitud colombiana en trámite no restringe dichos compuestos más que a polímeros hidrófilos y/o lipófilos, es importante indicar que en esta granulación por fusión, la selección adecuada del agente aglutinante es un aspecto de gran importancia, ya que permitirá desarrollar tanto formulaciones de liberación inmediata como de liberación controlada. Como agentes aglutinantes se pueden emplear diferentes clases de polímeros⁹.

En cuanto a la proporción del material aglutinante, en el estado de la técnica se ha reconocido que, en general, la granulación por fusión requiere aproximadamente entre un 10 y un 20 % en peso del agente aglutinante en la mezcla. Un exceso de aglutinante en la mezcla provocaría un sobre amasado, mientras que si no se alcanza la proporción suficiente no tendrá lugar la formación del granulado¹⁰.

En otras palabras, no se puede sustentar una actividad inventiva de la elaboración de una formulación farmacéutica convencional y reconocida en el estado de la técnica, ni mucho menos en el hecho que una persona con conocimientos en

⁷ Ibid.

⁸ Ibid.

⁹ Ibid.

¹⁰ Ibid.

formulaciones de este tipo, seleccione los excipientes y los principios activos adecuados para granularse bajo dicha técnica.

La versatilidad de dicha técnica de formulación depende, como ya mencionamos, de las características fisicoquímicas del principio activo, en especial lo relacionado con su punto de fusión y su estabilidad a la temperatura del proceso. De esta manera, los fármacos mencionados en las reivindicaciones 1, 6 a 19 y 21 a 30 de la solicitud colombiana en trámite no pueden sustentar novedad o nivel inventivo alguno, independientemente de que hayan sido incluidos o no en este tipo de formulaciones con anterioridad, dado que como vimos, su selección se reduce a que sus características fisicoquímicas favorezcan su estabilidad durante el proceso de elaboración del granulado por fusión, información que se obtiene durante los ensayos de preformulación y formulación rutinarios en cualquier proceso de formulación farmacéutica.

Prueba de la versatilidad que dicha técnica de granulación por fusión tiene en la industria farmacéutica, puede hacerse evidente en diferentes publicaciones de carácter científico, dentro de las cuales podemos mencionar las siguientes:

- Experimental Design for a Granulation Process with “Priori” Criterias¹¹.
- Preparation and evaluation of diltiazem hydrochloride-gelucire 43/01 floating granules prepared by melt granulation¹².
- Melt granulation using a twin-screw extruder: a case study¹³.
- Properties of lipophilic matrix tablets containing phenylpropanolamine hydrochloride prepared by hot-melt extrusion¹⁴.
- Formulation design of carbamazepine fast-release tablets prepared by melt granulation technique¹⁵.
- Preparation and characterisation of ibuprofen–poloxamer 188 granules obtained by melt granulation¹⁶.

¹¹ D. Vojnovic, M. Moneghini and F. Rubessa. Drug Development and Industrial Pharmacy. 1995, Vol. 21, No. 7, Pages 823-831.

¹² Shyam Shimpi, Bhaskar Chauhan, K. R. Mahadik and Anant Paradkar. AAPS PharmSciTech. 2004 Volume 5, Number 3, 51-56, DOI: 10.1208/pt050343.

¹³ Van Melkebeke B, Vermeulen B, Vervaet C, Remon JP. Int J Pharm. 2006 Dec 1;326(1-2):89-93. Epub 2006 Jul 10.

¹⁴ Liu J, Zhang F, McGinity JW. Eur J Pharm Biopharm. 2001 Sep;52(2):181-90.

¹⁵ Beatrice Perissutti Corresponding Author Contact Information, E-mail The Corresponding Author, Fulvio Rubessa, Mariarosa Moneghini, Dario Voinovich. International Journal of Pharmaceutics Volume 256, Issues 1-2, 30 April 2003, Pages 53-63.

- Melt Granulation in A Laboratory Scale High Shear Mixer¹⁷.
- Alternative Granulation Technique: Melt Granulation¹⁸.

Inclusive, existen productos comerciales que facilitan la preparación de este tipo de granulados por extrusión o por fusión como lo son Kollidon®¹⁹ y Plasdone®²⁰ que básicamente esta compuesto por polímeros de N-vinilpirrolidona, lo que implica una clara ausencia de nivel inventivo en cuanto al uso de dicho polímero, como se menciona en la solicitud colombiana, específicamente las reivindicaciones 6 a 8.

Lo mismo ocurre con la utilización de HPC y HPC, tal y como lo demuestra la publicación denominada "Hot-melt extrusion with poorly soluble drugs"²¹.

Los demás excipientes mencionados (celulosa microcristalina, crospovidona, estereato de magnesio y Aerosil®) resultan ser excipientes cuya aplicación como se indica en la solicitud en cuestión (relleno, desintegrante, lubricante y derrapante) resultan aplicaciones reconocidas por cualquier persona medianamente versada en la formulación de productos farmacéuticos, por lo cual las reivindicaciones 12 a 19 carecen irrefutablemente de nivel inventivo.

Como comentario final respecto a los procesos de obtención de las formulaciones reivindicadas, también es importante indicar que las técnicas para la elaboración de tabletas multicapa²² (reivindicaciones 21 a 30) así como las correspondientes para recubrir las tabletas²³ (reivindicación 28) también son ampliamente reconocidas en el estado de la técnica.

¹⁶ Nadia Passerinia, Corresponding Author Contact Information, E-mail The Corresponding Author, Beatrice Albertinia, Marisa L. González-Rodríguez, Cristina Cavallaria, Lorenzo Rodriguez. European Journal of Pharmaceutical Sciences. Volume 15, Issue 1, February 2002, Pages 71-78.

¹⁷ T. Schaefer, P. Holm and H. G. Kristensen. Drug Development and Industrial Pharmacy. 1990, Vol. 16, No. 8, Pages 1249-1277.

¹⁸ Alan Royce, Jiwaji Suryawanshi, Udayan Shah and Krishna Vishnupad. Drug Development and Industrial Pharmacy. 1996, Vol. 22, No. 9-10, Pages 917-924.

¹⁹ http://www.pharma-ingredients.basf.com/Documents/ENP/Brochure/EN/G-EMPMD256_Kollidon_Polyvinylpyrrolidone_excipients_for_the_pharmaceutical_industry.pdf

²⁰ <http://www.isppharmaceuticals.com/Literature/ISP-PH5770-Plasdone-Folder-VF.pdf>

²¹ Referent: Prof. Dr. P. Kleinebudde. Tag der mündlichen Prüfung: 27.06.2008. Página 4.

²² Vila Jato J.L. Tecnología Farmacéutica, volumen II, página 144.

²³ Ibíd. Páginas 146 a 156.

Para finalizar, expondremos algunos documentos que revelan explícitamente las principales características técnicas reivindicadas por la solicitud en trámite, veamos:

- La publicación internacional WO/2008/061622 publicada el 29 de mayo de 2008 revela:

This invention relates to novel crystal (including solvate) forms of aliskiren hemifumarate and to pharmaceutical preparations comprising them and methods of their manufacture, as well as the use of said crystal forms or preparations in the treatment of various diseases and disorders, and related invention embodiments presented in detail below.

(...)

Suitable angiotensin II receptor blockers which may be employed in the combination of the present invention include AT₁-receptor antagonists having differing structural features, preferred are those with the non-peptidic structures. For example, mention may be made of the compounds that are selected from the group consisting of valsartan (EP 443983), losartan (EP 253310), candesartan (EP 459136), eprosartan (EP 403159), irbesartan (EP 454511), olmesartan (EP 503785), tasosartan (EP 539086), telmisartan (EP 522314), the compound with the designation E-4177 of the formula

(...)

A solid oral dosage form comprises a capsule or more preferably a tablet or a film-coated tablet.

(...)

Aulendorf 2002, which is incorporated herein by reference. These include, but are not limited to, fillers, binders, disintegrants, lubricants, glidants, stabilising agents, fillers or diluents, surfactants, film-formers, softeners, pigments and the like.

(...)

Quantitative control of the release of the active agent can be achieved by conventional techniques known in the art. Such dosage forms are known as oral osmotic systems (e.g. OROS), coated tablets, matrix tablets, press-coated tablets, multilayer tablets and the like.

(...)

Attention is drawn to the numerous known methods of granulating, drying and mixing employed in the art, e.g., spray granulation in a fluidized bed, wet granulation in a high-shear mixer, melt granulation, drying in a fluidized-bed dryer, mixing in a free-fall or tumble blender, compressing into tablets on a single-punch or rotary tablet press.

(...)

6

	Roller compac- ted tablet	Dosage form 1	Dosage form 2	Dosage form 3
Component				
Aliskiren hemi- fumarate	165.750	165.750	165.750	165.750
Microcrystalline cellulose	220.650	84.750	72.250	107.250
Polyvinylpyrrolidon K 30	-	-	12.000	12.000
Crospovidone	84.000	45.000	44.000	48.200
Aerosil 200	4.800	1.500	1.500	1.800
Magnesium stearate	4.800	3.000	4.500	5.000
Total weight	480.000	300.000	300.000	340.000

(...)

	Roller compac- ted tablet	Dosage form 1	Dosage form 2	Dosage form 3
Component				
Aliskiren hemi- fumarate	34.53	55.25	55.25	48.75
Microcrystalline cellulose	45.97	28.25	24.08	31.545
Polyvinylpyrrolidon K 30	-	-	4	3.53
Crospovidone	17.5	15	14.67	14.175
Aerosil 200	1	0.5	0.5	0.53
Magnesium stearate	1	1	1.5	1.47

(...)

Inner Phase	Aliskiren hemi-fumarate	165.75	165.75	165.75	165.75
	Microcrystalline cellulose	220.65	84.75	72.25	90.25
	Polyvinylpyrrolidon K 30	-	-	12.00	12.00
	Crospovidone	36.00	-	-	14.20
	Aerosil 200	-	-	-	-
	Magnesium stearate	2.40	-	-	-
Outer phase	Crospovidone	48.00	45.00	44.00	34.00
	Microcrystalline cellulose	-	-	-	17.00
	Aerosil 200	4.80	1.50	1.50	1.80
	Magnesium stearate	2.40	3.00	4.50	5.00
Total weight		480.00	300.00	300.00	340.00

(...)

Como se puede apreciar claramente, en esta anterioridad se revelan absolutamente todas las características técnicas esenciales de las formulaciones expuestas por la solicitud colombiana en cuestión; a saber, la utilización de hemifumarato de alisquireno, en combinación con valsartan, en formulaciones orales tipo tableta que pueden ser obtenidas por granulación de fusión, en donde dichas tabletas pueden ser multicapa (lo que incluye bicapa) o recubiertas, e inclusive se hace mención de los mismos excipientes, por lo que irrefutablemente este documento es una clara guía para cualquier persona medianamente versada en la formulación de productos farmacéuticos que pretenda obtener formulaciones como las dispuestas en la solicitud colombiana en trámite.

Por su parte la patente americana US 2006/018960 publicada el 26 de enero de 2006 revela:

The present invention relates to a solid oral dosage form comprising a therapeutically effective amount of aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and wherein the active ingredient is present in an amount of more than 46% by weight based on the total weight of the oral dosage form.

(...)

[0003] In the following the term "aliskiren", if not defined specifically, is to be understood both as the free base and as a salt thereof, especially a pharmaceutically acceptable salt thereof, most preferably a hemi-fumarate thereof.

(...)

[0023] A solid oral dosage form comprises a capsule or more preferably a tablet or a film-coated tablet.

(...)

[0028] In a preferred embodiment the solid oral dosage form according to the present invention comprises as an additive, in addition to a filler, a disintegrant and a lubricant, a glidant.

(...)

[0054] Quantitative control of the release of the active agent can be achieved by conventional techniques known in the art. Such dosage forms are known as oral osmotic systems (e.g. OROS), coated tablets, matrix tablets, press-coated tablets, multilayer tablets and the like.

(...)

[0079] The inner phase excipients, e.g., filler, binder and disintegrant, and the drug substance are mixed and granulated with an ethanolic solution of the binder and additional ethanol. The granulate is dried and sieved. The outer phase containing, e.g., disintegrant, filler, glidant and lubricant, is screened with the dried granulate and mixed. The mixture is compressed into tablets. The cores may optionally be coated with a film-coat.

(...)

[0090] Attention is drawn to the numerous known methods of granulating, drying and mixing employed in the art, e.g., spray granulation in a fluidized bed, wet granulation in a high-shear mixer, melt granulation, drying in a fluidized-

(...)

[0111] Composition of aliskiren 150 mg (free base) uncoated tablets in mg/unit.

Component	Roller			
	compacted tablet	Dosage form 1	Dosage form 2	Dosage form 3
Aliskiren hemi-fumarate	165.750	165.750	165.750	165.750
Microcrystalline cellulose	220.650	84.750	72.250	107.250
Polyvinylpyrrolidon K 30	—	—	12.000	12.000
Crospovidone	84.000	45.000	44.000	48.200
Aerosil 200	4.800	1.500	1.500	1.800
Magnesium stearate	4.800	3.000	4.500	5.000
Total weight	480.000	300.000	300.000	340.000

Component		Roller compacted tablet	Dosage form 1	Dosage form 2	Dosage form 3
Inner Phase	Aliskiren hemi-fumarate	34.53	55.25	55.25	48.75
	Microcrystalline cellulose	45.97	28.25	24.08	26.545
	Polyvinylpyrrolidon K 30	—	—	4	3.530
	Crospovidone	7.5	—	—	4.175
	Aerosil 200	—	—	—	—
Outer phase	Magnesium stearate	0.5	—	—	—
	Crospovidone	10	15	14.67	10
	Microcrystalline cellulose	—	—	—	5
	Aerosil 200	1	0.5	0.5	0.53
	Magnesium stearate	0.5	1	1.5	1.47
Total %		100.00	100.00	100.00	100.00

(...)

Como se puede apreciar claramente, en esta anterioridad nuevamente se revelan absolutamente todas las características técnicas esenciales de las formulaciones expuestas por la solicitud colombiana en cuestión; a saber, la utilización de hemifumarato de alisquireno, en combinación con valsartan, en formulaciones orales tipo tableta que pueden ser obtenidas por granulación de fusión, en donde dichas tabletas pueden ser multicapa (lo que incluye bicapa) o recubiertas, e inclusive se hace mención de los mismos excipientes, por lo que irrefutablemente este documento es una clara guía para cualquier persona medianamente versada en la formulación de productos farmacéuticos que pretenda obtener formulaciones como las dispuestas en la solicitud colombiana en trámite.

En conclusión, la solicitud colombiana en trámite carece de los requisitos fundamentales para poder otorgársele el privilegio de patente de invención, en primer lugar porque reivindica combinaciones farmacológicas que no son novedosas y que además no tienen efectos técnicos sino terapéuticos; y en segundo lugar porque formula las composiciones reivindicadas a través de técnicas y excipientes suficientemente descritos en el estado de la técnica y que cualquier persona medianamente versada en la formulación de productos farmacéuticos debe reconocer.

Por todo lo anterior, ruego se analicen los argumentos expuestos con el rigor y detenimiento habituales y que en consecuencia se decrete, además de la negación de la solicitud en comento, el archivo del expediente que la contiene.

IV. FUNDAMENTOS DE DERECHO

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

V. SOLICITUD DE PLAZO EXTRA PARA SUSTENTAR LA OPOSICIÓN

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

VI. PRUEBAS

- ❖ Copia de los abstracts de todas las publicaciones científicas mencionadas en el acápite de fundamentos de la oposición.
- ❖ Copia de todas las páginas de Vila Jato J.L. Tecnología Farmacéutica. Volumen I y II.
- ❖ Copia de la publicación internacional WO/2008/061622 publicada el 29 de mayo de 2008 y de la patente americana US 2006/018960 publicada el 26 de enero de 2006.

VII. ANEXOS

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

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

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 sus oficinas localizadas en la Calle 23 N° 7-39 de Cali.

Señor Superintendente,



JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79'152.473 de Usaquén

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
29 May 2008 (29.05.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/061622 A1

- (51) International Patent Classification:
A61K 31/165 (2006.01) A61P 9/12 (2006.01)
C07C 237/20 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2007/009573

(22) International Filing Date:
5 November 2007 (05.11.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
06123642.8 7 November 2006 (07.11.2006) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): STOWASSER, Frank [DE/DE]; Wieladinger Strasse 3, 79730 Murg (DE). MONNIER, Stéphanie [FR/FR]; 6 Le Parc, F-68190 Raedersheim (FR).

(74) Agent: VON SPRECHER, Georg; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, CH-4002 Basel (CH).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaration under Rule 4.17:
— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))

Published:
— with international search report

(54) Title: CRYSTALLINE FORMS OF ALISKIREN HEMIFUMARATE

(57) Abstract: This invention relates to crystal forms of aliskiren hemifumarate and various embodiments related thereto, e.g. pharmaceutical preparations, processes for the manufacture of the crystal forms, pharmaceutical uses and the like. The crystal forms have particularly advantageous properties e.g. useful in the manufacture of blood-pressure lowering pharmaceutical preparations and the like.

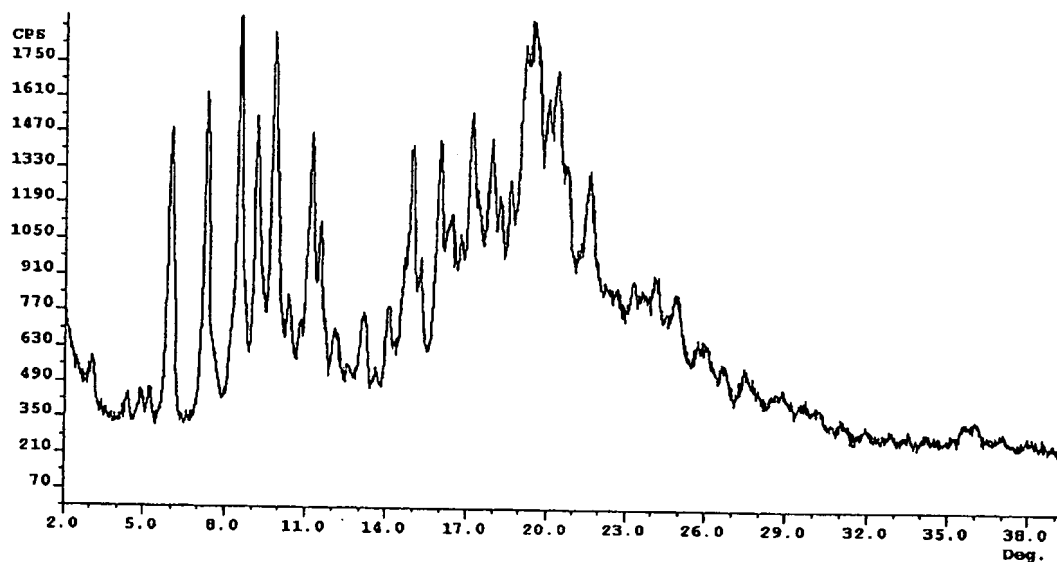
WO 2008/061622 A1

- 52 -

Opadry premix red	0.024	0.238	1.8382
Opadry premix black	0.030	0.051	0.2002
Total film-coated tablet weight	180.000	357.000	706.000

What is claimed is:

1. A crystal form of aliskiren hemifumarate, the term "crystal form" including a solvate form.
2. A crystal form according to claim 1, which has a melting temperature in the range from 80 to 110 °C.
3. A crystal form according to claim 1, which has a melting temperature in the range from 90 °C to 105 °C.
4. A crystal form according to any one of claims 1 to 3 named Modification A, characterized by an X-Ray powder diffraction pattern showing the following main peaks given at degrees 2Theta +/- 0.3 degrees: 6.0, 7.3, 8.6, 9.2, 9.9, 15.0, 17.2 and 17.9.
5. A crystal form according to any one of claims 1 to 4 named Modification A, characterized by the following X-Ray powder diffraction pattern given as peaks at degrees 2Theta +/- 0.3 degrees: 6.0, 7.3, 8.6, 9.2, 9.9, 15.0, 17.2, 17.9, 19.2, 19.7, 20.1.
6. A crystal form according to claim 5 having an X-Ray powder diffraction pattern corresponding to that in the following Figure:



7. A crystal form according to any one of claims 4 to 6, having a melting point in the range from 90 to 100 °C, especially 96 to 98 °C, preferably at a heating rate of 10 K/min.

- 54 -

8. A crystal form according to any one of claims 4 to 7, having a purity of 20 % by weight preferably 30 % or more, especially 40 % or more, related to the total amount of aliskiren hemifumarate.

9. A crystal form according to any one of claims 4 to 7, having a purity of 50 % or more by weight, related to the total of aliskiren hemifumarate.

10. A crystal form according to any one of claims 4 to 9, which in addition has one or more, preferably one or two of the following properties:

obtainable from a solution with a ratio of acetonitrile : ethanol in the range from 80 : 20 to 99 : 1, more preferably 85 : 15 to 90 : 10, especially 87 : 13, at a temperature in the range from 15 to 40 °C, then - preferably after addition of seeding crystals of Modification A, e.g. at 37 °C - cooling down from 37 °C to 17 °C and re-warming to 37 °C and repeating the cooling and warming, and then cooling down to 22 °C; distilling off the solvent; adding acetonitrile, e.g. in a weight ratio aliskiren hemifumarate to acetonitrile of about 8 : 23, keeping at about 20 °C, cooling to about 0 to 5 °C, e.g. 3 °C, filtration and washing (preferably with the mother liquor); followed by drying; and/or

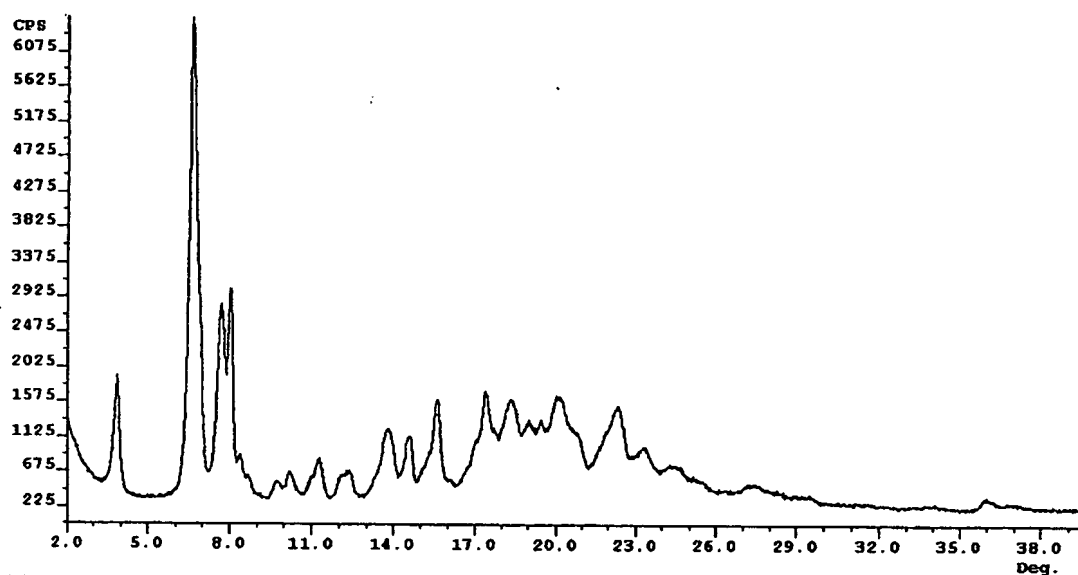
a melting enthalpy in the range from 29 ± 7 (standard deviation) J/g at a heating rate of 10 K/min.

11. A crystal form according to any one of claims 1 to 3 named Modification B, characterized by an X-Ray powder diffraction pattern showing the following main peaks given at degrees 2Theta +/- 0.3 degrees: 3.8, 6.5, 7.7, 8.0, 15.6 and 17.4.

12. A crystal form according to any one of claims 1 to 3 or 11 named Modification B, characterized by the following X-Ray powder diffraction pattern given as peaks at degrees 2Theta +/- 0.3 degrees: 3.8, 6.5, 7.7, 8.0, 13.8, 14.5, 15.6, 17.4.

13. A crystal form according to claim 12 having an X-Ray diffraction pattern corresponding to that in the following Figure:

- 55 -



14. A crystal form according to any one of claims 11 to 13, having a melting point in the range from 95 to 105 °C, especially 99 to 102 °C, preferably at a heating rate of 10 K/min.

15. A crystal form according to any one of claims 11 to 14, having a purity of 20 % by weight preferably 30 % or more, especially 40 % or more.

16. A crystal form according to any one of claims 11 to 15, having a purity of 50 % or more by weight.

17. A crystal form according to any one of claims 11 to 16, having a purity of 90 % or more, preferably of 95 % or more, by weight, related to total aliskiren hemifumarate.

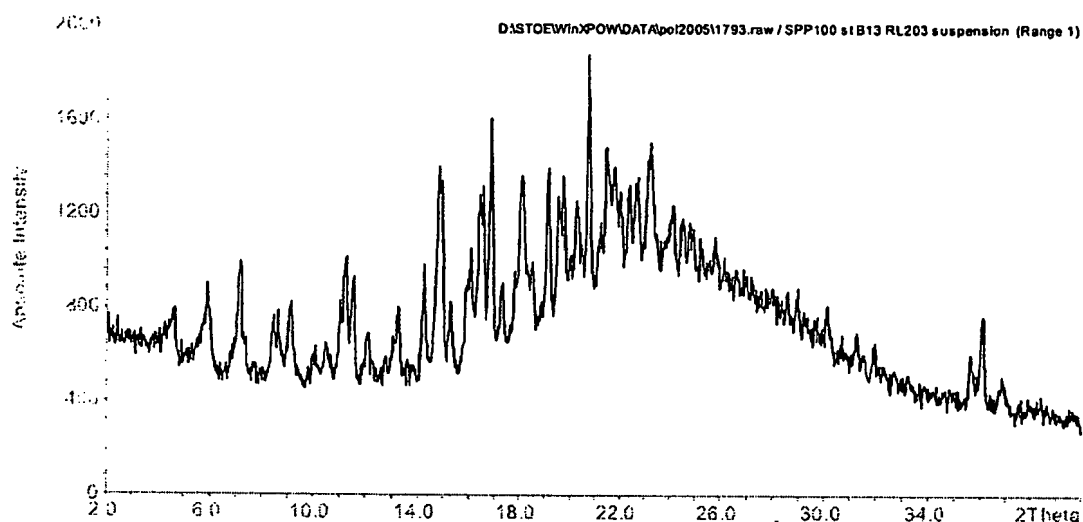
18. A crystal form according to any one of claims 11 to 17, which in addition has one or more, preferably one or two of the following properties:

obtainable from a solution with a ratio by weight (w/w) of acetonitrile : ethanol in the range from 90 : 10 to 75 : 25 (e.g. 80 : 20) at appropriate temperatures in the range from 15 to 40 °C, e.g. cooling down from 37 °C to 35 °C and - especially after a clouding occurs - further down to 20 °C, allowing the aliskiren hemifumarate to crystallize, filtering and drying under vacuum, e.g. under 10 mbar at 40 °C; and/or

a melting enthalpy in the range from 56 ± 8 (standard deviation) J/g at a heating rate of 10 K/min.

- 56 -

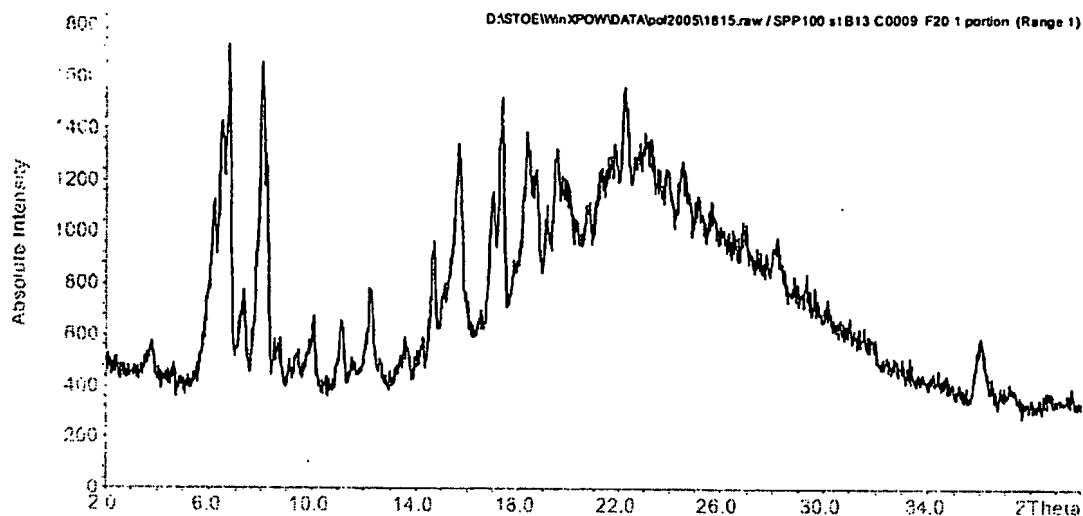
19. A crystal form according to claim 1 which is a solvate named Solvate S_A, characterized by the following X-ray diffraction pattern, given as peaks at degrees 2Theta +/- 0.3 degrees: Peaks (°2Theta): 4.5, 5.9, 7.1, 14.8, 16.8, 18.0, 19.1 and 20.7, more preferably 4.5, 5.9, 7.1, 8.6, 9.1, 11.0, 11.2, 13.2, 14.2, 14.8, 15.2, 16.0, 16.4, 16.8, 18.0, 19.1, 19.7, 20.7, 21.4, 22.4, 22.6; especially having an X-Ray diffraction pattern corresponding to that in the following Figure:



20. A crystal form according to claim 19, obtainable as described in claim 10, but omitting the filtration and drying steps.

21. A crystal form according to claim 1 which is a solvate named Solvate S_B, characterized by the following X-ray diffraction pattern given as peaks at degrees 2Theta +/- 0.3 degrees: Peaks (°2Theta): 6.7, 7.2, 8.0, 12.2, 15.6, 16.9, 17.3 and 18.3, more preferably 3.7, 6.1, 6.4, 6.7, 7.2, 8.0, 10.0, 11.1, 12.2, 15.6, 16.9, 17.3, 18.3, 18.7, 19.5; especially having an X-Ray diffraction pattern corresponding to that in the following Figure:

- 57 -

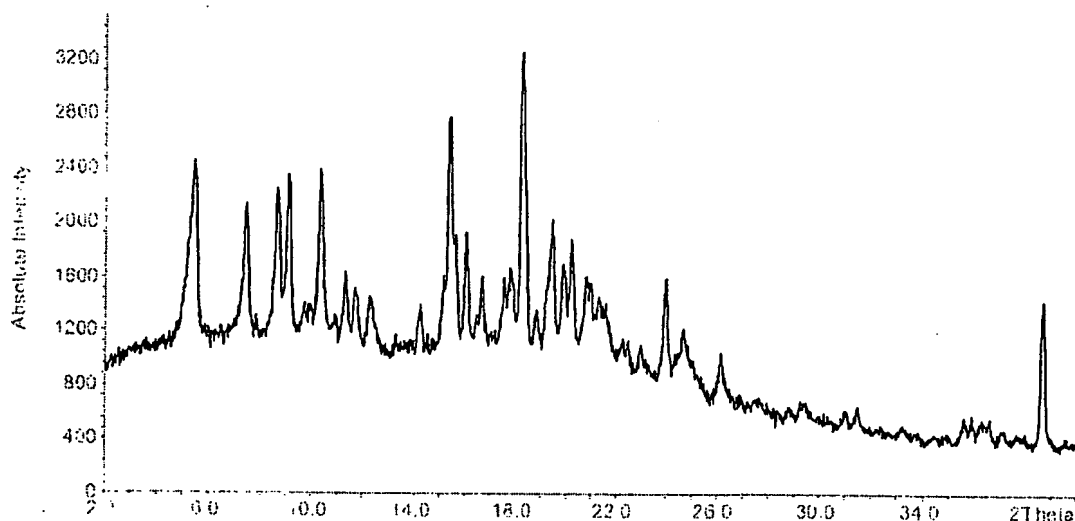


22. A crystal form according to claim 21, obtainable as described in claim 18, however, omitting the filtration and drying steps.

23. A crystal form according to claim 1 which is a solvate named Type III, characterized by the following X-ray diffraction pattern given as peaks at degrees 2Theta $\pm$ 0.3 degrees:

Peaks ($^{\circ}$ 2Theta): 5.4, 7.4, 8.7, 9.1, 10.3, 15.4, 16.0 and 18.2, more preferably 5.4, 7.4, 8.7, 9.1, 10.3, 11.3, 11.7, 12.3, 14.2, 15.1, 15.4, 16.0, 16.6, 17.8, 18.2, 19.4, 19.9, 20.2;

especially having an X-Ray diffraction pattern corresponding to that in the following Figure:

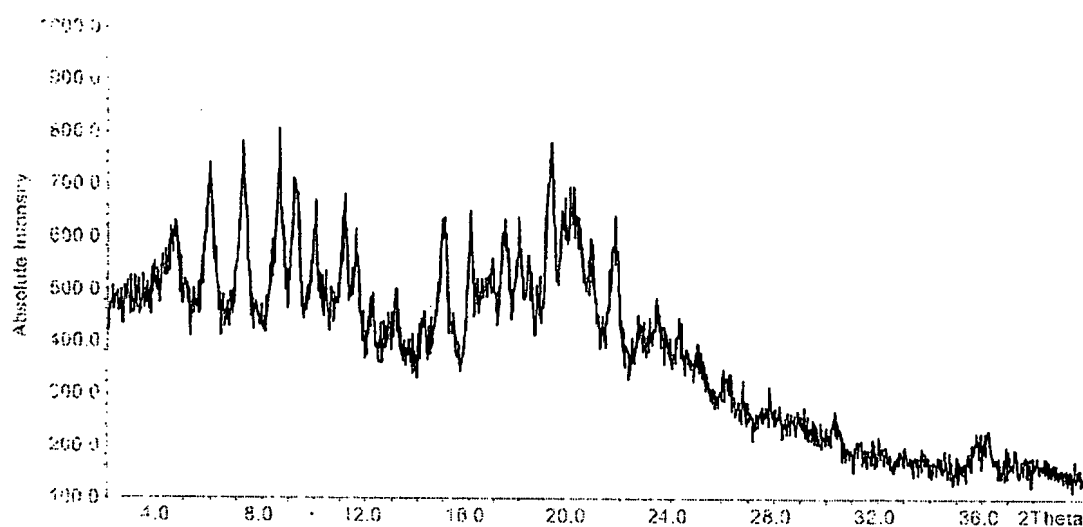


- 58 -

24. A crystal form according to claim 23, obtainable from Modification A as described in any one of claims 4 to 10 by keeping it under a dioxane, tetrahydrofurane and/or ethyl acetate atmosphere.

25. A crystal form according to claim 1 which is a solvate named Type IV, characterized by the following X-ray diffraction pattern given as peaks at degrees 2Theta $\pm$ 0.3 degrees:

Peaks ($^{\circ}$ 2Theta): 4.5, 5.9, 7.2, 8.6, 9.2, 10.0, 11.1, 15.0 and 16.0, more preferably 4.5, 5.9, 7.2, 8.6, 9.2, 10.0, 11.1, 11.6, 15.0, 16.0, 17.4, 17.9, 19.2, 21.7; especially having an X-Ray diffraction pattern corresponding to that in the following Figure:

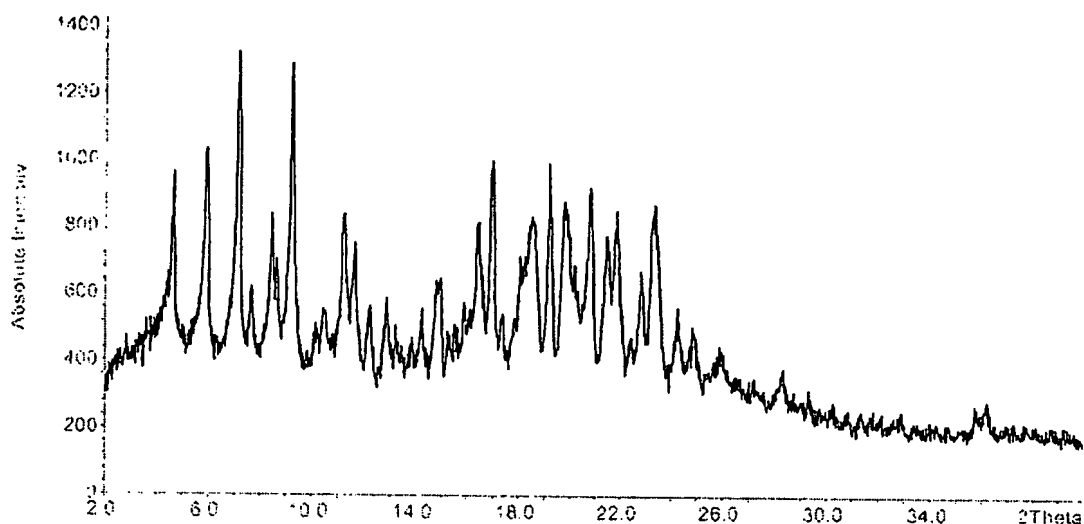


26. A crystal form according to claim 25 obtainable from amorphous aliskiren hemifumarate by keeping it under acetonitrile atmosphere.

27. A crystal form according to claim 1 which is a solvate named Type VI, characterized by the following X-ray diffraction pattern given as peaks at degrees 2Theta $\pm$ 0.3 degrees:

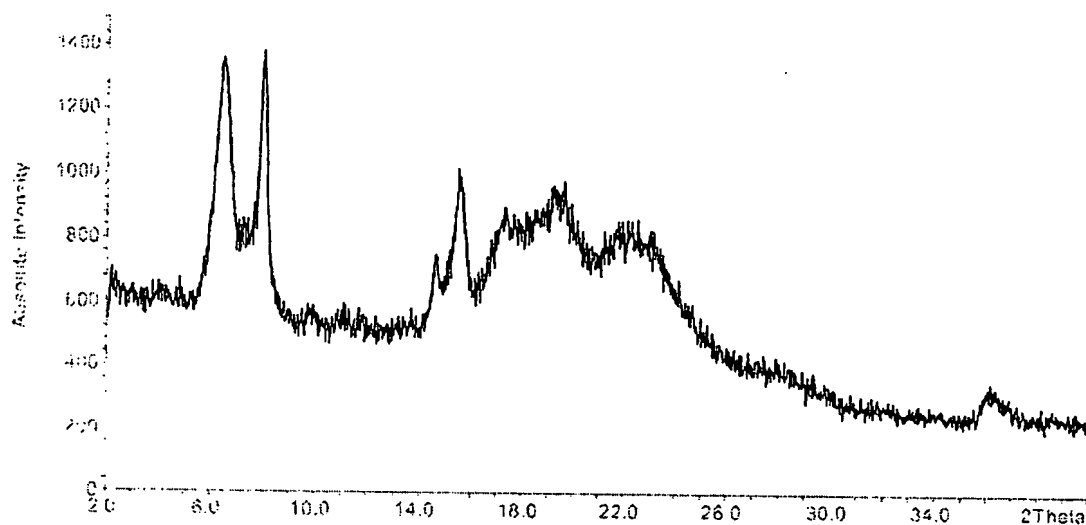
Peaks ($^{\circ}$ 2Theta): Peaks ($^{\circ}$ 2Theta): 4.6, 5.9, 7.1, 9.2, 11.2, 14.8, 16.4, 16.9 and 19.2, more preferably 4.6, 5.9, 7.1, 8.4, 9.2, 11.2, 11.6, 12.1, 12.8, 14.8, 16.4, 16.9, 18.5, 19.2, 19.8, 20.8, 21.4, 21.8, 23.3; especially having an X-Ray diffraction pattern corresponding to that in the following Figure:

- 59 -



28. A crystal form according to claim 27, obtainable from Modification A as described in any one of claims 4 to 10 by keeping it under ethanol and/or methanol atmosphere.

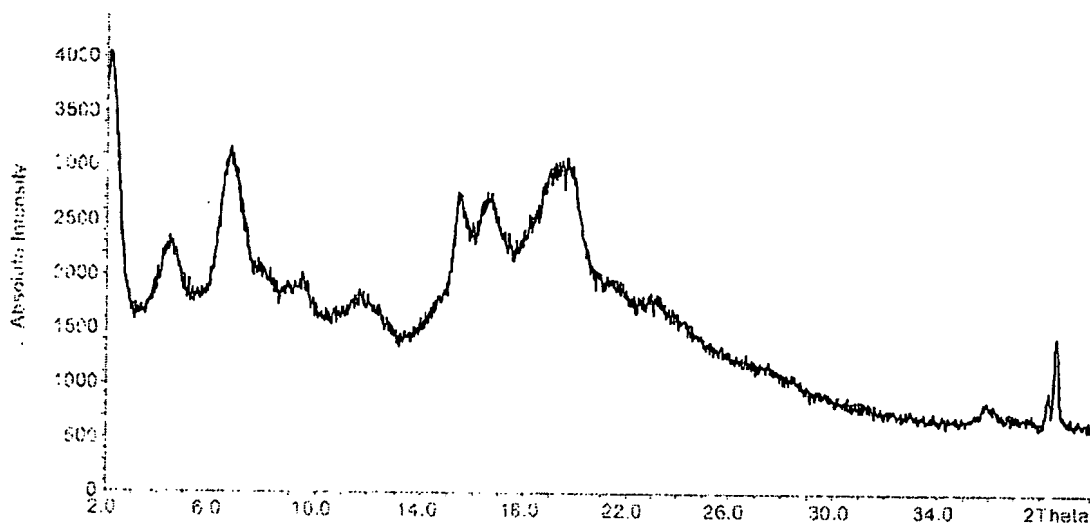
29. A crystal form according to claim 1 which is a solvate named Type I, characterized by the following X-ray diffraction pattern given as peaks at degrees 2Theta $\pm$ 0.3 degrees: Peaks ($^{\circ}$ 2Theta): 6.5, 8.0, 14.6 and 15.5; especially having an X-Ray diffraction pattern corresponding to that in the following Figure:



30. A crystal form according to claim 29, obtainable by crystallization from amorphous material by keeping it under an ethylacetate and/or methylacetate atmosphere.

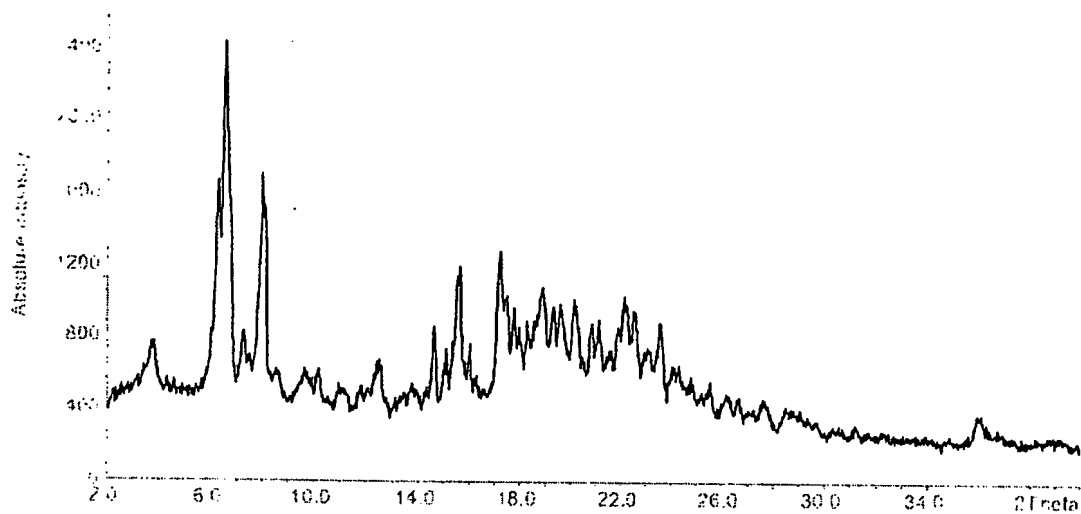
- 60 -

31. A crystal form according to claim 1 which is a solvate named Type II, characterized by the following X-ray diffraction pattern given as peaks at degrees 2Theta $\pm$ 0.3 degrees: Peaks ($^{\circ}$ 2Theta): 4.4, 6.7, 15.4 and 16.6, more preferably 4.4, 6.7, 9.4, 11.6, 15.4, 16.6; 19.7; especially having an X-Ray diffraction pattern corresponding to that in the following Figure:



32. A crystal form according to claim 31, obtainable from Modification A described in any one of claims 4 to 10, and/or from amorphous aliskiren hemifumarate by keeping it under a tert-butyl methyl ether atmosphere.

33. A crystal form according to claim 1 which is a solvate named Type V, characterized by the following X-ray diffraction pattern given as peaks at degrees 2Theta $\pm$ 0.3 degrees: Peaks ($^{\circ}$ 2Theta): 3.7, 6.5, 8.0, 14.6, 15.5, 17.2, 18.8 and 20.1, more preferably 3.7, 6.3, 6.5, 7.2, 8.0, 9.6, 10.1, 12.4, 14.6, 15.1, 15.5, 17.2, 17.7, 18.8, 19.3, 19.6, 20.1, 22.1, 23.1; especially having an X-Ray diffraction pattern corresponding to that in the following Figure:



34. A crystal form according to claim 33, obtainable from Modification A described in any one of claims 4 to 10 by keeping it under a pentanol atmosphere and/or from amorphous aliskiren hemifumarate by keeping it under a n-butanol, 2-propanol, 1-hexanol or ethanol atmosphere.
35. A crystal form according to claim 1 which is a solvate named Form S_C, obtainable from an isopropanol solution of aliskiren hemifumarate by precipitation using heptane as antisolvent.
36. A crystal form according to claim 1 which is a solvate named Form S_D, obtainable from an ethanol solution of aliskiren hemifumarate by precipitation using heptane as antisolvent, preferably with the following stoichiometry: one aliskiren molecule, 1/2 fumarate group and 3 solvent molecules; more preferably with single crystals having the following properties:

	Ethanol (antisolvent heptane)
Crystal system	Orthorhombic
Space group	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2
a, Å	20.114(9)
b, Å	12.497(5)
c, Å	17.596(8)
V, Å ³	4423(3)
D _{calc} , g cm ⁻³	1.169
Z	4
radiation, Å	1.5406
Θ range, °	2.51-54.23
no. variables refined	495



US 20060018960A1

32

(19) **United States**

(12) **Patent Application Publication** (10) **Pub. No.: US 2006/0018960 A1**
Rigassi-Dietrich et al. (43) **Pub. Date: Jan. 26, 2006**

(54) **GALENIC FORMULATIONS OF ORGANIC COMPOUNDS**

(60) Provisional application No. 60/553,878, filed on Mar. 17, 2004.

(76) Inventors: **Petra Gisela Rigassi-Dietrich**, Therwil (CH); **Martin Schmid**, Wettingen (CH)

Publication Classification

Correspondence Address:

NOVARTIS

CORPORATE INTELLECTUAL PROPERTY

ONE HEALTH PLAZA 104/3

EAST HANOVER, NJ 07936-1080 (US)

(51) **Int. Cl.**

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/165 (2006.01)

(52) **U.S. Cl.** **424/464; 514/616**

(21) Appl. No.: **11/153,728**

(57) **ABSTRACT**

(22) Filed: **Jun. 15, 2005**

Related U.S. Application Data

(63) Continuation-in-part of application No. PCT/EP05/02798, filed on Mar. 16, 2005.

The present invention relates to a solid oral dosage form comprising a therapeutically effective amount of aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and wherein the active ingredient is present in an amount of more than 46% by weight based on the total weight of the oral dosage form.

GALENIC FORMULATIONS OF ORGANIC COMPOUNDS

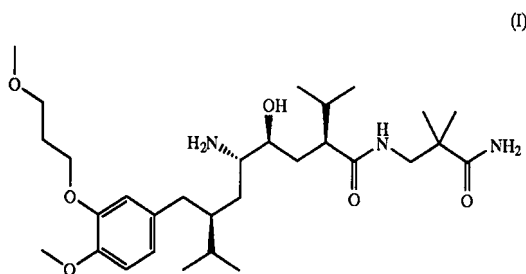
[0001] This application is a continuation-in-part of PCT/EP2005/002798, filed Mar. 16, 2005, which claims the benefit of U.S. Provisional Application No. 60/553878, filed Mar. 17, 2004.

[0002] The present invention relates to solid oral dosage forms comprising an orally active renin inhibitor, aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as the active ingredient in a suitable carrier medium. In particular, the present invention provides galenic formulations comprising aliskiren, preferably, a hemi-fumarate salt thereof, alone or in combination with another active agent. The present invention also relates to the processes for their preparation and to their use as medicaments.

[0003] In the following the term "aliskiren", if not defined specifically, is to be understood both as the free base and as a salt thereof, especially a pharmaceutically acceptable salt thereof, most preferably a hemi-fumarate thereof.

[0004] Renin released from the kidneys cleaves angiotensinogen in the circulation to form the decapeptide angiotensin I. This is in turn cleaved by angiotensin converting enzyme in the lungs, kidneys and other organs to form the octapeptide angiotensin II. The octapeptide increases blood pressure both directly by arterial vasoconstriction and indirectly by liberating from the adrenal glands the sodium-ion-retaining hormone aldosterone, accompanied by an increase in extracellular fluid volume. Inhibitors of the enzymatic activity of renin bring about a reduction in the formation of angiotensin I. As a result a smaller amount of angiotensin II is produced. The reduced concentration of that active peptide hormone is the direct cause of, e.g., the antihypertensive effect of renin inhibitors. Accordingly, renin inhibitors, or salts thereof, may be employed, e.g., as antihypertensives or for treating congestive heart failure.

[0005] The renin inhibitor, aliskiren, in particular, a hemi-fumarate thereof, is known to be effective in the treatment of reducing blood pressure irrespective of age, sex or race and is also well tolerated. Aliskiren in form of the free base is represented by the following formula



and chemically defined as 2(S),4(S),5(S),7(S)—N-(3-amino-2,2-dimethyl-3-oxopropyl)-2,7-di(1-methylethyl)-4-hydroxy-5-amino-8-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)phenyl]octanamide. As described above, most preferred is the hemi-fumarate salt thereof which is specifically disclosed in EP 678503 A as Example 83.

[0006] The oral administration of such pharmaceutical agents as tablets or capsules has certain advantages over

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

[0007] However, aliskiren is difficult to formulate and heretofore it has not been possible to make oral formulations in the form of tablets in a reliable and robust way. In a galenic formulation comprising aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a high amount is normally needed of the drug substance (DS) with properties that make the formulation of tablets difficult.

[0008] For example, aliskiren has a needle shaped crystal habit, which has a negative influence on the bulk properties of the drug substance, e.g., flow properties and bulk density. The compression behavior of the drug substance is poor, leading to weak interparticulate bonds and polymorphism changes under pressure. Aliskiren has a strong elastic component that also leads to weakening of interparticulate bonds. The high dose (up to 300 or 600 mg of the free base per tablet) makes a high drug loading necessary in order to achieve a reasonable tablet size.

[0009] The drug substance quality is very variable with effect on the processability of a tablet, e.g., particle size distribution, bulk density, flowability, wetting behavior, surface area and sticking tendency. Moreover, aliskiren is highly hygroscopic. In contact with water, the drug substance polymorphism changes to an amorphous state, which shows inferior stability compared to the crystalline state. The combination of these hurdles makes a standard tablet manufacturing process extremely difficult.

[0010] Direct compression is not a feasible option for routine production because of, e.g., the high hygroscopicity, the needle shaped particle structure, the poor flowability with resulting processability problems and dose uniformity problems. A roller compaction process leads to a reduction of the high bulk volume of the drug substance. Yet, the pre-compression of the drug substance during roller compaction makes a further compression into tablets with sufficient hardness and resistance to friability without a high amount of excipients extremely difficult due to the low compressibility of the drug substance. A tablet with a drug load of aliskiren higher than ca. 35% has been found not to lead to robust tablets (e.g. friability, hardness) and a robust process (e.g. sticking and picking during roller compaction and tableting).

[0011] Accordingly, a suitable and robust galenic formulation overcoming the above problems relating to the properties of aliskiren need to be developed.

[0012] The present invention has solved the above problems resulting in a robust formulation avoiding all the above disadvantages and in a process suitable for large-scale manufacture of solid oral dosage forms.

[0013] The present invention relates to a solid oral dosage form comprising a therapeutically effective amount of aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and wherein the active ingredient is present in an amount of more than 46% by weight based on the total weight of the

oral dosage form, either dependent on or not dependent on any coating or capsule material used.

[0014] If not dependent on any coating or capsule used, the active ingredient is present in an amount of more than 48% by weight based on the total weight of the oral dosage form. If dependent on any coating or capsule used, the active ingredient is present in an amount of more than 46% by weight based on the total weight of the oral dosage form.

[0015] In a preferred embodiment of the present invention, the active agent is present in an amount ranging from 46 to 60% by weight based on the total weight of the oral dosage form.

[0016] In another preferred embodiment of the present invention, the active agent is present in an amount of more than 46% up to 56% by weight based on the total weight of the oral dosage form.

[0017] In a solid oral dosage form according to the present invention wherein the active agent consists entirely of aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, it is preferred if the active agent is present in an amount ranging from about 75 mg to about 600 mg of the free base per unit dosage form.

[0018] In a preferred embodiment of the present invention, the active agent consists entirely of aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and is present in an amount ranging from about 75 to about 300 mg of the free base per unit dosage form.

[0019] In a further preferred embodiment of the present invention, the dosage of aliskiren is in the form of a hemi-fumarate thereof and is present in an amount of about 83, about 166, about 332 or about 663 mg per unit dosage form.

[0020] Solid oral dosage forms according to the present invention provide for the administration of the active ingredient in a smaller oral form than was heretofore possible for a given unit dose of the active agent. Furthermore, the oral dosage forms obtained are stable both to the production process and during storage, e.g., for about 2 years in conventional packaging, e.g., sealed aluminium blister packs.

[0021] The terms "effective amount" or "therapeutically effective amount" refers to the amount of the active ingredient or agent which halts or reduces the progress of the condition being treated or which otherwise completely or partly cures or acts palliatively on the condition.

[0022] Aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, can, e.g., be prepared in a manner known per se, especially as described in EP 678503 A, e.g., in Example 83.

[0023] A solid oral dosage form comprises a capsule or more preferably a tablet or a film-coated tablet.

[0024] A solid oral dosage form according to the invention comprises additives or excipients that are suitable for the preparation of the solid oral dosage form according to the present invention. Tableting aids, commonly used in tablet formulation can be used and reference is made to the extensive literature on the subject, see in particular Fiedler's "Lexicon der Hilfsstoffe", 4th Edition, ECV Aulendorf 1996, which is incorporated herein by reference. These include, but are not limited to, fillers, binders, disintegrants, lubri-

cants, glidants, stabilising agents, fillers or diluents, surfactants, film-formers, softeners, pigments and the like.

[0025] In a preferred embodiment the solid oral dosage form according to the present invention comprises as an additive a filler.

[0026] In a preferred embodiment the solid oral dosage form according to the present invention comprises as an additive, in addition to a filler, a disintegrant.

[0027] In a preferred embodiment the solid oral dosage form according to the present invention comprises as an additive, in addition to a filler and a disintegrant, a lubricant.

[0028] In a preferred embodiment the solid oral dosage form according to the present invention comprises as an additive, in addition to a filler, a disintegrant and a lubricant, a glidant.

[0029] In a preferred embodiment the solid oral dosage form according to the present invention comprises as an additive, in addition to a filler, a disintegrant, a lubricant and a glidant, a binder.

[0030] As fillers one can particularly mention starches, e.g., potato starch, wheat starch, corn starch, hydroxypropyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC) and, preferably, microcrystalline cellulose, e.g., products available under the registered trade marks AVICEL, FILTRAK, HEWETEN or PHARMACEL.

[0031] As binders for wet granulation, one can particularly mention polyvinylpyrrolidones (PVP), e.g., PVP K 30, HPMC, e.g., viscosity grades 3 or 6 cps, and polyethylene glycols (PEG), e.g., PEG 4000. A most preferred binder is PVP K 30.

[0032] As disintegrants one can particularly mention carboxymethylcellulose calcium (CMC—Ca), carboxymethylcellulose sodium (CMC—Na), crosslinked PVP (e.g. CROSPVIDONE, POLYPLASDONE or KOLLIDON XL), alginic acid, sodium alginate and guar gum, most preferably crosslinked PVP (CROSPVIDONE), crosslinked CMC (Ac-Di-Sol), carboxymethylstarch-Na (PIRIMOJEL and EXPLOTAB). A most preferred disintegrant is CROSPVIDONE.

[0033] As glidants one can mention in particular colloidal silica, such as colloidal silicon dioxide, e.g., AEROSIL, magnesium (Mg) trisilicate, powdered cellulose, starch, talc and tribasic calcium phosphate or combinations of these with fillers or binders, e.g., silicified microcrystalline cellulose (PROSOLV). A most preferred glidant is colloidal silicon dioxide (e.g. AEROSIL 200).

[0034] As fillers or diluents one can mention confectioner's sugar, compressible sugar, dextrates, dextrin, dextrose, lactose, mannitol, microcrystalline cellulose, in particular, having a density of about 0.45 g/cm³, e.g., AVICEL, powdered cellulose, sorbitol, sucrose and talc. A most preferred filler is microcrystalline cellulose.

[0035] As lubricants one can mention in particular Mg stearate, aluminum (Al) or Ca stearate, PEG 4000 to 8000 and talc, hydrogenated castor oil, stearic acid and salts thereof, glycerol esters, Na-stearyl fumarate, hydrogenated cotton seed oil and others. A most preferred lubricant is Mg stearate.

[0036] Additives to be used as filmcoating materials comprise polymers such as HPMC, PEG, PVP, polyvinylpyrrolidone-vinyl acetate copolymer (PVP-VA), polyvinyl alcohol (PVA), and sugar as film formers. A most preferred coating material is HPMC, especially HPMC 3 cps (preferred amount 5-6 mg/cm²), and mixtures thereof with further additives, e.g., those available under the registered trade mark OPADRY. Further additives comprise pigments, dyes, lakes, most preferred TiO₂ and iron oxides, anti-tacking agents like talk and softeners like PEG 3350, 4000, 6000, 8000 or others. Most preferred additives are talk and PEG 4000.

[0037] The present invention likewise relates to a solid oral dosage form comprising a therapeutically effective amount of aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as an active agent, and a filler as an additive. Further additives include, but are not limited to, binders, disintegrants, lubricants, glidants, stabilising agents, diluents, surfactants, film formers, pigments, softeners and antitacking agents and the like. The amounts of the active ingredient and further additives are preferably those as defined above.

[0038] The present invention likewise relates to a solid oral dosage form comprising a therapeutically effective amount of aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as an active agent, and a filler and a disintegrant as additives. Further additives include, but are not limited to, binders, lubricants, glidants, stabilising agents, diluents, surfactants, film formers, pigments, softeners and antitacking agents and the like. The amounts of the active ingredient and further additives are preferably those as defined herein above.

[0039] The present invention likewise relates to a solid oral dosage form comprising a therapeutically effective amount of aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as an active agent, and a filler, a disintegrant and a lubricant as additives. Further additives include, but are not limited to, binders, glidants, stabilising agents, diluents, surfactants, film formers, pigments, softeners and antitacking agents and the like. The amounts of the active ingredient and further additives are preferably those as defined herein above.

[0040] The present invention likewise relates to a solid oral dosage form comprising a therapeutically effective amount of aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as an active agent, and a filler, a disintegrant, a lubricant and a glidant as additives. Further additives include, but are not limited to, binders, stabilising agents, diluents, surfactants, film formers, pigments, softeners and antitacking agents and the like. The amounts of the active ingredient and further additives are preferably those as defined herein above.

[0041] The present invention likewise relates to a solid oral dosage form comprising a therapeutically effective amount of aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as an active agent, and a filler, a disintegrant, a lubricant, a glidant and a binder as additives. Further additives include, but are not limited to, stabilising agents, diluents, surfactants, film formers, pigments, softeners and antitacking agents and the like. The amounts of the active ingredient and further additives are preferably those as defined herein above.

[0042] One or more of these additives can be selected and used by a person skilled in the art having regard to the

particular desired properties of the solid oral dosage form by routine experimentation and without any undue burden.

[0043] The amount of each type of additive employed, e.g., glidant, binder, disintegrant, filler or diluent and lubricant or film coat may vary within ranges conventional in the art. Thus, for example, the amount of lubricant may vary within a range of from 0.2 to 5% by weight, in particular, for Mg stearate from 0.5 to 2.0% by weight, e.g., from 0.8 to 1.5% by weight; the amount of binder may vary within a range of from 0 to about 20% by weight, e.g., from 3 to 4% by weight; the amount of disintegrant may vary within a range of from 0 to about 20% by weight, e.g., from 13.5 to 16% by weight; the amount of filler or diluent may vary within a range of from 0 to about 80% by weight, e.g., from 20 to 32% by weight; whereas the amount of glidant may vary within a range of from 0 to about 5% by weight, e.g. from 0.4 to 0.6% by weight; and the amount of film coat may vary within a range of 0 to 20 mg/cm², e.g. 4 to 7 mg/cm².

[0044] It is a characteristic of the present solid oral dosage forms that they contain only a relatively small amount of additives given the high content of the active agent. This enables the production of physically small unit dosage forms. The total amount of additives in a given uncoated unit dosage may be about 60% or less by weight based on the total weight of the solid oral dosage form, more particularly about 54% or less. Preferably, the additive content is in the range of about 35 to 55% by weight, more particularly, the additive content ranges from about 50 to about 52% by weight.

[0045] A preferred amount of a filler, especially of microcrystalline cellulose, ranges from about 20 to 32% by weight per unit dosage form.

[0046] A preferred amount of a binder, especially of PVP K 30, ranges from about 3 to 4% by weight per unit dosage form.

[0047] A preferred amount of a disintegrant, especially of CROSPOLVIDONE, ranges from about 13.5 to 15% by weight per unit dosage form.

[0048] A preferred amount of a glidant, especially of colloidal silicon dioxide, ranges from about 0.4 to 0.6% by weight per unit dosage form.

[0049] A preferred amount of a lubricant, especially of Mg stearate, ranges from about 0.8 to 1.5% by weight per unit dosage form.

[0050] A preferred amount of a film coat, especially of HPMC 3 cps, ranges from about 4 to 7 mg/cm² per unit dosage form.

[0051] Preferred amounts of aliskiren and additives are further shown in the illustrative Examples.

[0052] The absolute amounts of each additive and the amounts relative to other additives is similarly dependent on the desired properties of the solid oral dosage form and may also be chosen by the skilled artisan by routine experimentation without undue burden. For example, the solid oral dosage form may be chosen to exhibit accelerated and/or delayed release of the active agent with or without quantitative control of the release of active agent. Thus, where accelerated release is desired a disintegrant such as crosslinked PVP, e.g., those products available under the

registered trade marks POLYPLASDONE XL or KOLLIDON CL, in particular, having a molecular weight in excess of 1,000,000, more particularly, having a particle size distribution of less than 400 microns or, preferably, less than 74 microns, or comprising reactive additives (effervescent mixtures) that effect rapid disintegration of the tablet in the presence of water, for example so-called effervescent tablets that contain an acid in solid form, typically citric acid, which acts in water on a base containing chemically combined carbon dioxide, for example sodium hydrogencarbonate or sodium carbonate, and releases carbon dioxide.

[0053] Whereas if delayed release is desired one may employ coating technology for multiparticulates (e.g. pellets, minitabets), wax matrix systems, polymer matrix tablets or polymer coatings or other technologies conventional in the art.

[0054] Quantitative control of the release of the active agent can be achieved by conventional techniques known in the art. Such dosage forms are known as oral osmotic systems (e.g. OROS), coated tablets, matrix tablets, press-coated tablets, multilayer tablets and the like.

[0055] In a solid oral dosage form wherein the active agent consists entirely of aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a combination of aliskiren with other active pharmaceutical ingredients, preferred additives are microcrystalline cellulose, hydroxypropylcellulose, crosslinked PVP, PVP, PEG, CMC—Na or CMC—Ca, Mg stearate, Ca stearate or Al stearate, anhydrous colloidal silica, talc, titanium dioxide and iron oxide pigments. The amounts of additive employed will depend upon how much active agent is to be used. The stearate, e.g., Mg stearate is preferably employed in amounts of 0.8 to 1.5% by weight. Whereas the silica is preferably employed in an amount of from 0.4 to 0.6% by weight.

[0056] The amount of aliskiren in the form of the hemifumarate thereof within the total weight of the uncoated unit dosage form ranges, preferably, from about 83 to about 663 mg, most preferably, the amount of aliskiren hemifumarate is about 83, about 166 or about 332 mg per unit dosage form.

[0057] The amount of the binder within the total weight of the uncoated unit dosage form is preferably from 2 to 5%, most preferably from 3 to 4% by weight per unit dosage form.

[0058] The amount of the disintegrant within total weight of the uncoated unit dosage form is preferably from 0 to 20%, most preferably from 13.5 to 16% by weight per unit dosage form.

[0059] The amount of the glidant within the total weight of the uncoated unit dosage form is preferably from 0 to 5%, most preferably from 0.4 to 0.6% by weight per unit dosage form.

[0060] The amount of the lubricant within the total weight of the uncoated unit dosage form is preferably from 0.2 to 5%, most preferably from 0.8 to 1.5% for Mg stearate by weight per unit dosage form.

[0061] A preferred amount of a film coat, especially of HPMC 3 cps, is from about 4 to about 7 mg/cm² per unit dosage form.

[0062] The weight ratio of aliskiren to the binder preferably ranges from about 8:1 to about 25:1, more preferably from about 11:1 to about 15:1. Most preferably, the weight ratio is about 12.5:1.

[0063] The weight ratio of aliskiren to the disintegrant preferably ranges from about 2:1 to about 4:1, more preferably from about 2.5:1 to about 3.7:1. Most preferably, the weight ratio is about 3.1:1.

[0064] The weight ratio of aliskiren to the glidant preferably ranges from about 75:1 to about 125:1, more preferably from about 80:1 to about 90:1. Most preferably, the weight ratio is about 83.3:1.

[0065] The weight ratio of aliskiren to the lubricant preferably ranges from about 25:1 to about 63:1, more preferably from about 30:1 to about 50:1. Most preferably, the weight ratio is about 30:1.

[0066] The solid oral dosage forms according to the present invention may also be in the form of film-coated tablets or dragees in which case the solid oral dosage form is provided with a coating typically a polymer like HPMC, PVP or the like, sugar, shellac or other film-coating entirely conventional in the art. Attention is drawn to the numerous known methods of coating employed in the art, e.g., spray coating in a fluidized bed, e.g., by the known methods using apparatus available from Aeromatic, Glatt, Wurster or Hjtlin, in a perforated pan coater, e.g., by the known methods using apparatus from Accela Cota, Glatt, Driam or others, or other methods conventional in the art. The additives commonly used in confectioning may be employed in such methods.

[0067] A further embodiment of the present invention is a process for the manufacture of a solid oral dosage form according to the present invention.

[0068] Wet granulation of aliskiren with excipients using water and/or an aqueous binder solution leads to a change in polymorphism of the drug substance which changes partly to the amorphous state and causes an inferior chemical stability of the drug product (DP).

[0069] However, wet granulation of aliskiren using a mixture of organic solvents or an organic binder solution has been found to be the best way of manufacturing suitable aliskiren solid oral dosage forms, especially tablets, showing following advantages:

[0070] Said wet granulation reduces the bulk volume of aliskiren during granulation;

[0071] The influences of a changing drug substance quality are minimized;

[0072] A high drug loading above 46% by weight per unit dosage form may easily be achieved;

[0073] The formulation of tablets with sufficient hardness, resistance to friability, disintegration time, dissolution rate etc. is possible;

[0074] The sticking tendency and poor flow of the drug substance is reduced to a minimum;

[0075] A robust manufacturing process of the DP is achieved;

[0076] Scale-up of formulation and process resulting in a reproducible DP performance is achieved; and

[0077] Sufficient stability to achieve a reasonable shelf life is achieved.

[0078] The excipients may be distributed partly in the inner (granular) phase and partly in the outer phase, which is the case in the described invention. Microcrystalline cellulose (filler) and CROSPOLVIDONE (disintegrant) are partly in the inner and partly in the outer phase, PVP K 30 (binder) is only part of the inner phase, being the binder during granulation, whereas colloidal silicon dioxide (glidant) and Mg stearate (lubricant) are only part of the outer phase.

[0079] The inner phase excipients, e.g., filler, binder and disintegrant, and the drug substance are mixed and granulated with an ethanolic solution of the binder and additional ethanol. The granulate is dried and sieved. The outer phase containing, e.g., disintegrant, filler, glidant and lubricant, is screened with the dried granulate and mixed. The mixture is compressed into tablets. The cores may optionally be coated with a film-coat.

[0080] The granulate phase is defined as the inner phase, the excipients added to the granulate are defined as the outer phase of the tableting mixture.

[0081] The invention likewise relates to a process for the preparation of solid oral dosage forms as described herein above. Such solid oral dosage form may be produced by working up components as defined herein above in the appropriate amounts, to form unit dosage forms.

[0082] Accordingly, the present invention provides a process for the manufacture of a solid oral dosage form of the present invention comprising:

[0083] 1) mixing the active ingredient and additives and granulating said components with a granulation liquid;

[0084] 2) drying a resulting granulate;

[0085] 3) mixing the dried granulate with outer phase excipients;

[0086] 4) compressing a resulting mixture to form a solid oral dosage as a core tablet; and

[0087] 5) optionally coating a resulting core tablet to give a film-coated tablet.

[0088] Preferably, the additives in step (1) are selected from a filler, a disintegrant and a binder; and the outer phase excipients in step (3) are selected from a filler, a disintegrant, a lubricant and a glidant.

[0089] The granulation liquid can be ethanol, a mixture of ethanol and water, a mixture of ethanol, water and isopropanol, or a solution of PVP in the before mentioned mixtures. A preferred mixture of ethanol and water ranges from about 50/50 to about 99/1 (% w/w), most preferably it is about 94/6 (% w/w). A preferred mixture of ethanol, water and isopropanol ranges from about 45/45/5 to about 98/1/1 (% w/wlw), most preferably from about 88.5/5.5/6.0 to about 91.5/4.5/4.0 (% w/w/w). A preferred concentration of PVP in the above named mixtures ranges from about 5 to about 30% by weight, preferably from about 15 to about 25%, more preferably from about 16 to about 22%.

[0090] Attention is drawn to the numerous known methods of granulating, drying and mixing employed in the art, e.g., spray granulation in a fluidized bed, wet granulation in a high-shear mixer, melt granulation, drying in a fluidized-

bed dryer, mixing in a free-fall or tumble blender, compressing into tablets on a single-punch or rotary tablet press.

[0091] The manufacturing of the granulate can be performed on standard equipment suitable for organic granulation processes. The manufacturing of the final blend and the compression of tablets can also be performed on standard equipment.

[0092] For example, step (1) may be carried out by a high-shear granulator, e.g., Collette Gral; step (2) may be conducted in a fluid-bed dryer; step (3) may be carried out by a free-fall mixer (e.g. container blender, tumble blender); and step (4) may be carried out using a dry compression method, e.g., a rotary tablet press.

[0093] As described above, the core tablets may then be optionally film-coated.

[0094] Due to the high hygroscopicity and water sensitivity of aliskiren with respect to changes in polymorphism, the use of water has preferably to be avoided in order to prevent the drug substance from changes in polymorphism for the above stated reasons (amorphous state, inferior chemical stability). A solution for said problem is to apply an organic film-coating process.

[0095] Surprisingly it was found that an aqueous film coating process using a standard film-coat composition can be applied to aliskiren core tablets without changes in polymorphism.

[0096] The film-coat preferably consists of HPMC as the polymer, iron oxide pigments, titanium dioxide as coloring agent, PEG as softener and talc as anti-tacking agent. The use of coloring agents or dyes may serve to enhance the appearance as well as to identify the compositions. Other dyes suitable for use typically include carotinoids, chlorophyll and lakes.

[0097] The film coating conditions have to assure that the tablet cores do not take up considerable amounts of moisture and that the drug substance within the tablets does not closely get into contact with water droplets. This is achieved by process parameter settings that reduce the amount of humidity which gets onto the tablet cores.

[0098] The solid oral dosage forms of the present invention are useful for lowering the blood pressure, either systolic or diastolic or both. The conditions for which the instant invention is useful include, without limitation, hypertension (whether of the malignant, essential, reno-vascular, diabetic, isolated systolic, or other secondary type), congestive heart failure, angina (whether stable or unstable), myocardial infarction, arteriosclerosis, diabetic nephropathy, diabetic cardiac myopathy, renal insufficiency, peripheral vascular disease, left ventricular hypertrophy, cognitive dysfunction (such as Alzheimer's) and stroke, headache and chronic heart failure.

[0099] The present invention likewise relates to a method of treating hypertension (whether of the malignant, essential, reno-vascular, diabetic, isolated systolic, or other secondary type), congestive heart failure, angina (whether stable or unstable), myocardial infarction, arteriosclerosis, diabetic nephropathy, diabetic cardiac myopathy, renal insufficiency, peripheral vascular disease, left ventricular hypertrophy, cognitive dysfunction, e.g., Alzheimer's, stroke, headache and chronic heart failure comprising administering to an

animal, including human patient, in need of such treatment a therapeutically effective solid oral dosage form according to the present invention.

[0100] The present invention likewise relates to the use of a solid oral dosage form according to the present invention for the manufacture of a medicament for the treatment of hypertension (whether of the malignant, essential, reno-vascular, diabetic, isolated systolic, or other secondary type), congestive heart failure, angina (whether stable or unstable), myocardial infarction, arteriosclerosis, diabetic nephropathy, diabetic cardiac myopathy, renal insufficiency, peripheral vascular disease, left ventricular hypertrophy, cognitive dysfunction, e.g., Alzheimer's, stroke, headache and chronic heart failure.

[0101] The present invention likewise relates to a pharmaceutical composition for the treatment of hypertension (whether of the malignant, essential, reno-vascular, diabetic, isolated systolic, or other secondary type), congestive heart failure, angina (whether stable or unstable), myocardial infarction, arteriosclerosis, diabetic nephropathy, diabetic cardiac myopathy, renal insufficiency, peripheral vascular disease, left ventricular hypertrophy, cognitive dysfunction, e.g., Alzheimer's, stroke, headache and chronic heart failure, comprising a solid oral dosage form according to the present invention.

[0102] Ultimately, the exact dose of the active agent and the particular formulation to be administered depend on a number of factors, e.g., the condition to be treated, the desired duration of the treatment and the rate of release of the active agent. For example, the amount of the active agent required and the release rate thereof may be determined on the basis of known in vitro or in vivo techniques, determining how long a particular active agent concentration in the blood plasma remains at an acceptable level for a therapeutic effect.

[0103] Accordingly, the present invention provides solid oral dosage forms comprising a therapeutically effective amount of aliskiren free base, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a carrier medium, wherein the oral dosage form exhibits an in vitro dissolution profile, when measured by the USP Basket Method at about 100 rpm in 500 mL of 0.01 N HCl at about 37° C., such that after 10 min, from a mean of about 27% to a mean of about 56% (by weight) of aliskiren free base, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is released, after 15 min, from a mean of about 41% to a mean of about 77% (by weight) of aliskiren free base, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is released, after 20 min, from a mean of about 53% to a mean of about 94% (by weight) of aliskiren free base, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is released, after 30 min, from a mean of about 74% to a mean of about 100% (by weight) of aliskiren free base, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is released, and after 45 min, from a mean of about 94% to a mean of about 100% (by weight) of aliskiren free base, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is released.

[0104] Preferred are solid oral dosage forms according to the present invention wherein aliskiren is in the form of a hemi-fumarate salt thereof, and a therapeutically effective amount ranges from about 83 to about 332 mg per unit dosage form.

[0105] In one embodiment of the present invention, aliskiren hemi-fumarate salt is present in an amount of about 83 mg per unit dosage form, and the oral dosage form exhibits an in vitro dissolution profile such that after 10 min, a mean of about 55% of aliskiren hemi-fumarate, is released, after 15 min, a mean of about 77% of aliskiren hemi-fumarate, is released, after 20 min, a mean of about 92% of aliskiren hemi-fumarate, is released, after 30 min, a mean of about 94% of aliskiren hemi-fumarate, is released, and after 45 min, a mean of about 95% of aliskiren hemi-fumarate, is released.

[0106] As described herein above, the present invention further provides solid oral dosage forms wherein the dosage forms comprise a film-coating.

[0107] In one embodiment, aliskiren hemi-fumarate salt is present in an amount of about 83 mg per unit dosage form including film-coating, and the oral dosage form exhibits an in vitro dissolution profile such that after 10 min, a mean of about 53% of aliskiren hemi-fumarate, is released, after 15 min, a mean of about 76% of aliskiren hemi-fumarate, is released, after 20 min, to a mean of about 93% of aliskiren hemi-fumarate, is released, after 30 min, a mean of about 99% of aliskiren hemi-fumarate, is released, and after 45 min, a mean of about 99% of aliskiren hemi-fumarate, is released.

[0108] In another embodiment, aliskiren hemi-fumarate salt is present in an amount of about 166 mg per unit dosage form including film-coating, and the oral dosage form exhibits an in vitro dissolution profile such that after 10 min, from a mean of about 32% to a mean of about 50 % of aliskiren hemi-fumarate, is released, after 15 min, from a mean of about 50% to a mean of about 72% of aliskiren hemi-fumarate, is released, after 20 min, from a mean of about 67% to a mean of about 91% of aliskiren hemi-fumarate, is released, after 30 min, from a mean of about 95% to a mean of about 100% of aliskiren hemi-fumarate, is released, and after 45 min, from a mean of about 97% to a mean of about 100% of aliskiren hemi-fumarate, is released.

[0109] Yet in another embodiment, aliskiren hemi-fumarate salt is present in an amount of about 332 mg per unit dosage including film-coating, and the oral dosage form exhibits an in vitro dissolution profile such that after 10 min, from a mean of about 27% to a mean of about 39 % of aliskiren hemi-fumarate, is released, after 15 min, from a mean of about 41% to a mean of about 57% of aliskiren hemi-fumarate, is released, after 20 min, from a mean of about 53% to a mean of about 73% of aliskiren hemi-fumarate, is released, after 30 min, from a mean of about 74% to a mean of about 97% of aliskiren hemi-fumarate, is released, and after 45 min, from a mean of about 96% to a mean of about 100% of aliskiren hemi-fumarate, is released.

[0110] The above description fully discloses the invention including preferred embodiments thereof. Modifications and improvements of the embodiments specifically disclosed herein are within the scope of the following claims. Without further elaboration, it is believed that one skilled in the art can, using the preceding description, utilize the present invention to its fullest extent. Therefore, the Examples herein are to be construed as merely illustrative and not a limitation of the scope of the present invention in any way.

Example 1

[0111] Composition of aliskiren 150 mg (free base) uncoated tablets in mg/unit.

Component	Roller compacted tablet	Dosage form 1	Dosage form 2	Dosage form 3
Aliskiren hemi-fumarate	165.750	165.750	165.750	165.750
Microcrystalline cellulose	220.650	84.750	72.250	107.250
Polyvinylpyrrolidone K 30	—	—	12.000	12.000
Crospovidone	84.000	45.000	44.000	48.200
Aerosil 200	4.800	1.500	1.500	1.800
Magnesium stearate	4.800	3.000	4.500	5.000
Total weight	480.000	300.000	300.000	340.000

Component	Roller compacted tablet	Dosage form 1	Dosage form 2	Dosage form 3
Inner Phase				
Aliskiren hemi-fumarate	34.53	55.25	55.25	48.75
Microcrystalline cellulose	45.97	28.25	24.08	26.545
Polyvinylpyrrolidone K 30	—	—	4	3.530
Crospovidone	7.5	—	—	4.175
Aerosil 200	—	—	—	—
Magnesium stearate	0.5	—	—	—
Outer phase				
Crospovidone	10	15	14.67	10
Microcrystalline cellulose	—	—	—	5
Aerosil 200	1	0.5	0.5	0.53
Magnesium stearate	0.5	1	1.5	1.47
Total %	100.00	100.00	100.00	100.00

Example 2

[0112] Composition of aliskiren 150 mg (free base) uncoated tablets in % by weight.

Component	Roller compacted tablet	Dosage form 1	Dosage form 2	Dosage form 3
Aliskiren hemi-fumarate	34.53	55.25	55.25	48.75
Microcrystalline cellulose	45.97	28.25	24.08	31.545
Polyvinylpyrrolidone K 30	—	—	4	3.53
Crospovidone	17.5	15	14.67	14.175
Aerosil 200	1	0.5	0.5	0.53
Magnesium stearate	1	1	1.5	1.47
Total %	100.00	100.00	100.00	100.00

[0115] Composition of aliskiren (dosage form 3) film-coated tablets in mg/unit.

Dosage form 3/Strength Component	75 mg (free base)	150 mg (free base)	300 mg (free base)
Aliskiren hemi-fumarate	82.875	165.750	331.500
Microcrystalline cellulose	53.625	107.250	214.500
Polyvinylpyrrolidone K 30	6.000	12.000	24.000
Crospovidone	24.100	48.200	96.400
Aerosil 200	0.900	1.800	3.600
Magnesium stearate	2.500	5.000	10.000
Total tablet weight	170.000	340.000	680.000
Opadry premix white	9.946	16.711	23.9616
Opadry premix red	0.024	0.238	1.8382
Opadry premix black	0.030	0.051	0.2002
Total film-coated tablet weight	180.000	357.000	706.000

[0113] Composition of aliskiren 150 mg (free base) uncoated tablets in mg/unit (divided into inner/outer phase).

Component	Roller compacted tablet	Dosage form 1	Dosage form 2	Dosage form 3
Inner Phase				
Aliskiren hemi-fumarate	165.75	165.75	165.75	165.75
Microcrystalline cellulose	220.65	84.75	72.25	90.25
Polyvinylpyrrolidone K 30	—	—	12.00	12.00
Crospovidone	36.00	—	—	14.20
Aerosil 200	—	—	—	—
Magnesium stearate	2.40	—	—	—
Outer phase				
Crospovidone	48.00	45.00	44.00	34.00
Microcrystalline cellulose	—	—	—	17.00
Aerosil 200	4.80	1.50	1.50	1.80
Magnesium stearate	2.40	3.00	4.50	5.00
Total weight	480.00	300.00	300.00	340.00

[0114] Composition of aliskiren 150 mg (free base) uncoated tablets in % by weight (divided into inner/outer phase).

Example 3

Dissolution Method

[0116] In vitro dissolution studies may be conducted on tablets comprising 83, 166 or 332 mg of aliskiren hemi-fumarate salt, e.g., in dosage form 3, employing USP Basket Method. The tablets may be uncoated or film-coated. The following dissolution conditions may be used for all in vitro dissolution studies conducted herein for determining the in vitro dissolution profiles for aliskiren hemi-fumarate tablets.

- [0117] Apparatus: USP Basket <711>;
- [0118] Dissolution medium: 0.01 N Hydrochloric acid (HCl);
- [0119] Volume (vessels): 500 mL;
- [0120] Temperature: 37±0.5° C.;
- [0121] Wavelength: 279 and 310 nm;
- [0122] Flow cell thickness: 1 cm for dosage strengths 83 and 166 mg; 0.5 cm for dosage strength 332 mg;
- [0123] Rotation speed: 100±4 rpm.

5

TABLE 1

Film-coated tablets			
% Dissolved; n = 12, mean (SD, %)			
Time, min.	Batch X164 0603* (83 mg)	Batch X152 0603 (166 mg)	Batch X154 0603 (332 mg)
10	55.1 (1.7)	49.9 (3.8)	39.1 (2.9)
15	76.8 (1.9)	72.2 (4.7)	57.2 (3.9)
20	92.0 (2.0)	90.8 (6.0)	72.8 (4.7)
30	94.3 (1.7)	98.2 (1.0)	97.2 (3.2)
45	94.5 (1.7)	98.4 (1.0)	99.4 (1.5)

*uncoated tablets

[0124]

TABLE 2

Film-coated tablets			
% Dissolved (mean, n = 12)			
Time, min.	Batch X210 0604 FCT (83 mg)	Batch X197FA FCT (166 mg)	Batch X199FA FCT (332 mg)
10	52.59	36.51	33.77
15	76.39	55.54	51.75
20	93.15	71.75	66.55
30	98.73	96.09	90.57
45	98.87	97.11	100.62
60	98.95	97.23	99.60

[0125]

TABLE 3

Film-coated tablets			
% Dissolved (mean, n = 12)			
Time, min.	Batch X198FA FCT (166 mg)	Batch X295 1004 FCT (166 mg)	Batch X296LA FCT (166 mg)
10	32.75	34.4	39.98
15	52.35	53.83	61.13
20	69.16	71.36	79.74
30	95.32	96.59	98.01
45	97.51	97.26	98.10
60	97.60	97.35	98.20

[0126]

TABLE 4

Film-coated tablets			
% Dissolved (mean, n = 12)			
Time, min.	Batch X297LA FCT (166 mg)	Batch X298LA FCT (166 mg)	Batch X023CB FCT (166 mg)
10	32.0	41.07	38.35
15	50.30	64.92	60.89
20	67.07	83.84	80.12
30	95.15	99.32	101.37
45	100.28		
60		99.50	102.05

[0127]

TABLE 5

Film-coated tablets			
% Dissolved (mean, n = 12)			
Time, min	Batch X211 0604 FCT (332 mg)	Batch X316 1004 FCT (332 mg)	Batch X2991A FCT (332 mg)
10	35.94	36.57	29.27
15	53.10	54.33	44.66
20	67.83	69.23	57.52
30	92.41	93.9	80.03
45	98.26	100.67	99.61
60	97.69	100.93	99.57

[0128]

TABLE 6

Film-coated tablets			
% Dissolved (mean, n = 12)			
Time, min.	Batch X011AB FCT (332 mg)	Batch X300LA FCT (332 mg)	Batch X301LA FCT (332 mg)
10	27.92	27.32	32.20
15	41.96	41.0	47.17
20	54.36	53.42	62.71
30	75.61	74.77	88.60
45	98.08	96.65	99.80
60	98.23	96.94	32.20

What is claimed is:

1. A solid oral dosage form comprising a therapeutically effective amount of aliskiren free base, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a carrier medium, wherein the oral dosage form exhibits an in vitro dissolution profile, when measured by the USP Basket Method at about 100 rpm in 500 mL of 0.01N HCl at about 37° C., such that after 10 min, from a mean of about 27% to a mean of about 56% (by weight) of aliskiren free base, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is released, after 15 min, from a mean of about 41 % to a mean of about 77% (by weight) of aliskiren free base, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is released, after 20 min, from a mean of about 53% to a mean of about 94% (by weight) of aliskiren free base, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is released, after 30 min, from a mean of about 74% to a mean of about 100% (by weight) of aliskiren free base, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is released, and after 45 min, from a mean of about 94% to a mean of about 100% (by weight) of aliskiren free base, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is released.

2. A solid oral dosage form according to claim 1, wherein aliskiren is in the form of a hemi-fumarate salt thereof, and a therapeutically effective amount ranges from about 83 to about 332 mg per unit dosage form.

3. A solid oral dosage form according to claims 2, wherein the carrier medium comprises a filler.

4. A solid oral dosage form according to claim 3, wherein the filler is microcrystalline cellulose.

5. A solid oral dosage form according to claim 3, wherein the carrier medium comprises a disintegrant.

- 6. A solid oral dosage form according to claim 5, wherein the carrier medium comprises a lubricant.
- 7. A solid oral dosage form according to claim 6, wherein the carrier medium comprises a glidant.
- 8. A solid oral dosage form according to claim 7, wherein the carrier medium comprises a binder.
- 9. A solid oral dosage form according to claim 2, wherein a therapeutically effective amount is about 83 per unit dosage form.
- 10. A solid oral dosage form according to claim 9, wherein the oral dosage form exhibits an in vitro dissolution profile such that after 10 min, a mean of about 55% of aliskiren hemi-fumarate, is released, after 15 min, a mean of about 77% of aliskiren hemi-fumarate, is released, after 20 min, a mean of about 92% of aliskiren hemi-fumarate, is released, after 30 min, a mean of about 94% of aliskiren hemi-fumarate, is released, and after 45 min, a mean of about 95% of aliskiren hemi-fumarate, is released.
- 11. A solid oral dosage form according to claim 1, wherein the dosage form further comprises a film-coating.
- 12. A solid oral dosage form according to claim 11, wherein aliskiren is in the form of a hemi-fumarate salt thereof, and a therapeutically effective amount ranges from about 83 to about 332 mg per unit dosage form.
- 13. A solid oral dosage form according to claims 12, wherein the carrier medium comprises a filler.
- 14. A solid oral dosage form according to claim 13, wherein the filler is microcrystalline cellulose.
- 15. A solid oral dosage form according to claim 13, wherein the carrier medium comprises a disintegrant.
- 16. A solid oral dosage form according to claim 15, wherein the carrier medium comprises a lubricant.
- 17. A solid oral dosage form according to claim 16, wherein the carrier medium comprises a glidant.
- 18. A solid oral dosage form according to claim 17, wherein the carrier medium comprises a binder.
- 19. A solid oral dosage form according to claim 12, wherein a therapeutically effective amount is about 83 per unit dosage form.
- 20. A solid oral dosage form according to claim 19, wherein the oral dosage form exhibits an in vitro dissolution

profile such that after 10 min, a mean of about 53% of aliskiren hemi-fumarate, is released, after 15 min, a mean of about 76% of aliskiren hemi-fumarate, is released, after 20 min, to a mean of about 93% of aliskiren hemi-fumarate, is released, after 30 min, a mean of about 99% of aliskiren hemi-fumarate, is released, and after 45 min, a mean of about 99% of aliskiren hemi-fumarate, is released.

21. A solid oral dosage form according to claim 12, wherein a therapeutically effective amount is about 166 per unit dosage form.

22. A solid oral dosage form according to claim 21, wherein the oral dosage form exhibits an in vitro dissolution profile such that after 10 min, from a mean of about 32% to a mean of about 50% of aliskiren hemi-fumarate, is released, after 15 min, from a mean of about 50% to a mean of about 72% of aliskiren hemi-fumarate, is released, after 20 min, from a mean of about 67% to a mean of about 91% of aliskiren hemi-fumarate, is released, after 30 min, from a mean of about 95% to a mean of about 100% of aliskiren hemi-fumarate, is released, and after 45 min, from a mean of about 97% to a mean of about 100% of aliskiren hemi-fumarate, is released.

23. A solid oral dosage form according to claim 12, wherein a therapeutically effective amount is about 332 per unit dosage form.

24. A solid oral dosage form according to claim 23, wherein the oral dosage form exhibits an in vitro dissolution profile such that after 10 min, from a mean of about 27% to a mean of about 39% of aliskiren hemi-fumarate, is released, after 15 min, from a mean of about 41% to a mean of about 57% of aliskiren hemi-fumarate, is released, after 20 min, from a mean of about 53% to a mean of about 73% of aliskiren hemi-fumarate, is released, after 30 min, from a mean of about 74% to a mean of about 97% of aliskiren hemi-fumarate, is released, and after 45 min, from a mean of about 96% to a mean of about 100% of aliskiren hemi-fumarate, is released.

* * * * *

Hot-melt extrusion with poorly soluble drugs

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Jessica Albers

aus Essen

Juni 2008

Schamp (2002) developed an equation for the prediction of solubility problems of drugs. According to this approach, the solubility drops below the critical concentration 10 µg/mL, if the sum of logP and MP/100 exceeds the value 4.5. One logP unit and a ΔT of 100 K for the melting point respectively, change the solubility by a factor of 10.

In addition to the solubility, the dose of a drug has to be taken into account also. At a very low dose the poor aqueous solubility of a drug does not always have a negative effect on the bioavailability. In such cases it is important to determine the dose-solubility volume (dose/c_s) (Amidon et al. 1995, Dressman et al. 2001). The calculated value determines the volume necessary to completely dissolve the drug.

1.3 Ways of solubility enhancement

In general, there are both chemical and physical ways to improve the solubility of a drug. The formations of soluble salts, like ibuprofen-lysinate instead of ibuprofen, or prodrugs, for instance sulfamoyl sulfonate prodrugs, are chemical tools, which are often found in pharmaceutical formulations. Physical methods to improve the dissolution rate can be derived from the equation by Noyes and Whitney (Noyes & Whitney 1897):

$$\frac{dc}{dt} = \frac{A \cdot D \cdot (c_s - c_t)}{V \cdot h}$$

Equation 2: Equation according to Noyes and Whitney

In this equation dc/dt is the dissolution rate, A is the surface area, D is the diffusion coefficient of the compound, c_s is the solubility of the compound in the dissolution medium, c_t is the concentration of drug in the medium at time t, V is the volume of the medium, and h is the thickness of the diffusion boundary layer adjacent to the surface of the dissolving compound. According to this equation there are two main possibilities of improving the dissolution rate of a drug by physical influence. First, A can be increased by micronizing the compounds or changing the surface properties, thus, increasing the wettability of the particles. The second method is to increase the apparent c_s by changing to modifications with higher energetic states or by addition of solubility enhancing excipients.

In an early stage of development the solubility of a poorly water-soluble drug can be changed by chemical methods, like salt selection, prodrug formation, or change of the modification (Figure 1.1). If the chemical design of the drug is brought to a close, formulation approaches

have to be undertaken. The simplest way to enhance the solubility is to micronize the poorly soluble drug through pin, ball or jet milling. A property, which is accompanied by the increase of the surface area, is the increase of wettability which can be realized by the use of surfactant in the formulation. If these standard formulation approaches fail, advanced approaches need to be used. Depending on the pharmaceutical dosage form, several methods are available (Figure 1.1).

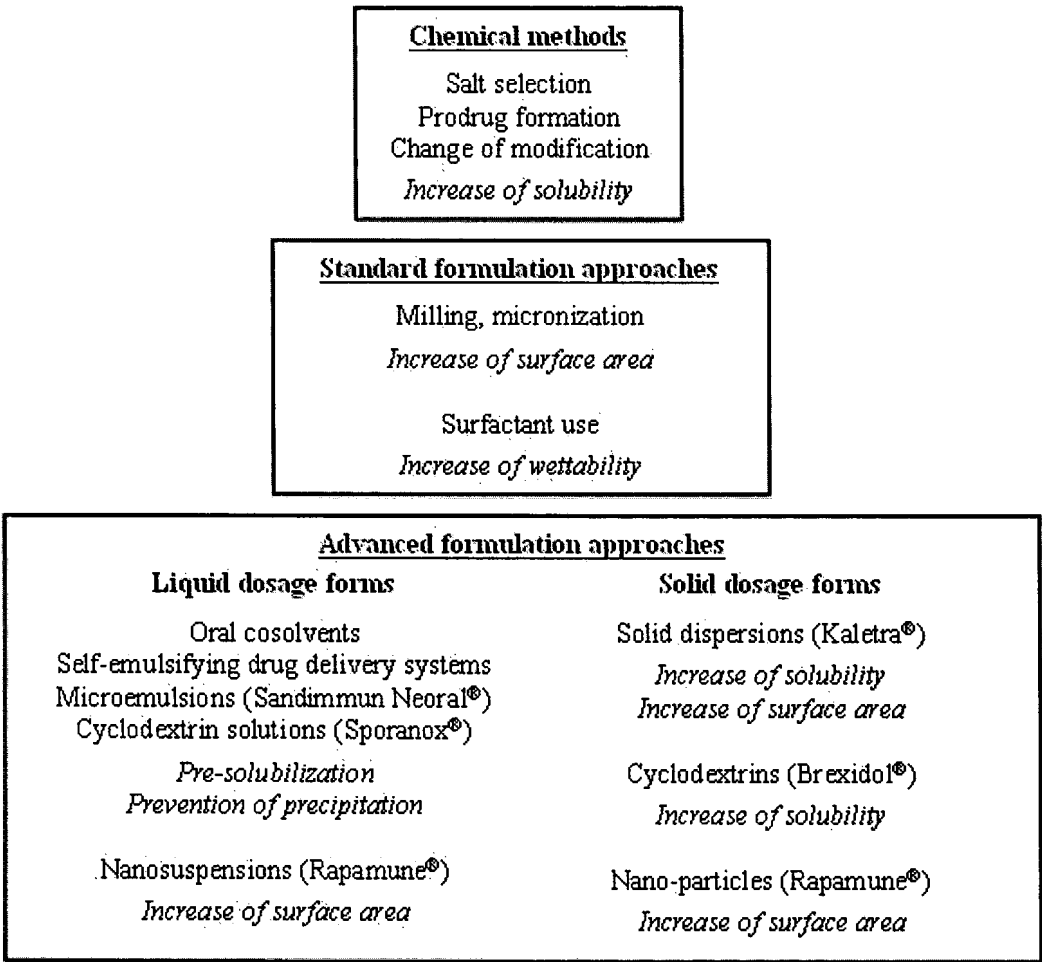


Figure 1.1: Strategies for solubility enhancement of poorly water-soluble drugs

Two main strategies can be observed in enhancing the solubility of poorly water-soluble drugs. On the one hand, the drug is pre-solubilized in a liquid dosage form, like in self-emulsifying drug delivery systems or microemulsions. When such formulations are released into the lumen of the gut, they disperse to form a fine emulsion, so that the drug remains in solution. Thus, the dissolution step, which often limits the rate of absorption of the drug, can be avoided (Pouton 1997, Constantinides 1995). On the other hand, the drug is transferred into its amorphous state, or dispersed on a molecular basis in solid dosage forms, maximizing

25

the surface area that comes into contact with the medium during dissolution. Thus, the solubility of the drug is improved, but the drug is not prevented of precipitation.

Solid dispersion formulations show a great variety relating to the state of the solid dispersions and the technique to produce them (Chiou & Riegelman 1971, Sethia & Squillante 2003). This is demonstrated by the number of products present on the market: Certican[®] tablets (everolimus / HPMC), Cesamet[®] tablets (nabilone / PVP), Gris-PEG[®] tablets (griseofulvin / PEG), Isoptin[®] SR-E (verapamil / HPC / HPMC), Nivadil[®] tablets (nivaldipine / HPMC), ProGraf[®] capsules (tacrolimus / HPMC), Rezulin[®] tablets (troglitazone / PVP), Sporanox[®] capsules (itraconazole / HPMC).

Nano-particles can be produced by high pressure homogenization, wet ball milling or precipitation and can be incorporated into tablets for oral delivery (Mueller 2001). Cyclodextrin formulations are quite common complexation aids to enhance solubility. Cyclodextrins are molecules with a great variety resulting in about 100 different CD-derivatives commercially available (Szente 1999).

However, the most frequent strategy for increasing the dissolution rate is the improvement of solubility through advanced formulation approaches. The method of solid dispersion formulation has been used in this work on solubility enhancement and will, therefore, be addressed in greater detail in the following chapters.

released from the glassy solid solution (Kaushal et al. 2004). A relative increase in the viscosity of the dissolution medium around the drug molecules reduces their diffusion and prevents, therefore, crystal lattice formation. A second mechanism is called water substitution and is mostly known from freeze drying processes. In this process, the stabilizer substitutes water, which is withdrawn from the system during drying, and instead of water, the stabilizer interacts with the amorphous drug and prevents it from recrystallization (Craig 1999). Desiccants in solid dispersion formulations are called moisture scavenger (Phuapradit 2007).

aPMMA was used to stabilize the glassy solid solution of CEL in solid-state. The molecular mobility of the amorphous drug was decreased by interaction of drug and carrier. However, aPMMA has no stabilizing effect on the amorphous form in solution-state. Therefore, a further excipient had to be added to the formulation. This can be realized, for example, by processing a second water-insoluble polymer like Eudragit® NE with the melt (Nollenberger 2007). For solid-state stability it might be preferable to process only a few excipients to form glassy solid solutions, as additional interactions might occur between these components which could lead to recrystallization problems. Thus, the stabilizer was not included in the glassy solid solution but was added to the external phase.

In this study, HPMC, a polymer known to be suitable as carrier for solid dispersion formation (Leuner & Dressman 2000, Verreck et al. 2003, Six et al. 2003) was added to the external phase of the formulation.

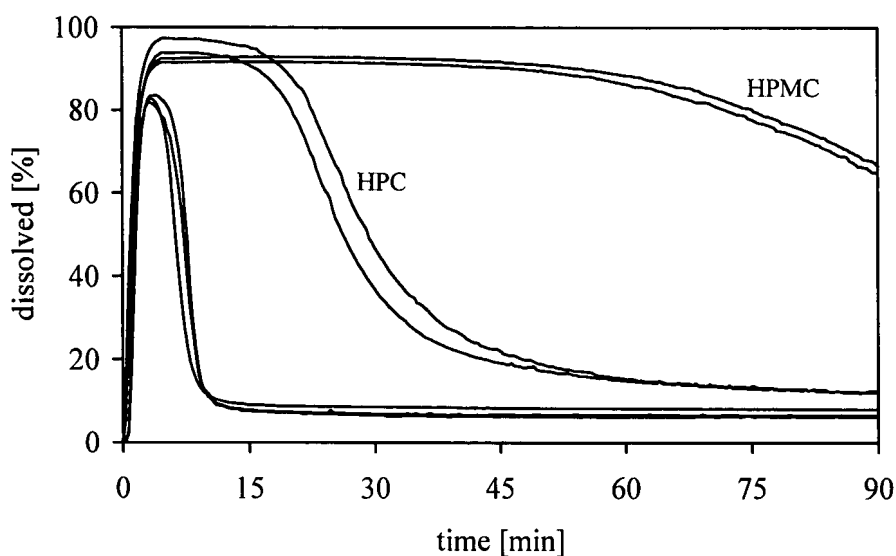


Figure 4.81: Dissolution profiles of glassy solid solutions of CEL/aPMMA; 200 mg drug; 0.1 N HCl, 0.1 N HCl + 40 mg HPC, 0.1 N HCl + 40 mg HPMC; non-sink conditions, 37 °C, paddle, 50 rpm, 250 nm

To test the efficacy as solution-state stabilizer, 10% HPMC or HPC related to the entire extrudate sample, were added to the dissolution medium. Figure 4.81 shows the dissolution profile of the glassy solid solution in non-sink conditions. Within the first five minutes the drug release resulted in a supersaturated solution which recrystallized after ten minutes. Adding HPMC to the dissolution medium prevented the supersaturated solution from recrystallization for at least one hour, which might be sufficient to allow absorption of the drug from the gastrointestinal tract.

Similar results were obtained with HPC, but the stabilization of the supersaturated solution could be maintained for about 20 min only. Further excipients like croscopovidone, croscarmellose sodium, xanthan gum, tragacanth, locust bean gum, guar gum, tara gum, and conjac gum, all in a concentration of 10% related to the sample, did not act as stabilizers. Cellulose derivatives are able to form a hydrodynamic boundary layer around the drug molecules being released from the glassy solid solution. The other gel-forming substances failed to stabilize the solution-state related to their gel-forming properties. Plant extracts like tragacanth are highly branched hydrocolloids and need to be added in high concentrations. Locust bean gum, guar gum, tara gum, and conjac gum represent elongated hydrocolloids like the cellulose derivatives, but need to be processed to temperatures $>37^{\circ}\text{C}$ for a complete gel-formation. These substances can have a synergistic effect in combination with other gel-forming substances (Chowhan & Chen 2007), but are insufficient to increase the viscosity in the dissolution step as simple dispersions.

For the formulation of solid dosage forms from glassy solid solutions use was made of the stabilizing progress with HPMC.

4.6.4 Comparison with originator

CEL is marketed as a capsule formulation under the brand name CelebrexTM by its innovator company, Pharmacia Upjohn. The label claims the qualitative formula as lactose monohydrate, povidone, sodium lauryl sulphate, croscarmellose sodium, and magnesium stearate. Figure 4.82 demonstrates that CEL is present in its crystalline form in the original product.

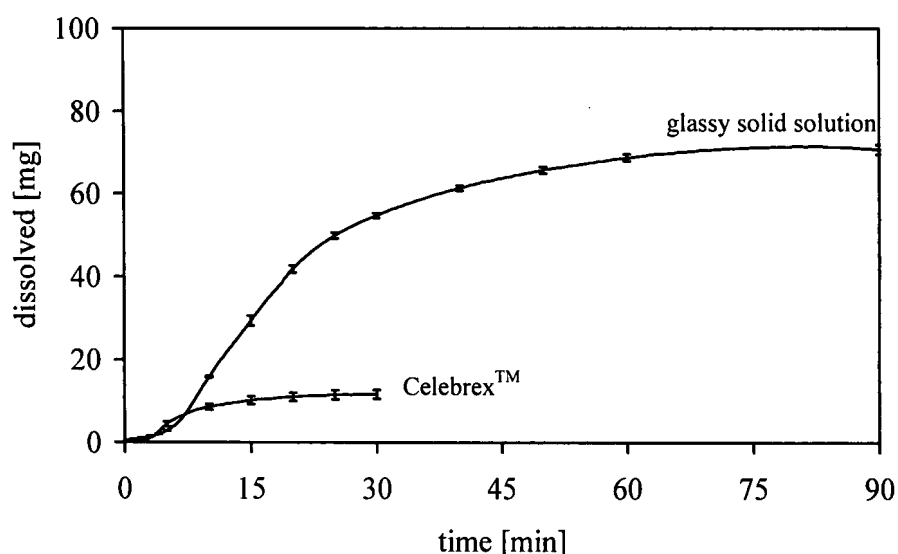


Figure 4.83: Dissolution profiles of gelatin capsules with CEL/aPMMA glassy solid solution + 10% HPMC and of original product Celebrex™, 150 mg drug (glassy solid solution), 200 mg (Celebrex™); 0.1 N HCl, non-sink conditions, 37 °C, basket, 100 rpm, 250 nm; mean $\pm$ SD, n=3

Experiments with HPMC capsules did not solve this problem. Enhancement of the dissolution rate and the formation of a supersaturated solution could not be observed.

In all, the results show that the processing of glassy solid solutions to capsules is a promising step to produce solid dosage forms from hot-melt extrudates.

4.6.5 Tableting

For many pharmaceutical applications a tablet is the final dosage form. The downstream processing of extrudates to tablets can be realized by extruding a broad ribbon and cooling it by pulling it through a set of calender rolls with special tablet profiles (Breitenbach 2002, Rosenberg 2007). This preparation method has, on the one hand, the advantage that the systems are not strained with mechanical energy input and are thus prevented from physical stability problems. On the other hand, however, the cooling of the tablets might take a lot of time depending on the tablet size which could initiate an early recrystallization. Furthermore the variability in solid dosage form production is restricted as no further excipients can be added externally to the tablet formulation.

Therefore, it is useful to downstream the extrudates to powders via milling and processing them into tablets. During tableting the glassy solid solution is faced with mechanical energy input which might have a negative impact on the physical stability of the amorphous systems. In this study, extrudates were milled, compressed into tablets and finally characterized as to the tablet properties, solid state characteristics, and dissolution behaviour.

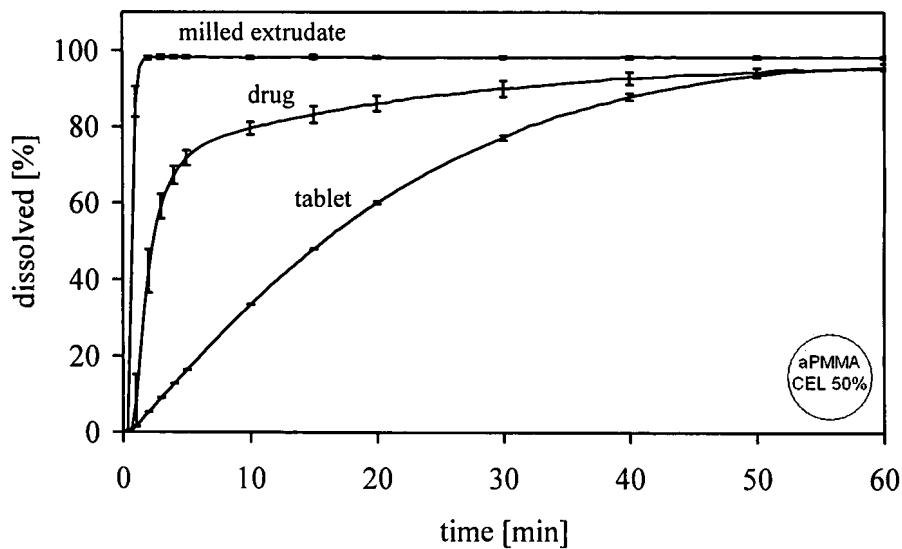


Figure 4.88: Dissolution profiles of pure drug, CEL/aPMMA milled extrudates and CEL/aPMMA tablet; 150 mg drug; 0.1 N HCl + 0.3% cetrimid, sink conditions, 37 °C, paddle, 50 rpm, 250 nm; mean ± SD, n=3

Tablets made from glassy solid solutions have a long disintegration time, which has a negative influence on the drug release. Therefore, superdisintegrants need to be added to the formulation, which support the disintegration of the tablets due to their swelling or capillary forces. Crospovidone, a superdisintegrant with a high swelling force, was used in this case.

Table 4.20: Tablet characteristics of aPMMA/CEL glassy solid solutions compressed with and without HPMC/crospovidone

	aPMMA/CEL50%	aPMMA/CEL 50% HPMC 10% crospovidone 1%
Compression force [kN]	13.4 ± 0.1 n=10	13.6 ± 0.1 n=10
Weight [mg]	299.3 ± 0.5 n=10	299.8 ± 0.3 n=10
Height [mm]	2.352 ± 0.0 n=10	2.353 ± 0.0 n=10
Volume [cm³]	0.27 ± 0.0 n=10	0.27 ± 0.0 n=10
Density [g/cm³]	1.13 ± 0.0 n=10	1.13 ± 0.0 n=10
Crushing strength [N]	75 ± 8.0 n=6	15 ± 0.5 n=6
Friability [%]	0.42 ± 0.2 n=3	2.67 ± 0.3 n=3
Disintegration time [min]	>60 n=3	19 ± 0.5 n=3

R

In order to shorten the disintegration time and to increase the solution-state stability, tablets with HPMC and crospovidone were compressed with a compression force of 14 kN. As the disintegrant has a negative effect on the crushing strength of the tablet, the amount of crospovidone was kept at a minimum of 1% only.

Table 4.20 shows that adding HPMC and crospovidone to the formulation leads to a distinct decrease of the crushing strength which is accompanied by a friability that does not fulfil the demands of the Ph.Eur. However, the disintegration time of the tablets was markedly shorter.

Tablets consisting of glassy solid solutions from aPMMA and CEL 50% were dissolved under non-sink conditions. The dissolution profiles of tablets with and without HPMC/crospovidone are shown in Figure 4.89. The dissolution profile of the aPMMA/CEL tablet resembles the dissolution profile of the milled aPMMA/CEL extrudates, but the supersaturation is much lower. As the tablet has a long disintegration time due to the low porosity and the sticking effect, the dissolution medium has a much smaller contact surface than given by the particles of the milled extrudates. The tablet with HPMC/crospovidone has a shorter disintegration time and, therefore, a larger contact surface for the dissolution medium. Drug release from this tablet results in a higher supersaturation, and the stabilizing effect of HPMC can be maintained for at least 60 min.

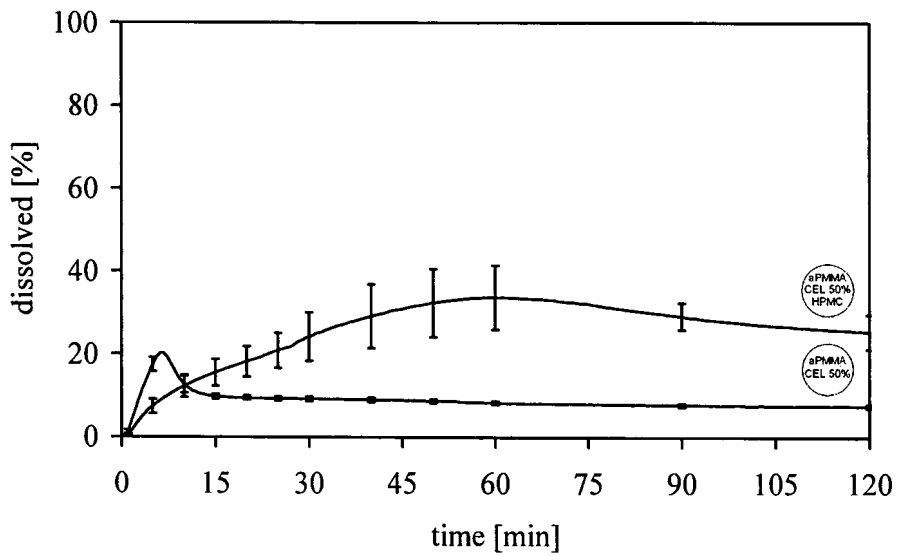


Figure 4.89: Dissolution profiles of CEL/aPMMA tablet and CEL/aPMMA+HPMC/crospovidone tablet; 150 mg drug; 0.1 N HCl, non-sink conditions, 37 °C, paddle, 50 rpm, 250 nm; mean ± SD, n=3

15

Compared to the formulation of the milled extrudates the supersaturation is lower. This lower supersaturation might be caused by the matrix former properties of HPMC in tableting. Additionally, the reproducibility of the dissolution is worse, which might be caused by an irregular disintegration of the tablet due to sticking particles.

4.6.6 Summary

Hot-melt extruded glassy solid solutions can be processed into solid dosage forms. The mechanical energy input through milling and tableting has no influence on the solid-state stability. The solution-state stability can be realized by adding HPMC to the external phase. Solubility enhancement by glassy solid solution formation results in a better dissolution than the improvement by surfactant addition as used in the original product. The low porosity and the stickiness of the glassy solid solutions are two problems that have to be overcome in order to obtain a complete drug release from capsules and tablets. The filling of capsules with milled hot-melt extrudates is a promising technique to obtain solid dosage forms from glassy solid solutions.

5 Summary

Hot-melt extrusion with poorly soluble drugs is a challenging method to enhance the solubility. The formation of solid dispersions, specifically of glassy solid solutions, wherein the drug is dispersed on a molecular basis in an inert carrier, leads to metastable systems that have advantageous dissolution behaviour but suffer from physical stability problems. To date, there is poor understanding of the solid state structure, the mechanism by which dissolution enhancement occurs, the stability on storage and in dissolution, and the processing to solid dosage forms.

The hot-melt extrusion process is influenced by several parameters. The right coordination of these parameters is decisive for the production of solid dispersions and thus, the success in solubility enhancement. The solid state and the viscosity of the extrudates can be controlled by the temperature of the barrels. Besides the configuration of the screw and the temperature profile of the barrel, the design of the die plate represents the third important extrusion parameter. By keeping the dead storage capacity at a minimum, an early solidification and thus a blockage of the dies can be prevented. Due to shear forces evolving in the extruder barrel and the ability of the drug to dissolve in the molten carrier before reaching the melting temperature, the process temperature can be kept below the melting point of the substances.

Basic butylated methacrylate copolymer is a suitable carrier to enhance the solubility of the poorly water-soluble drug celecoxib in a hot-melt extrusion process. The best solubility enhancement can be obtained by dispersing the drug in the molten carrier on a molecular basis and thus, to form glassy solid solutions. The solid state characteristics of the solid dispersion can be revealed by DSC analysis and interpretation of the corresponding glass transitions.

Such systems may contain a drug load of up to 60% and are stable at increased temperature and humidity which is due to the very low water uptake of the components. Glassy solid solutions of celecoxib and basic butylated methacrylate copolymer have a fast dissolution rate and result in a 58 fold supersaturated solution. The mechanism of drug release from these glassy solid solutions is carrier-controlled and governed by dissolution. The enhancement of the dissolution rate is based on improved solubility and wettability. Basic butylated methacrylate copolymer interacts chemically with celecoxib in an acid-base reaction.

The hot-melt extrusion process is highly dependent on the physicochemical properties of the compounds and their miscibility in the molten state.

The use of basic butylated methacrylate copolymer as solubility enhancing carrier in hot-melt extrusion cannot be transferred easily to all drugs. Depending on the properties of the drug, specifically the melting point and the pK_a , basic butylated methacrylate copolymer can be a useful carrier in glassy solid solution formation, but might be insufficient for solubility improvement. The formation of a glassy solid solution evolves from interactions between the drug and the carrier. Bonds can differ in their strength and can be advantageous or disadvantageous for a fast dissolution. Furthermore, decomposition processes can occur, when processing the drug at high temperatures. Thus, each formulation has to be analyzed separately.

The interpretation of the chemical structure, the calculation of solubility parameters, the determination of melting temperatures and enthalpies, and the performance of molecular dynamics simulations are tools to predict the miscibility of drugs and carriers for the formulation of solid dispersions. A combined approach of tools predicting miscibility is highly appropriate, as no single technique may yield all the required information. Nevertheless, the evaluation of the melting behaviour via DSC has the highest impact.

Hot-melt extruded glassy solid solutions can be processed into solid dosage forms. The mechanical energy input through milling and tableting has no influence on the solid-state stability. The solution-state stability can be achieved by adding HPMC to the external phase. The filling of capsules with milled hot-melt extrudates is a promising technique to obtain solid dosage forms from glassy solid solutions.

By the extensive analysis of the hot-melt extrusion process, the interactions of the compounds, the thermal characteristics, and the dissolution mechanism of the resulting systems, it is possible to predict the extrusion process in an early stage of development and to improve the dissolution of poorly soluble drugs.

- [Translational Medicine](#)
- [Online Books](#)
- [Online Book Collections](#)
- [Encyclopedias and Reference Works](#)
- [Submit Proposal](#)
- [Resources](#)
- [For Authors & Editors](#)
- [For Readers](#)
- [For Librarians](#)
- [For Consortia](#)
- [For Advertisers](#)
- [For Publication Planners](#)
- [For Communications Professionals](#)
- [Services](#)
- [Healthcare Communications](#)
- [Pre-publication Support](#)
- [Reprints and ePrints](#)
- [Supplements](#)
- [Drug/Clinical Trial Evaluations](#)
- [Corporate Books](#)
- [Foreign Rights](#)
- [Advertising](#)
- [Alerting Services](#)
- [Manuscript Submission](#)
- [Contacts](#)
- [Subscribe](#)

Drug Development and Industrial Pharmacy

[Advanced Search](#)

Go

All Books and Journals

- [Home](#)
- [All Issues](#)
- [Current Issue](#)
- [Early Online](#)
- [Aims & Scope](#)
- [Editorial Board](#)
- [Instructions for Authors](#)

informa

healthcare

[Issue TOC](#) | [Previous Article](#) | [Next Article](#)

The Control of Drug Release from Conventional Melt Granulation Matrices

1987, Vol. 13, No. 6 , Pages 1001-1022 (doi:10.3109/03639048709068366)

■ PDF (622 KB)

 [Permissions](#)

P. Flanders, G. A. Dyer and D. Jordan

Pharmaceutical Development Department, Hoechst UK Ltd., Walton Manor, Walton, Milton Keynes,
Buckinghamshire, MK7 7AJ

Process Development, Roussel Laboratories Ltd., Kingfisher Drive, Covingham, Swindon, Wiltshire

Abstract

Sustained release potassium chloride tablets were prepared using a melt granulation formulation in a Baker Perkins Granulator. Parts of the validation for this manufacturing process are highlighted in this paper including granulation end point temperature, incorporation of extragranular excipients, amount of wax in the formulation, granule cooling rate and scale of the operation. A number of other factors have been studied which are not Included here although they are no less important. The release of potassium chloride from tablets was found to be dependent on the wax level and the amount of extragranular excipients ("wicking agent"). Within the controlled production process, any variation in granulation end point temperature and granule cooling rate should not have any significant effect.

 [PDF \(622 KB\)](#) [PDF Plus \(319 KB\) - What is PDF Plus?](#)

Publish in as little
as 5 weeks with



Drug Development &
Industrial Pharmacy

Request a Call Back



Email Content Alerts

Why publish with us

- [Translational Medicine](#)
 - [Online Books](#)
 - [Online Book Collections](#)
 - [Encyclopedias and Reference Works](#)
 - [Submit Proposal](#)
- [Resources](#)
 - [For Authors & Editors](#)
 - [For Readers](#)
 - [For Librarians](#)
 - [For Consortia](#)
 - [For Advertisers](#)
 - [For Publication Planners](#)
 - [For Communications Professionals](#)
- [Services](#)
 - [Healthcare Communications](#)
 - [Pre-publication Support](#)
 - [Reprints and ePrints](#)
 - [Supplements](#)
 - [Drug/Clinical Trial Evaluations](#)
 - [Corporate Books](#)
 - [Foreign Rights](#)
 - [Advertising](#)
 - [Alerting Services](#)
 - [Manuscript Submission](#)
 - [Contacts](#)
- [Subscribe](#)

Drug Development and Industrial Pharmacy

[Advanced Search](#)

Go

All Books and Journals

- [Home](#)
- [All Issues](#)
- [Current Issue](#)
- [Early Online](#)
- [Aims & Scope](#)
- [Editorial Board](#)
- [Instructions for Authors](#)

informa
healthcare
[Issue TOC](#) | [Next Article](#)

Melt Granulation in A Laboratory Scale High Shear Mixer

1990, Vol. 16, No. 8 , Pages 1249-1277 (doi:10.3109/03639049009115960)

- PDF (1065 KB)

- [Permissions](#)

5

T. Schaefer, P. Holm and H. G. Kristensen

Department of Pharmaceutics, Royal Danish School of Pharmacy Universitetsparken 2, DK-2100, Copenhagen, Denmark

Abstract

The applicability of a 10 litre high shear mixer for melt granulation of dicalcium phosphate and lactose is examined. Polyethylene glycol (PEG) 3000 and 6000 were used as melting binders in concentrations of 15-20% w/w. The effects of binder concentration, massing time, impeller speed, and particle size of the PEG 6000 on granule size, granule size distribution and intragranular porosity are investigated.

It is shown that pellets of a narrow size distribution can be produced by the use of a high impeller speed. Granule size and size distribution are markedly influenced by binder concentration and massing time. The particle size of the PEG has only a minor effect on the granule growth. Granule growth mechanisms by melt granulation are discussed on the basis of the liquid saturations and the amounts of binder liquid and are compared with previous results on wet granulation.

- [PDF \(1065 KB\)](#)
- [PDF Plus \(445 KB\)](#) - [What is PDF Plus?](#)

Publish in as little
as 5 weeks with



Drug Development &
Industrial Pharmacy

Purchase online
book content
by chapter



Email Content Alerts

Why publish with us

mean time
ating activities of daily
e significantly differen
donepezil groups (bot
observation carried fo
hese ITT-LOCF resu
ive observed case (O
IT-LOCF population, /

Pharmacologic Demonstration of the Synergistic Effects of a Combination of the Renin Inhibitor Aliskiren and the AT1 Receptor Antagonist Valsartan on the Angiotensin II–Renin Feedback Interruption

MICHEL AZIZI,* JOËL MÉNARD,* ALVINE BISSERY,* THAN-TAM GUYENNE,* ALESSANDRA BURA-RIVIÈRE,* SUJATA VAIDYANATHAN,[†] and RICCARDO P. CAMISASCA[‡]

*Clinical Investigation Center 9201, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris/INSERM, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, France; [†]Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, New Jersey; and

[‡]Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland

Abstract. Interrupting the renin-angiotensin system (RAS) with a usual daily dose of a single-site RAS inhibitor does not achieve complete and long-lasting pharmacologic blockade. Hormonal and BP effects were compared for 48 h after administration of single oral doses of 300 mg (high dose) of the renin inhibitor aliskiren (A300) and 160 mg (standard antihypertensive dose) of the AT1 receptor antagonist valsartan (V160) and their combination each at half dose (A150+V80) in 12 mildly sodium-depleted normotensive individuals. In this double-blind, placebo-controlled, randomized, four-period crossover study, A300 decreased plasma renin activity and angiotensin I and II levels for 48 h, stimulated immunoreactive active renin release more strongly than V160, and decreased urinary aldosterone excretion for a longer duration than V160. In contrast to V160, the A150+V80 combination did not increase plasma

angiotensins. The renin and aldosterone effects of the A150+V80 combination were similar to those of A300 and greater than those of V160. When plasma drug concentrations were taken into account, the A150 + V80 combination had a synergistic effect on renin release. The A150+V80 combination lowered BP at least as effectively as either higher dose monotherapy. In conclusion, in mildly sodium-depleted normotensive individuals, the long-lasting effects of aliskiren alone or in combination with valsartan on plasma immunoreactive active renin and urinary aldosterone effects demonstrate strong and prolonged blockade of angiotensin II at the kidney and the adrenal level. Moreover, a renin inhibitor and AT1R antagonist combination may provide synergistic effects on RAS hormone levels.

Numerous experimental and clinical studies have demonstrated that the combination of currently available angiotensin I-converting enzyme (ACE) inhibitors and AT1 receptor (AT1R) antagonists provides additive or synergistic effects on BP lowering (1) and on the prevention of cardiovascular (2) and renal lesions (3). These observations have previously been explained by AT1R blockers inhibiting the effects of non-ACE-dependent angiotensin II (Ang II) production (4,5) or by the bradykinin-NO-related effects of ACE inhibition (6). However, the additive effects of low doses of two different renin-angiotensin system (RAS) inhibitors may be better explained by inhibition of the biologic effects of the reactive renin release that is

triggered by single-site RAS blockade. The amount of compensatory renin release is proportional to the extent of decrease in the amount of Ang II generated or bound to the AT1R of the renal juxtaglomerular cells. This counterregulation may be overcome by using higher-than-usual or repeated doses of single-site RAS blockers (7,8) or by neutralizing the biologic effects of the counterbalancing rise in active renin by using a combined RAS blockade.

Direct demonstration of the importance of renin in this counterregulatory mechanism has not previously been possible in humans because of the absence of convenient orally available renin inhibitors. Thus, we investigated whether a combination of the orally active potent alkane carboxamide renin inhibitor aliskiren (150 mg) (9,10) and the AT1R antagonist valsartan (80 mg), which inhibit the RAS at the first and last steps, respectively, results in a stronger blockade of the RAS and larger decreases in aldosterone excretion than higher doses of each RAS inhibitor given alone. Synergistic effects of a combination of a renin inhibitor and AT1R blocker on BP have been demonstrated in a preclinical study (11). We have used the same clinical and laboratory methods as those previously used to differentiate the combination of an ACE inhibitor and

Received July 24, 2004. Accepted September 15, 2004.

Correspondence to Dr. Michel Azizi, Centre d'Investigations Cliniques, AP-HP/INSERM, Hôpital Européen Georges Pompidou, 20-40 rue Leblanc, 75908 Paris cedex 15, France. Phone: 33-1-56-09-29-11; Fax: 33-1-56-09-29-29; E-mail: michel.azizi@egp.ap-hop-paris.fr

1046-6673/1512-3126

Journal of the American Society of Nephrology

Copyright © 2004 by the American Society of Nephrology

DOI: 10.1097/01.ASN.0000146686.35541.29

Copyright © American Society of Nephrology. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

AT1R antagonist from each component (12,13). The present study therefore compared, in mildly sodium-depleted normotensive volunteers, the pharmacokinetic–pharmacodynamic relationship on renin release of a single oral dose of a 150-mg aliskiren–80-mg valsartan combination with those of 300 mg of aliskiren and 160 mg of valsartan.

Materials and Methods

Study Design

A double-blind, double-dummy, placebo-controlled, randomized, four-period, crossover study design with 2-wk washout intervals was used. The protocol was approved by the Comité Consultatif de Protection des Personnes se prêtant à des Recherches Biomédicales (Paris-Cochin, France), and the procedures followed were in accordance with the Declaration of Helsinki. After giving informed, written consent, 12 healthy white normotensive male volunteers (aged between 18 and 35 yr) received a single oral dose of 300 mg of aliskiren (A300), 160 mg of valsartan (V160), a combination of these two drugs (each at half dose; A150+V80), or matched placebos. Treatments were allocated according to the Latin square design. Aliskiren (film-coated tablet), valsartan, and placebo were placed in capsules that were identical in appearance. A 300-mg dose of aliskiren was used because this was the highest dose so far tested in early phase II trials in hypertensive patients (10). A 160-mg dose of valsartan was used as this is the standard registered daily dose in several countries and the highest dose in the Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE) trial (14). In the combination treatment, the dose of each drug was halved to test whether this RAS blockade had a synergistic/additive effect on renin release, aldosterone excretion, and BP lowering.

Study Protocol

Mild sodium depletion, which results in a two- to threefold increase in plasma active renin concentration, was used to amplify the renin response to RAS blockade and to provide optimal conditions to unmask the renin dependence of BP in the normotensive volunteers (12,13). Volunteers were instructed to arrive at the Clinical Investigation Center at 6 p.m. on the evening before each phase of the study (day 0). Mild sodium depletion was induced on day 0 by giving volunteers a single oral dose of 40 mg of furosemide at 9 p.m. and supplying them with a sodium-restricted diet (30 mmol/d) during each 60-h treatment period as described previously (12,13). Between treatment periods, sodium intake was unrestricted.

At 9 a.m. on the study day (day 1), volunteers received the study drugs, their combination, or matched placebos, according to the randomization schedule, after a 1-h period of rest in a semirecumbent position to allow for equilibration of BP, heart rate, and hormones. Fluid intake was unrestricted on the study days (1500 to 2000 ml/24 h). Volunteers remained in a resting, semirecumbent position for blood sampling and BP measurements. All volunteers were in a fasting state from 12 h before to 6 h after drug administration. Blood was sampled before and at various time points after drug intake for plasma active renin, plasma renin activity (PRA; measured by the trapping assay), plasma Ang I and Ang II, aldosterone, and circulating drug levels. PRA measures the enzymatic activity of active renin in plasma and investigates the inhibitory effect of aliskiren. Plasma active renin is determined using an immunoradiometric assay and measures the number of active renin molecules independent of their enzymatic activity (15). Mean arterial pressure (MAP; mean of 10 measurements performed at 2-min intervals) was determined using an automatic validated BP recorder (Press Mate BP 8800; Colin Co.,

Komaki-City, Japan). Urine volume and aldosterone extractable at pH1 were measured for each fractionated urine sample.

Laboratory Methods

The methods and antibodies used for sampling and determining plasma and urine hormones were as described in a previous clinical investigation of renin inhibitors (16,17). Circulating levels of aliskiren and valsartan were determined by liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection (LC/MS/MS) (detection limits, 0.5 ng/ml and 20 ng/ml, respectively). The peak plasma concentration (C_{max}), time to peak (t_{max}), the area under the curve up to the last measured time point (AUC_{0-48}), and the AUC extrapolated to infinity ($AUC_{0-\infty}$) were determined for each individual concentration–time profile (A300, A150, V160, and V80) by a noncompartmental method using WinNonlin Pro 4.0 software (Mountain View, CA).

Statistical Analyses

Data were analyzed by ANOVA for a four-by-four crossover design (18). When the F test was significant ($P < 0.05$), paired comparisons were made between specific treatments, using the Holm procedure (19). Regression was estimated by the least squares method. Stata Statistical Software (Release 7.0; College Station, TX) was used for statistical analysis. Data are expressed as geometric means with 95% confidence intervals (CI) for non-normal data and as means $\pm$ 1 SD for normally distributed data. $P < 0.05$ was considered to be significant.

Results

As expected, the baseline levels of PRA, plasma active renin, Ang I, Ang II, and aldosterone were high in the mildly sodium-depleted volunteers.

Effects of A300, V160, and the A150+V80 Combination on PRA

A300 and V160 had opposing effects on PRA. A300 completely inhibited PRA within 1 h of intake, and this inhibition persisted for 48 h. By contrast, PRA increased considerably within 4 h of V160 intake and was still higher than placebo at 24 and 48 h after dosing (Table 1, Figure 1).

In volunteers who were treated with the A150+V80 combination, PRA was reduced below control values within 1 h of drug administration, in contrast with the increase in PRA observed with V160. PRA returned thereafter to baseline levels 12 h after A150+V80 intake and from this point onward was not different from placebo.

Effects of A300, V160, and the A150+V80 Combination on Plasma Active Renin Concentration

Baseline plasma active renin concentrations were high and significantly correlated with baseline PRA ($r = 0.70$, $P < 0.001$, not shown). Placebo intake was associated with an increase in plasma active renin concentration from 42 (95% CI; 33 to 54) to 73 (95% CI; 54 to 98) pg/ml at 48 h; this was due to the effects of sodium restriction. All active drugs given alone or in combination massively increased plasma active renin levels from baseline within 4 h of drug intake, and all had a similar 48-h plasma active renin profile (Table 1, Figure 2). The peak plasma active renin concentration with the A150+V80

60

Table 1. Plasma renin activity and plasma active renin concentration^a

Parameter	Baseline	4 H Post-Dose	24 H Post-Dose	48 H Post-Dose	AUC ₀₋₂₄	AUC ₀₋₄₈
Plasma renin activity	ng Ang I/ml per h	ng Ang I/ml per h	ng Ang I/ml per h	ng Ang I/ml per h	(ng Ang I/ml/h)·h	(ng Ang I/ml/h)·h
A150+V80	1.43 (1.14–1.79)	0.5 (0.3–1)	2.1 (1.8–3)	1.9 (1.6–2)	33 (25–44)	89 (75–106)
A300	1.36 (0.93–2)	0.06 (0.03–0.13) ^b	0.83 (0.7–0.99) ^b	1.1 (0.96–1.3) ^b	10 (8–12) ^b	35 (31–40) ^b
V160	1.40 (1.1–1.7)	8 (5.6–11) ^{b,c}	4.4 (3.5–5.5) ^{b,c}	3 (2.3–3.8) ^{b,c}	121 (90–164) ^{b,c}	221 (172–284) ^{b,c}
P	1.50 (1.1–1.9)	2.2 (1.6–3) ^{b,c,d}	2 (1.6–2.5) ^{c,d}	1.9 (1.3–2.7) ^{c,d}	40 (32–50) ^{c,d}	92 (74–115) ^{c,d}
F _{3,33}	0.11	52 ^e	102 ^e	16 ^e	217 ^e	127 ^e
Plasma active renin	pg/ml	pg/ml	pg/ml	pg/ml	pg·h/ml	pg·h/ml
A150+V80	40 (29–53)	654 (435–982)	471 (304–730)	278 (204–379)	11241 (7277–17363)	21651 (14761–31756)
A300	36 (31–43)	660 (486–896)	507 (374–688)	393 (305–507) ^b	10741 (7849–14699)	22839 (17218–30294)
V160	41 (31–56)	421 (258–687) ^{b,c}	232 (154–349) ^{b,c}	134 (108–166) ^{b,c}	6306 (4015–9903) ^{b,c}	11497 (7760–17034) ^{b,c}
P	42 (33–54)	62 (45–86) ^{b,c,d}	62 (44–86) ^{b,c,d}	73 (54–98) ^{b,c,d}	1192 (929–1529) ^{b,c,d}	2932 (2289–3756) ^{b,c,d}
F _{3,33}	0.48	116 ^e	85 ^e	53 ^e	132 ^e	122 ^e

^a Data are geometric means (95% confidence interval [CI]). A150+V80, combination of 150 mg of aliskiren with 80 mg of valsartan; A300, 300 mg of aliskiren; V160, 160 mg of valsartan; P, placebo; AUC, area under curve calculated according to the trapezoidal rule; F_{3,33} (F test by an ANOVA for a four-by-four crossover design).
^b $P < 0.05$ versus A150+V80.
^c $P < 0.05$ versus A300.
^d $P < 0.05$ versus V160.
^e $P < 0.001$.

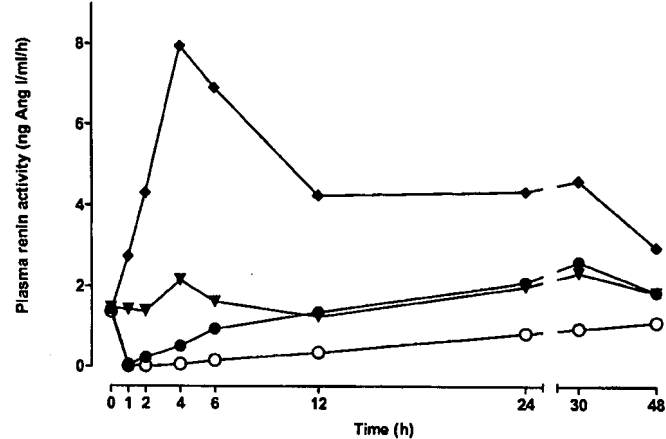


Figure 1. Time course of plasma renin activity. —○—, A300; —◆—, V160; —●—, A150+V80; —▼—, placebo. Data are geometric means.

combination was of similar magnitude to that observed with A300 alone and significantly higher than after V160 alone. The duration of the increase in plasma active renin concentration was significantly longer for A300 or A150+V80 than for V160, as indicated by the significantly higher 24- and 48-h post-dose plasma active renin concentrations and AUC values (Table 1). The AUC values of plasma active renin concentration for A300 and the A150+V80 combination were similar, but plasma active renin concentration 48 h after A300 intake was significantly higher than that after intake of the A150+V80 combination (Table 1).

Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Interactions that Affect Plasma Active Renin Concentration

The t_{max} of aliskiren occurred earlier than that of valsartan, and the plasma half-life of aliskiren was longer than that of valsartan (Table 2). AUC and C_{max} increased overproportionally with respect to the dose administered for both aliskiren and valsartan, with AUC₀₋₂₄ ratios for A300 to A150 of 4.4 (95% CI, 3.1 to 6.2) and for V160 to V80 of 2.9 (95% CI, 2.2 to 3.9; Table 2). Between-subject variability in C_{max} and AUC was similar for aliskiren and valsartan.

To adjust for the nonproportionality in the increase of the plasma drug concentration to the dose administered, we calculated for each volunteer the ratio of the AUC₀₋₂₄ for absolute changes in plasma active renin concentration to the AUC₀₋₂₄ for plasma aliskiren or valsartan concentrations. This analysis defines for each individual a normalized index of active renin release or “renin/pharmacokinetic index” (RPI), expressed in pg active renin/ml per ng drug/ml (20). The RPI calculated for A300 was 7.87 pg/ml per ng/ml (95% CI, 6.21 to 9.97), and the RPI calculated for V160 was 0.34 pg/ml per ng/ml (95% CI, 0.21 to 0.55).

Effects of A300, V160, and the A150+V80 Combination on Plasma Ang I and Ang II Concentrations

Baseline plasma Ang I and Ang II concentrations were strongly correlated with plasma active renin concentrations ($r = 0.91$ and

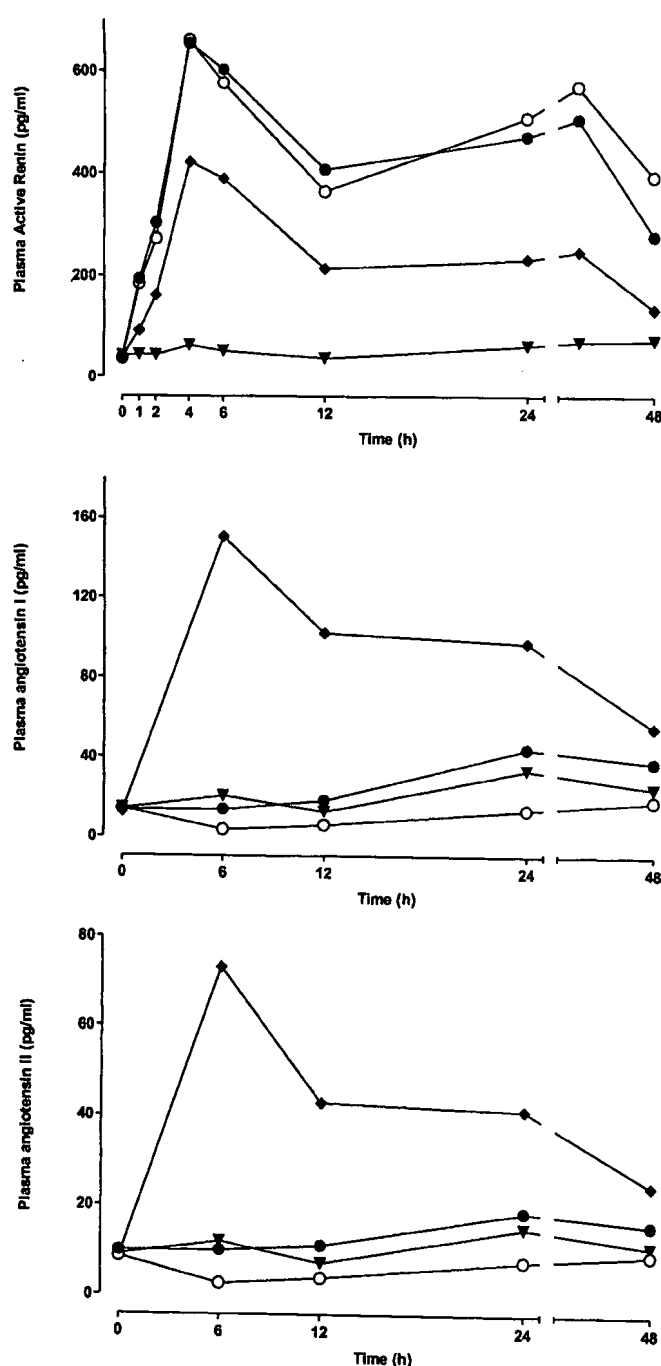


Figure 2. Time course of plasma active renin concentration (top), plasma angiotensin I (middle), and angiotensin II (bottom) concentrations. —○—, A300; —◆—, V160; —●—, A150+V80; —▼—, placebo. Data are geometric means.

$r = 0.93$, $P < 0.001$, respectively, not shown). After treatment with A300, V160, or the A150+V80 combination, plasma Ang I and Ang II profiles followed the same pattern as the PRA profiles (Table 3, Figure 2). The concentrations of Ang I and Ang II increased in parallel in response to V160 for up to 48 h after drug intake. In contrast, A300 significantly decreased plasma Ang I and Ang II concentrations to very low levels, which remained significantly lower than those measured after placebo for >24 h. In

volunteers who were given the A150+V80 combination, plasma levels of both Ang I and Ang II remained similar to the values measured after placebo administration, in contrast to the increase in both peptides that was observed with V160 (Table 3, Figure 2).

Effects of A300, V160, and the A150+V80 Combination on Plasma and Urinary Aldosterone Concentrations

Plasma and urinary aldosterone concentrations followed a circadian rhythm. In comparison with placebo, A300, V160, and the A150+V80 combination significantly decreased plasma aldosterone concentrations for 6 h after drug intake; there was no significant difference in effect between the active treatments (58 ± 16 versus 52 ± 22 versus $56 \pm 21\%$, respectively; NS) (Table 4). In parallel, urinary aldosterone concentrations were significantly lower after administration of A300, V160, or the A150+V80 combination compared with placebo, with no significant differences in effect among the active treatments during the 8 h after drug intake (Table 4, Figure 3). Compared with placebo, A300 and the A150+V80 combination suppressed urine aldosterone excretion for up to 24 h after drug intake, whereas the effect of V160 on urinary aldosterone concentration persisted for no more than 12 to 18 h. Both A300 and the A150+V80 combination reduced 24-h cumulative urine aldosterone excretion to a significantly greater extent than V160 (Table 4, Figure 3).

Effects of A300, V160, and the A150+V80 Combination on MAP

Compared with placebo, A300, V160, and the A150+V80 combination significantly decreased MAP within 4 h of drug intake. There were no significant differences between A300, V160, and the lower dose combination in terms of the extent of MAP reduction. Twenty-four hours after drug intake, the difference between the active treatments and placebo was no longer significant in the mildly sodium-depleted normotensive volunteers investigated in this study. In addition, when the decrease in MAP was assessed by the AUC_{0-24} of MAP decrease, the three active treatments differed from placebo but the difference between treatments in paired comparisons was NS (Table 5).

Safety

No adverse event occurred during the investigation, and aliskiren and valsartan and their combination were well tolerated.

Discussion

The results of the present study show that in mildly sodium-depleted normotensive individuals, the RAS blockade induced by a low dose of an AT1R antagonist can be enhanced by inhibiting renin activity, through co-administration of a potent, orally active, long-lasting renin inhibitor. The enhanced RAS blockade generated by the combined treatment at low doses resulted in greater plasma immunoreactive active renin and urinary aldosterone effects than those of the standard 160-mg dose of valsartan in monotherapy. The renin and aldosterone

Table 2. Pharmacokinetic parameters^a

Drugs	C _{max} (ng/ml)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0–48} (ng·h/ml)	AUC _{0–∞} (ng·h/ml)
Aliskiren 300 mg	306 ± 136	2.17 ± 1.40	25 ± 4	1497 ± 429	1714 ± 497
Aliskiren 150 mg	85 ± 53	2.25 ± 1.55	30 ± 8	398 ± 239	489 ± 295
Valsartan 160 mg	2396 ± 1247	3.08 ± 1.44	8.33 ± 3.84	17422 ± 7673	17813 ± 7758
Valsartan 80 mg	749 ± 336	2.67 ± 0.99	5.57 ± 1.69	5716 ± 2724	6032 ± 2663

^a Data are mean ± SD. C_{max}, concentration at peak; t_{max}, time to peak; t_{1/2}, plasma half-life; AUC_{0–48}, area under time curve up to the last measured time-point; AUC_{0–∞}, AUC extrapolated to infinity.

Table 3. Plasma angiotensin I and angiotensin II concentrations^a

Parameter	Baseline (pg/ml)	6 H Post-Dose (pg/ml)	24 H Post-Dose (pg/ml)	48 H Post-Dose (pg/ml)
Plasma angiotensin I				
A150+V80	11 (9–14)	14 (8–24)	44 (37–54)	38 (32–44)
A300	19 (15–24)	4 (3–5) ^b	14 (11–17) ^b	18 (14–23) ^b
V160	10 (7–13)	150 (92–247) ^{b,c}	97 (70–136) ^{b,c}	55 (46–67) ^{b,c}
P	18 (12–25)	20 (15–28) ^{c,d}	34 (25–45) ^{c,d}	25 (19–32) ^{b,c,d}
F _{3,33}	0.3	92 ^c	71 ^c	46 ^c
Plasma angiotensin II				
A150+V80	9 (7–11)	10 (6–16)	19 (15–23)	16 (13–19)
A300	12 (10–13)	2.6 (1.7–4) ^b	7.7 (6.4–9.2) ^b	9 (7–12) ^b
V160	7 (5–8)	73 (48–111) ^{b,c}	41 (31–54) ^{b,c}	25 (21–29) ^{b,c}
P	10 (7–14)	12 (9–15) ^{c,d}	15 (12–19) ^{c,d}	11 (9–14) ^{b,d}
F _{3,33}	0.8	91 ^c	67 ^c	41 ^c

^a Data are geometric means (95% CI).

^b *P* < 0.05 versus A150+V80.

^c *P* < 0.05 versus A300.

^d *P* < 0.05 versus V160.

^e *P* < 0.001.

effects of the combination were similar to those of the high 300-mg dose of aliskiren in monotherapy. The A150+V80 combination lowered BP at least as effectively as either higher dose monotherapy .

Comparison of the Hormonal Effects of the Renin Inhibitor and the AT1R Antagonist and Analysis of the RPI

Our results showed that in mildly sodium-depleted normotensive individuals, (1) aliskiren decreases PRA and plasma Ang I and Ang II concentrations in a dose-dependent manner for up to 48 h after intake, confirming that it is a potent, orally active, long-lasting renin inhibitor; and (2) a single oral dose of A300 stimulated greater immunoreactive active renin release from the juxtaglomerular cells of the kidney than the standard daily dose of V160.

The potency of aliskiren by comparison with valsartan was assessed according to the plasma levels achieved by each drug, by the calculation of the RPI. The RPI is a pharmacokinetic/pharmacodynamic index that takes into account actual drug exposure rather than the oral dose of the drug administered and has been used previously to characterize two different AT1R antagonists,

valsartan and candesartan (20). This correction is especially important in studies in which drug pharmacokinetics are nonlinear, as was the case in the present study. The RPI for A300 was 7.87 pg/ml per ng/ml (95% CI, 6.21 to 9.97), and that for V160 was 0.34 pg/ml per ng/ml (95% CI, 0.21 to 0.55). Thus, according to the RPI, exposure to ~20 times more valsartan than aliskiren is required to trigger the release of one renin molecule in plasma.

Finally, the duration of the decrease in urinary aldosterone was longer after A300 treatment than after V160 treatment. However, the decrease in BP was similar for both drugs in these mildly sodium-depleted normotensive individuals.

Combined Blockade of the RAS by Aliskiren and Valsartan

We have compared the effects on hormone and BP levels of a high dose of a renin inhibitor or a standard dose of an AT1R antagonist given alone with those of each of these components administered in combination (at half dose). Under conditions in which the pharmacokinetic parameters of neither drug were modified when the drugs were combined, combination of aliskiren with valsartan prevented the increase in PRA and plasma Ang I and Ang II concentrations that was observed with

63

Table 4. Plasma and urinary aldosterone concentrations^a

Parameter	Baseline	4 H Post-Dose	24 H Post-Dose	48 H Post-Dose	Cumulative Urine Aldosterone Excretion	
					From 0 to 24 h	From 0 to 48 h
Plasma aldosterone						
A150+V80	pg/ml	pg/ml	pg/ml	pg/ml		
A300	143 (111–184)	57 (48–69)	214 (167–273)	388 (297–506)		
V160	138 (108–177)	54 (47–62)	216 (159–292)	272 (205–359) ^b		
P	132 (96–182)	58 (46–72)	252 (187–339)	420 (336–524) ^c		
F _{3,33}	133 (97–182)	144 (11–188) ^{b,c,d}	296 (223–393)	308 (220–432)		
	0.18	39 ^e	4.1 ^f	7		
Urinary aldosterone	μg/h	μg/h	μg/h	μg/h	μg	μg
A150+V80	0.35 (0.24–0.5)	0.4 (0.31–0.53)	0.8 (0.63–1.02)	1.44 (1.16–1.79)	12 (9–17)	47 (38–58)
A300	0.3 (0.21–0.44)	0.35 (0.23–0.55)	0.81 (0.62–1.06)	1.16 (0.89–1.52)	13 (10–18)	40 (31–52)
V160	0.31 (0.21–0.44)	0.45 (0.34–0.6)	1.07 (0.86–1.34) ^b	1.63 (1.4–1.9)	18 (14–23) ^{b,c}	56 (46–68) ^c
P	0.3 (0.23–0.39)	0.83 (0.66–1.03) ^{b,c,d}	1.15 (0.9–1.48)	1.42 (1.11–1.83)	23 (18–28) ^{b,c,d}	56 (45–70) ^c
F _{3,33}	0.4	11 ^e	6 ^c	2.9	18 ^c	6 ^c

^a Data are geometric means (95% CI).
^b $P < 0.05$ versus A150+V80.
^c $P < 0.05$ versus A300.
^d $P < 0.05$ versus V160.
^e $P < 0.001$.
^f $P < 0.05$ by ANOVA.

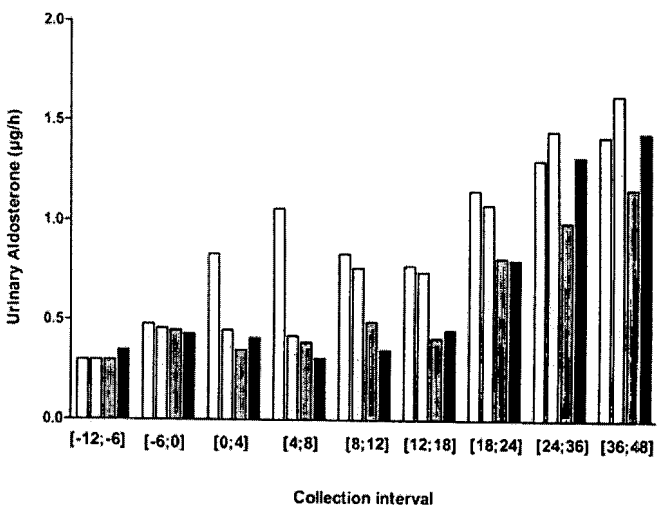


Figure 3. Time course of urine aldosterone excretion. ▨, A300; ▤, V160; ▩, A150+V80; □, placebo. Data are geometric means.

valsartan alone. The AUC_{0-24} of plasma active renin concentration for the A150+V80 combination was significantly higher than that achieved with 160 mg of valsartan and similar to that achieved by A300 alone. A300 and the A150+V80 combination decreased urinary aldosterone excretion for a similar duration, whereas V160 had a shorter effect. A300 and the A150+V80 combination thus seemed to be equipotent with regard to these two parameters. However, to interpret these results correctly, we must take into account that plasma aliskiren concentration does not increase proportionally to the dose given. The plasma concentrations of aliskiren increased by a factor of 4.4 (95% CI, 3.1 to 6.2), rather than by two, when the dose was doubled from 150 to 300 mg. This observation accounts for the larger-than-expected increase in the amount of renin released in response to A300, because the amount of renin release is directly related to the aliskiren concentration achieved at the level of the juxtaglomerular cells. After taking this nonproportionality into account, we can conclude that there is a synergistic effect on immunoreactive active renin release and on the decrease in urinary aldosterone excretion when these doses of a renin inhibitor (A150) and an AT1R antagonist (V80) are combined. In mildly sodium-depleted normotensive individuals, lower dose combination therapy lowered BP to a similar extent as either high-dose aliskiren monotherapy or standard-dose valsartan monotherapy. This may be due to the limited range of BP variation that can be detected in mildly sodium-depleted normotensive individuals, the large within-subject BP variability, and the low statistical power of the study for this parameter. The BP effects of a combination treatment associating various doses of aliskiren and valsartan need to be investigated in hypertensive patients.

Combined RAS inhibition makes it possible to use lower doses of each component to achieve a more effective and long-lasting RAS blockade (1). We show that, when nonlinearity of drug pharmacokinetics is taken into account, a combination of aliskiren (150 mg) and valsartan (80 mg) provided

Table 5. Mean arterial pressure^a

Drugs	Baseline MAP (mmHg)	Absolute Change in MAP			AUC of Changes in MAP	
		4 H Post-Dose (mmHg)	24 H Post-Dose (mmHg)	48 H Post-Dose (mmHg)	From 0 to 24 h (mmHg·h)	From 0 to 48 h (mmHg·h)
A150+V80	84 ± 3	−7.4 ± 5.2	−1 ± 4.6	0.8 ± 4.1	74 ± 85	81 ± 179
A300	83 ± 6	−4.9 ± 5.6	−1.2 ± 6	2.6 ± 6.1	70 ± 120	43 ± 235
V160	86 ± 6	−6.6 ± 5	−2.4 ± 6.4	−0.9 ± 4.3	121 ± 114	161 ± 198
P	86 ± 7	−0.3 ± 5.6	−1.3 ± 3.6	−0.7 ± 4.1	10 ± 86	34 ± 160
F _{3,33}	2.04	4.8 ^b	0.28	1.6	3.4 ^c	1.4

^a Data are means ± SD. MAP, mean arterial pressure.
^b *P* < 0.01 and ^c *P* < 0.05 by ANOVA.

more effective RAS inhibition than double the dose of the AT1 receptor antagonist (160 mg) or renin inhibitor (300 mg) alone. The question of the influence of dose selection and dosing interval remains critical for all RAS inhibitors and their effects on BP and end-organ protection (21–23). The additive or synergistic effects of such combinations are more evident at low doses (which are the usual dose) than at high doses (22). An additional advantage of synergy or additivity between two antihypertensive drugs, therefore, is that the doses of individual drugs may be reduced to achieve the same therapeutic response. In summary, as with the dual RAS blockade generated by combining an AT1R antagonist and an ACE inhibitor (1), the combination of two pharmacologic agents inhibiting the initial and final steps of the RAS (renin and the AT1 receptor, respectively) minimizes or even overcomes the “escape” that occurs with single-site RAS blockade in an acute setting.

Potential Impact of the Results

The long duration of action of aliskiren, alone or in combination with valsartan, on the increase in plasma immunoreactive active renin and the decrease in urinary aldosterone is an interesting finding. It suggests that in both the kidneys and the adrenal glands, Ang II can be efficiently blocked through renin inhibition with aliskiren. These favorable effects of aliskiren may be due to a combination of the long plasma half-life of this drug and its high affinity for human renin in the low nanomolar range (24), which compensates for its low (2.6%) oral bioavailability. As observed with another renin inhibitor, remikiren (25), uptake by the kidney might also provide a drug reservoir that may prolong its intrarenal pharmacologic activity. Such characteristics may have useful clinical consequences. Hollenberg *et al.* (26) showed that renin inhibitors induce a greater renal vasodilator response than ACE inhibitors in sodium-restricted healthy subjects, an observation also made with remikiren in guinea pigs (27). Under circumstances in which intrarenal activation of Ang II production occurs *via* ACE- or non-ACE-dependent pathways, such as in diabetic nephropathy or in black hypertensive individuals on a high-salt diet (28), specific renal benefits thus are expected from renin inhibition in renal tissue (29) by the administration of an orally active renin inhibitor. This would be especially true if the mechanisms of intrarenal renin suppression are deficient in these forms of hypertension in humans (30). Finally, the prolonged

inhibition of aldosterone excretion by aliskiren alone or in combination with valsartan, which may also be due to direct inhibition of the adrenal RAS (31), may be *per se* potentially beneficial to patients with chronic nephropathies (32).

These investigations of single-dose administration in mildly sodium-depleted normotensive individuals were performed to test the plausibility of a pharmacologic synergy or additivity of two RAS inhibitors acting at different steps of the pathway, renin and AT1 receptors. They have shown that the interruption of the RAS at the level of the Ang II–renin feedback with a low-dose combination of aliskiren and valsartan is similar to a high dose of aliskiren but more marked than with the standard dose of valsartan 160 mg. These results support further clinical studies at different doses of these compounds to investigate the long-term effects of renin inhibitor–AT1R antagonist combinations in various clinical contexts, including hypertension, chronic proteinuric nephropathies, and chronic heart failure. Indeed, results obtained in recent clinical trials suggest enhanced nephroprotective (3) and cardioprotective (2) effects of the dual RAS blockade with ACE inhibitors and AT1 receptor antagonists.

Acknowledgments

This study was supported by Novartis-Pharma (Basel, Switzerland). We thank the nursing staff at the Clinical Investigation Center for carrying out our protocol. The technical contribution of Christiane Dollin in performing the assays is also much appreciated. We thank Sabine Vuillier, PhD, and Patrick Trunet, MD, at Novartis for helpful discussions.

References

1. Azizi M, Menard J: Combined blockade of the renin-angiotensin system with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 receptor antagonists. *Circulation* 109: 2492–2499, 2004
2. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Yusuf S, Pfeffer MA: Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: The CHARM-Added trial. *Lancet* 362: 767–771, 2003
3. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T: Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and

- angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): A randomised controlled trial. *Lancet* 361: 117–124, 2003
4. Okunishi H, Miyazaki M, Toda N: Evidence for a putatively new angiotensin II-generating enzyme in the vascular wall. *J Hypertens* 2: 277–284, 1984
 5. Urata H, Kinoshita A, Misono KS, Bumpus FM, Husain A: Identification of a highly specific chymase as the major angiotensin II-forming enzyme in the human heart. *J Biol Chem* 265: 22348–22357, 1990
 6. Linz W, Wiemer G, Gohlke P, Unger T, Scholkens BA: Contribution of kinins to the cardiovascular actions of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Pharmacol Rev* 47: 25–49, 1995
 7. Juillera L, Nussberger J, Ménard J, Mooser V, Christen Y, Waeber B, Graf P, Brunner HR: Determinants of angiotensin II generation during converting enzyme inhibition. *Hypertension* 16: 564–572, 1990
 8. Forclaz A, Maillard M, Nussberger J, Brunner HR, Burnier M: Angiotensin II receptor blockade: Is there truly a benefit of adding an ACE inhibitor? *Hypertension* 41: 31–36, 2003
 9. Nussberger J, Wuerzner G, Jensen C, Brunner HR: Angiotensin II suppression in humans by the orally active renin inhibitor Aliskiren (SPP100): Comparison with enalapril. *Hypertension* 39: E1–E8, 2002
 10. Stanton A, Jensen C, Nussberger J, O'Brien E: Blood pressure lowering in essential hypertension with an oral renin inhibitor, aliskiren. *Hypertension* 42: 1137–1143, 2003
 11. Fossa AA, De Pasquale MJ, Ringer LJ, Winslow RL: Synergistic effect on reduction in blood pressure with coadministration of a renin inhibitor or an angiotensin-converting enzyme inhibitor with an angiotensin II receptor antagonist. *Drug Dev Res* 33: 422–428, 1994
 12. Azizi M, Chatellier G, Guyene T, Murieta-Geoffroy D, Ménard J: Additive effects of combined angiotensin converting enzyme inhibition and angiotensin II antagonism on blood pressure and renin release in sodium depleted normotensives. *Circulation* 92: 825–834, 1995
 13. Azizi M, Guyene TT, Chatellier G, Wargon M, Ménard J: Additive effects of enalapril and losartan on blood pressure and plasma active renin. *Hypertension* 29: 634–640, 1997
 14. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Laragh J, McInnes GT, Mitchell L, Plat F, Schork A, Smith B, Zanchetti A: Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: The VALUE randomised trial. *Lancet* 363: 2022–2031, 2004
 15. Menard J, Guyene TT: Commentary: Renin assays: A debate for clinicians, not only for specialists. *J Hypertens* 13: 367–369, 1995
 16. de Gasparo M, Cumin F, Nussberger J, Guyenne TT, Wood JM, Menard J: Pharmacological investigations of a new renin inhibitor in normal sodium-unrestricted volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 27: 587–596, 1989
 17. Menard J, Boger RS, Moyse DM, Guyene TT, Glassman HN, Kleinert HD: Dose-dependent effects of the renin inhibitor zankiren HCl after a single oral dose in mildly sodium-depleted normotensive subjects. *Circulation* 91: 330–338, 1995
 18. Senn S. *Cross-Over Trials in Clinical Research*, Chichester, J. Wiley, 2000
 19. Aickin M, Gensler H: Adjusting for multiple testing when reporting research results: The Bonferroni vs Holm methods. *Am J Public Health* 86: 726–728, 1996
 20. Azizi M, Bissery A, Lamarre-Cliche M, Menard J: Integrating drug pharmacokinetics for phenotyping individual renin response to angiotensin II blockade in humans. *Hypertension* 43: 785–790, 2004
 21. Maillard MP, Wurzner G, Nussberger J, Centeno C, Burnier M, Brunner HR: Comparative angiotensin II receptor blockade in healthy volunteers: The importance of dosing. *Clin Pharmacol Ther* 71: 68–76, 2002
 22. Morgan T, Griffiths C, Delbridge L: Low doses of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin type 1 blockers have a synergistic effect but high doses are less than additive. *Am J Hypertens* 15: 1003–1005, 2002
 23. Mann DL, Deswal A: Angiotensin-receptor blockade in acute myocardial infarction—A matter of dose. *N Engl J Med* 349: 1963–1965, 2003
 24. Wood JM, Maibaum J, Rahuel J, Grutter MG, Cohen NC, Rasetti V, Ruger H, Goschke R, Stutz S, Fuhrer W, Schilling W, Rigollier P, Yamaguchi Y, Cumin F, Baum HP, Schnell CR, Herold P, Mah R, Jensen C, O'Brien E, Stanton A, Bedigian MP: Structure-based design of aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun* 308: 698–705, 2003
 25. Richter WF, Whitby BR, Chou RC: Distribution of remikiren, a potent orally active inhibitor of human renin, in laboratory animals. *Xenobiotica* 26: 243–254, 1996
 26. Fisher ND, Allan DR, Gaboury CL, Hollenberg NK: Intrarenal angiotensin II formation in humans. Evidence from renin inhibition. *Hypertension* 25: 935–939, 1995
 27. el Amrani AI, Menard J, Gonzales MF, Michel JB: Effects of blocking the angiotensin II receptor, converting enzyme, and renin activity on the renal hemodynamics of normotensive guinea pigs. *J Cardiovasc Pharmacol* 22: 231–239, 1993
 28. Aviv A, Hollenberg NK, Weder AB: Sodium glomerulopathy: Tubuloglomerular feedback and renal injury in African Americans. *Kidney Int* 65: 361–368, 2004
 29. van Paassen P, de Zeeuw D, Navis G, de Jong PE: Renal and systemic effects of continued treatment with renin inhibitor remikiren in hypertensive patients with normal and impaired renal function. *Nephrol Dial Transplant* 15: 637–643, 2000
 30. Saruta T, Saade GA, Kaplan NM: A possible mechanism for hypertension induced by oral contraceptives. Diminished feedback suppression of renin release. *Arch Intern Med* 126: 621–626, 1970
 31. Mulrow PJ, Franco-Saenz R: The adrenal renin-angiotensin system: A local hormonal regulator of aldosterone production. *J Hypertens* 14: 173–176, 1996
 32. Hostetter TH, Ibrahim HN: Aldosterone in chronic kidney and cardiac disease. *J Am Soc Nephrol* 14: 2395–2401, 2003

- [Translational Medicine](#)
 - [Online Books](#)
 - [Online Book Collections](#)
 - [Encyclopedias and Reference Works](#)
 - [Submit Proposal](#)
- [Resources](#)
 - [For Authors & Editors](#)
 - [For Readers](#)
 - [For Librarians](#)
 - [For Consortia](#)
 - [For Advertisers](#)
 - [For Publication Planners](#)
 - [For Communications Professionals](#)
- [Services](#)
 - [Healthcare Communications](#)
 - [Pre-publication Support](#)
 - [Reprints and ePrints](#)
 - [Supplements](#)
 - [Drug/Clinical Trial Evaluations](#)
 - [Corporate Books](#)
 - [Foreign Rights](#)
 - [Advertising](#)
 - [Alerting Services](#)
 - [Manuscript Submission](#)
 - [Contacts](#)
- [Subscribe](#)

Drug Development and Industrial Pharmacy

Advanced Search

Go

All Books and Journals

- [Home](#)
- [All Issues](#)
- [Current Issue](#)
- [Early Online](#)
- [Aims & Scope](#)
- [Editorial Board](#)
- [Instructions for Authors](#)

informa

healthcare

[Issue TOC](#) | [Previous Article](#) | [Next Article](#)

Alternative Granulation Technique: Melt Granulation

1996, Vol 22, No. 9-10 , Pages 917-924 (doi:10.3109/03639049609065921)

- PDF (596 KB)

- [Permissions](#)

Alan Royce, Jiwaji Suryawanshi, Udayan Shah and Krishna Vishnupad

Drug Delivery Systems, Technical R&D, Sandoz Research Institute, Sandoz Pharmaceuticals Corp., 59 Route 10, E Hanover, New Jersey, 07936-1080

Warner Lambert Co., 400 W. Lincoln Ave., Lititz, Pennsylvania, 17543

Abstract

A melt granulation process has been investigated (1, 2) which efficiently agglomerates pharmaceutical powders for use in both immediate- and sustained-release solid dosage forms. The process utilizes materials that are effective as granulating fluids when they are in the molten state. Cooling of the agglomerated powders and the resultant solidification of the molten materials completes the granulation process. Both the molten agglomeration and cooling solidification were accomplished in a high shear Collette Gral mixer equipped with a jacketed bowl. Hence, the melt granulation process replaces the conventional granulation and drying operations which use water or alcohol solutions. The melt granulation process has been investigated using immediate- and sustained-release TAVIST® (clemastine fumarate USP) tablet formulations. The TAVIST granulations have been characterized by power consumption monitoring, measurement of the granulation particle size distribution, bulk and tapped density determinations, and loss-on-drying measurements. Scale-up of the melt granulation process for the sustained release TAVIST tablet formulation was judged successful based on a comparison of the hardness, friability, weight uniformity during compression, disintegration time, and dissolution rate data obtained at different manufacturing scales.

- [PDF \(596 KB\)](#)
- [PDF Plus \(324 KB\)](#) - [What is PDF Plus?](#)

Publish in as little
as 5 weeks with



Drug Development &
Industrial Pharmacy

Purchase online
book content
by chapter



[Email Content Alerts](#)

[Why publish with us](#)

PubMed

 Search

Display Settings: Abstract

ELSEVIER
FULL-TEXT ARTICLE[Eur J Pharm Sci.](#) 2002 Feb;15(1):71-8.

Preparation and characterisation of ibuprofen-poloxamer 188 granules obtained by melt granulation.

[Passerini N](#), [Albertini B](#), [González-Rodríguez ML](#), [Cavallari C](#), [Rodríguez L](#).Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università degli Studi di Bologna, Via S. Donato 19/2, 40127 Bologna, Italy. passerin@biocfarm.unibo.it

Abstract

The aim of this study was to prepare, by melt granulation, granules containing ibuprofen as a poorly water soluble model drug in order to improve its dissolution rate and its availability; lactose as a diluent and poloxamer 188 (Lutrol F68), as a new meltable hydrophilic binder, were used. The granules were prepared in a laboratory-scale high-shear mixer, using a jacket temperature of 50 degrees C and an impeller speed of 500 rpm. The particle size analysis shows that the main fraction was between 200 and 500 microm, while the determination of drug content indicated that ibuprofen was quite uniformly distributed in all the fractions. Scanning Electron Microscopy (SEM), image and fractal analysis revealed that the granules did not have a perfect spherical shape and a rugged surface ($D(s)=2.6475$). The in vitro dissolution tests showed an increase in the dissolution rate of granules compared to pure drug and physical mixture. The characterisation of the samples, performed by Differential Scanning Calorimetry (DSC) and X-ray powder diffraction (XRD), suggests that the improvement of dissolution rate could be correlated to the formation of a eutectic mixture between the drug and the binder. Stability studies indicated that the granule properties do not change, at least after 1 year of storage at 25 degrees C. In conclusion, the results of this work suggest that the melt granulation technique is an easy and fast method to improve the dissolution rate of ibuprofen, using poloxamer 188 as a new hydrophilic meltable binder.

PMID: 11803133 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Publication Types, MeSH Terms, Substances**LinkOut - more resources**

PubMed

 Search

Display Settings: Abstract

ELSEVIER
FULL-TEXT ARTICLEInt J Pharm. 2003 Apr 30;256(1-2):53-63.

Formulation design of carbamazepine fast-release tablets prepared by melt granulation technique.

Perissutti B, Rubessa F, Moneghini M, Voinovich D.Department of Pharmaceutical Sciences, University of Trieste, Piazzale Europa 1, 34127, Trieste, Italy. beatriceperissutti@hotmail.com

Abstract

This work describes a new approach to prepare a fast-release dosage form for carbamazepine (CBZ), involving the use of melt granulation process in high shear mixer for the production of tablets. In particular, the granules containing CBZ were prepared using polyethylene glycol (PEG) 4000 as a melting binder and lactose monohydrate as a hydrophilic filler. The potential of the intragranular addition of crospovidone as a dissolution enhancer and a disintegrant agent was also evaluated. After the analysis of their solid state performed by means of X-ray powder diffraction (XRD) and differential scanning calorimetry (DSC), the granules were characterised from the technological and dissolution point of view. The subsequent step encompassed the preparation and the evaluation of the tablets, including the effect of the extragranular introduction of crospovidone. Besides the remarkable enhancement of drug dissolution rate of the granulates in comparison to physical mixtures and pure drug, no significant differences were found between the dissolution profiles of the granulates containing lactose or crospovidone. However, the difficult disintegration and bad dissolution performance of the tablets not containing intragranular crospovidone highlight the necessity of this disintegrant in the granulating mixture. Moreover, the extragranular addition of a small amount of crospovidone gave rise to a further amelioration of the disintegration and dissolution performances.

PMID: 12695011 [PubMed - indexed for MEDLINE]

MeSH Terms, Substances**LinkOut - more resources**

PubMed

 Search

Display Settings: Abstract

ELSEVIER
FULL-TEXT ARTICLEEur J Pharm Biopharm. 2001 Sep;52(2):181-90.

Properties of lipophilic matrix tablets containing phenylpropanolamine hydrochloride prepared by hot-melt extrusion.

Liu J, Zhang F, McGinity JW.College of Pharmacy, The University of Texas at Austin, Austin, TX, USA. jiping.liu@sanofi-synthelabo.com

Abstract

The objective of the present study was to investigate the influence of formulation factors on the physical properties of hot-melt extruded granules and compressed tablets containing wax as a thermal binder/retarding agent, and to compare the properties of granules and tablets with those prepared by a high-shear melt granulation (MG) method. Powder blends containing phenylpropanolamine hydrochloride, Precirol and various excipients were extruded in a single-screw extruder at open-end discharge conditions. The extrudates were then passed through a 14-mesh screen to form granules. The extrusion conditions and the optimum amount of wax to function as the thermal binder were dependent on the properties of the filler excipients. At the same wax level, drug release from tablets decreased in the order of using microcrystalline cellulose (MCC), lactose and Emcompress as the filler excipient. The observed differences in the dissolution properties of the tablets were due to the differences in the solubility, swellability and density of the filler excipients. Replacing Precirol with Sterotex K, a higher melting point wax, resulted in slightly increased dissolution rates, when the extrusion was performed at the same temperature conditions. Hot-melt extruded granules were observed to be less spherical than high-shear melt granules and showed lower values of bulk/tap densities. However, tablets containing MCC or lactose granules prepared by hot-melt extrusion (HME) exhibited higher hardness values. Slower drug release rates were found for tablets containing MCC by HME compared with MG. Analysis of the hot-melt extruded granules showed better drug content uniformity among granules of different size ranges compared with high-shear melt granules, resulting in a more reproducible drug release from the corresponding tablets.

PMID: 11522484 [PubMed - indexed for MEDLINE]

MeSH Terms, Substances**LinkOut - more resources**

PubMed

 Search

Display Settings: Abstract

ELSEVIER
FULL-TEXT ARTICLE

Int J Pharm. 2006 Dec 1;326(1-2):89-93. Epub 2006 Jul 10.

Melt granulation using a twin-screw extruder: a case study.

Van Melkebeke B, Vermeulen B, Vervaet C, Remon JP.

Laboratory of Pharmaceutical Technology, Ghent University, Harelbekestraat 72, B-9000 Ghent, Belgium.

Abstract

The purpose of this study was to use a twin-screw extruder for melt granulation. Polyethylene glycols (PEG 400 and 4000) were used as binders for the development of a drinking water formulation with immediate drug release. The effect of drug content, PEG 400/4000-ratio, surfactant (type and concentration) and granulation temperature on granule properties and dissolution characteristics was determined. The granulation temperature had an important influence on the granule formation. High yield (95% of the granules <1400 microm) was obtained only at a temperature near the melting point of PEG 4000. During granulation the drug of BCS class II was finely dispersed in the PEGs, creating a micro-environment around the drug particles enhancing the dissolution rate. To obtain complete drug release within 10 min for a formulation containing 10% drug, the addition of 2% (w/w) surfactant (polysorbate 80 or Cremophor RH40) was required. At a higher drug content (20%), the PEG 4000 concentration had to be increased to 20% to improve granule properties and 4% polysorbate 80 was required to obtain 100% drug release. X-ray diffractograms showed distinct peaks of crystalline drug, the crystallinity of the drug did not change after 50 days, independent of the storage conditions.

PMID: 16949222 [PubMed - indexed for MEDLINE]

MeSH Terms, Substances

LinkOut - more resources



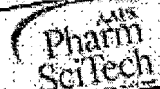
PubMed
Central

Search

Journal List



springer.com



This journal

AAPS PharmSciTech

Toc Alerts

Submit Online

Open Choice

Journal List > AAPS PharmSciTech > v.5(3); Sep 2004

AAPS PharmSciTech. 2004 September; 5(3): 51–56.

Published online 2004 July 12. doi: 10.1208/pt050343

PMCID: PMC2750266

Copyright © American Association of Pharmaceutical Scientists 2004

Preparation and evaluation of diltiazem hydrochloride-gelucire 43/01 floating granules prepared by melt granulation

Shyam Shimpi, Bhaskar Chauhan, K. R. Mahadik, and Anant Paradkar[✉]

Department of Pharmaceutics, Bharati Vidyapeeth Deemed University, Poona College of Pharmacy, Erandawane, 411 038 Pune, Maharashtra India

Anant Paradkar, Phone: +91-20-25437237, Fax: +91-20-25439383, Email: arparadkar@rediffmail.com.

[✉]Corresponding author.

Received February 3, 2004

► This article has been cited by other articles in PMC.

Abstract

The basic objective of this study was to explore the application of Gelucire 43/01 for the design of multi-unit floating systems of a highly water-soluble drug diltiazem HCl. Diltiazem HCl-Gelucire 43/01 granules were prepared by melt granulation technique. The granules were evaluated for in vitro and in vivo floating ability, surface topography, and in vitro drug release. Aging effect on storage was valuated using scanning electron microscopy, hot stage polarizing microscopy (HSPM), differential scanning calorimetry (DSC), and in vitro drug release. Granules were retained in stomach at least for 6 hours. Approximately 65% to 80% drug was released over 6 hours with initial fast release from the surface. Surface topography, HSPM, DSC study of the aged samples showed phase transformation of Gelucire. The phase transformation also caused significant increase in drug release. In conclusion, hydrophobic lipid, Gelucire 43/01, can be considered as an effective carrier for design of a multi-unit floating drug delivery system of highly water-soluble drugs such as diltiazem HCl.

Keywords: multi-unit lipid granules, floating, diltiazem hydrochloride, Gelucire, aging

References

1. Iannuccelli V, Coppi G, Bernabei MT, Camerani R. Air compartment multiple-unit system for prolonged gastric residence. Part I. Formulation study. *Int J Pharm*. 1998;174:47–54. doi: 10.1016/S0378-5173(98)00229-4. [Cross Ref]
2. Santus G, Lazzarini G, Bottoni G, et al. An *in vitro-in vivo* investigation of oral bioadhesive controlled release furosemide formulations. *Eur J Pharm Biopharm*. 1997;44:39–52. doi: 10.1016/S0939-6411(97)00100-8. [Cross Ref]
3. Deshpande AA, Rhodes CT, Shah NH, Malick AW. Controlled-release drug delivery systems for prolonged gastric residence: an overview. *Drug Dev Ind Pharm*. 1996;22:531–539. doi: 10.3109/03639049609108355. [Cross Ref]
4. Deshpande AA, Shah NH, Rhodes CT, Malick W. Development of a novel controlled-release system for gastric retention. *Pharm Res*. 1997;14:815–819. doi: 10.1023/A:1012171010492. [PubMed] [Cross Ref]
5. Menon A, Ritschel WA, Sakr A. Development and evaluation of a monolithic floating dosage form for furosemide. *J Pharm Sci*. 1994;83:239–245. doi: 10.1002/jps.2600830225. [PubMed] [Cross Ref]
6. Whitehead L, Fell JT, Collett JH, Sharma HL, Smith AM. Floating dosage forms: an in vivo study demonstrating prolonged gastric

8. Ching HS, Park H, Kelly JR. Bioadhesive polymers as platform for oral controlled drug delivery. II. Synthesis and evaluation of some swelling water-insoluble bioadhesive polymers. *J Pharm Sci.* 1985;74:399–405. doi: 10.1002/jps.2600740407. [PubMed] [Cross Ref]

9. Kaniwa N, Aoyagi N, Ogata H, Ejima A. Gastric emptying of enteric coated drug preparations. II. Effect of size and density of enteric coated drug preparations and food on the gastric emptying rates in humans. *J Pharmacobiodyn.* 1988;11:571–575. [PubMed]

10. Efentakis M, Koutlis A, Vlachou M. Development and evaluation of oral multiple-unit and single-unit hydrophilic controlled-release systems. *AAPS PharmSciTech.* 2000;1(4):E34–E34. doi: 10.1208/pt010434. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]

11. Dennis AB, Farr SJ, Kellaway MW, Taylor G, Davidson R. In vivo evaluation of rapid release and sustained release Gelucire capsule formulations. *Int J Pharm.* 1990;65:85–100. doi: 10.1016/0378-5173(90)90013-T. [Cross Ref]

12. Remunan C, Bretal M, Nunez A, Bila Jato JL. Accelerated stability of sustained release tablet prepared with Gelucire. *Int J Pharm.* 1992;80:151–159. doi: 10.1016/0378-5173(92)90273-5. [Cross Ref]

13. Saraiya D, Bolton D. The use of Percirol to prepare sustained release tablets of theophylline and quinidine gluconate. *Drug Dev Ind Pharm.* 1990;16:1963–1969. doi: 10.3109/03639049009023634. [Cross Ref]

14. Li S, Lin S, Chien YW, Daggy BP, Mirchandani HL. Statistical optimization of gastric floating system for oral controlled delivery of calcium. *AAPS PharmSciTech.* 2001;2(1):E1–E1. doi: 10.1208/pt020101. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]

15. Kumar K, Shah MH, Ketkar AR, Kadam SS, Paradkar A. Effect of drug solubility and different excipients on floating behavior and release from glyceryl mono-oleate matrices. *Int J Pharm.* 2003.

16. Ainaoui A, Vergnaud JM. Modelling the plasma drug level with oral controlled release forms with lipidic Gelucire. *Int J Pharm.* 1998;169:155–162. doi: 10.1016/S0378-5173(98)00105-7. [Cross Ref]

17. Sheu MT, Hsia AHO. Polyglycolized saturated glycerides as carrier and enhancer for drug penetration. *Chin Pharm J.* 2001;53:107–111.

18. Barker SA, Yap SP, Yuen KH, McCoy CP, Murphy JR, Craig DQM. An investigation into the structure and bioavailability of α -tocopherol dispersion in Gelucire 44/14. *J Control Release.* 2003;91:477–488. doi: 10.1016/S0168-3659(03)00261-X. [PubMed] [Cross Ref]

19. Sutananta W, Craig DQM, Newton JM. An evaluation of the mechanisms of drug release from glycerides bases. *J Pharm Pharmacol.* 1995;47:182–187. [PubMed]

20. Ketkar AR, Patil VB, Paradkar AR. *Computer Aided Exploratory Data Analysis Model Fitting for Dissolution Kinetics: 4th International Symposium on Advances in Technology and Business Potential of New Drug Delivery System.* Mumbai, India: Controlled Release Society Indian; 2002. pp. 62–62.

21. Parab PV, Oh CK, Ritschel WA. Sustained release from Precirol(glycerol palmito-stearate) matrix: effect of mannitol and hydroxypropyl methylcellulose on the release of theophylline. *Drug Dev Ind Pharm.* 1986;12:1309–1327. doi: 10.3109/03639048609065861. [Cross Ref]

22. Kaur R, Grant DJW, Eaves T. Comparison of polyethylene glycol and polyoxyethylene stearate as excipients for solid dispersion systems of griseofulvin and tolbutamide. II. Dissolution and solubility studies. *J Pharm Sci.* 1980;69:1321–1326. doi: 10.1002/jps.2600691122. [PubMed] [Cross Ref]

23. Savolainen M, Herder J, Khoo C, et al. Evaluation of polar lipid-hydrophilic polymer microparticles. *Int J Pharm.* 2003;262:47–62. doi: 10.1016/S0378-5173(03)00336-3. [PubMed] [Cross Ref]

24. Sutananta W, Craig DQM, Newton JM. The effects of ageing on the thermal behaviour and mechanical properties of pharmaceutical glycerides. *Int J Pharm.* 1994;111:51–62. doi: 10.1016/0378-5173(94)90401-4. [Cross Ref]

25. Sutananta W, Craig DQM, Newton JM. An investigation into the effect of preparation condition and storage on the rate of drug release from pharmaceutical glycerides bases. *J Pharm Pharmacol.* 1995;47:355–359. [PubMed]

26. Roussin P, Duddu S. Sustained release theophylline formulations, excipient systems and methods of production. US patent 6 171 615. January 9, 2001.

OCHOA D., Lourdes; IGARTUA O., Manuela; HERNÁNDEZ M., Rosa M^a; R. GASCÓN,
Alicia; PEDRAZ M., José L.

GRANULACIÓN POR FUSIÓN EN MEZCLADORES GRANULADORES DE ALTA
VELOCIDAD

Vitae, Vol. 13, Núm. 1, marzo, 2006, pp. 40-47

Universidad de Antioquia
Colombia

Disponible en: <http://redalyc.uaemex.mx/src/inicio/ArtPdfRed.jsp?iCve=169813260006>

vitae

Vitae

ISSN (Versión impresa): 0121-4004

vitae@udea.edu.co

Universidad de Antioquia

Colombia

¿Cómo citar? : Número completo : Más información del artículo : Página de la revista

www.redalyc.org

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

GRANULACIÓN POR FUSIÓN EN MEZCLADORES GRANULADORES DE ALTA VELOCIDAD

MELT GRANULATION IN HIGH SHEAR MIXER

Lourdes OCHOA D.¹, Manuela IGARTUA O.¹, Rosa M^a HERNÁNDEZ M.¹,
Alicia R. GASCÓN¹ y José L. PEDRAZ M.^{1*}

Recibido: Octubre 18 de 2005 Aceptado: Marzo 02 de 2006

RESUMEN

La granulación por fusión en un solo paso es una técnica alternativa basada en la utilización de un agente aglutinante sólido que funde a temperaturas entre 50-80 °C, en lugar de solventes acuosos u orgánicos. Esta propiedad permite emplear esta técnica para la formulación de fármacos sensibles a la humedad, evitar el controvertido uso de solventes orgánicos y acortar el proceso de granulación en términos de tiempo y energía al eliminar la fase de secado. Asimismo, una adecuada selección del agente aglutinante y del resto de excipientes permitirá el desarrollo y elaboración de formas farmacéuticas tanto de liberación inmediata como de liberación controlada. Uno de los equipos más empleados en la granulación por fusión es el mezclador granulador de alta velocidad, que permite realizar esta técnica en un solo paso. Además, una vez optimizado el proceso, permite su aplicación a escala industrial. En este artículo se realiza una descripción de la técnica de granulación por fusión y las variables que influyen en dicho proceso en un mezclador granulador de alta velocidad.

Palabras clave: Granulación por fusión, mezclador granulador de alta velocidad, aglutinante.

ABSTRACT

Melt granulation in a high-shear mixer is an alternative technique that converts fine powders into granules. The powder agglomeration is promoted by the addition of a low melting point binder, which is solid at room temperature and melts at relatively low temperatures (50-80 °C). This technique is a good alternative to the conventional wet granulation process when the use of solvents is not indicated. Moreover, it offers several advantages since the drying phase is eliminated and the process is less consuming in terms of time and energy. By selecting the suitable binder, melt granulation can be used either to prepare immediate or controlled release formulations. One of the equipments most commonly used for melt granulation is the high shear mixer, which allows to development the process in "one-step". Additionally, when the process is optimized, it makes possible the industrial scaling-up. This paper focuses on the description of the melt granulation technique and the parameters that influence the process in high shear mixers.

Key words: Melt granulation, high shear mixer, binder.

1 Laboratorio de Farmacia y Tecnología Farmacéutica Facultad de Farmacia. Universidad del País Vasco (UPV-EHU), Paseo de la Universidad Nº 7, 01006 Vitoria-Gasteiz. España.

* Autor a quien se debe dirigir la correspondencia: knppemuj@vf.ehu.es

96

INTRODUCCIÓN

La granulación es un proceso de aglomeración de partículas primarias de polvo para formar estructuras mayores denominadas gránulos. Generalmente, este granulado se utiliza como producto intermedio en la fabricación de comprimidos y cápsulas, aunque también puede ser empleado como producto final. Las principales razones por las cuales se recurre a la granulación de una mezcla pulverulenta son las siguientes:

- Prevenir la segregación de sus componentes.
- Mejorar las propiedades de flujo.
- Mejorar las características de compactación.

La preparación de un granulado puede realizarse por vía seca o vía húmeda según se adicione o no un solvente a la mezcla de polvos. La elección del método de granulación dependerá por un lado de la aplicación que se quiera dar al granulado y por otro de las propiedades físico químicas del principio activo y de los excipientes de la formulación, en particular de su sensibilidad a la humedad y al calor (1).

Granulación por vía seca

Conocida como “granulación por doble compresión”, se produce mediante la agregación de los componentes en polvo sometidos a alta presión seguida de una fragmentación o troceado y posterior granulación mediante tamización para conseguir el tamaño de gránulo deseado. Las técnicas más empleadas son el briqueteado (slugging) y la compactación con rodillos. Esta vía se puede utilizar como alternativa a la vía húmeda cuando el fármaco que se va a granular es sensible a la humedad, a los líquidos de granulación, o no es estable a altas temperaturas de secado. Sus principales inconvenientes son que la mezcla debe presentar ciertas propiedades cohesivas, la formación de polvo y la baja reproducibilidad en las propiedades finales del granulado.

Granulación por vía húmeda

Consiste en un proceso de amasado de una mezcla de polvos en presencia de un líquido de granulación, agua o solvente orgánico, que puede llevar disuelto un agente aglutinante o incorporarse con el resto de los componentes de la mezcla para favorecer la adhesión de las partículas una vez secado el granulado.

La figura 1 muestra esquemáticamente las etapas de la granulación por vía húmeda y los equipos necesarios para llevarla a cabo de forma conven-

cional o mediante un proceso desarrollado en “un solo paso”.

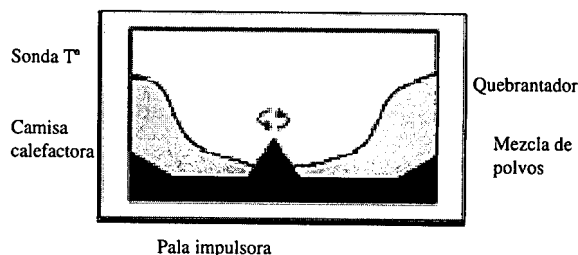


Figura 1. Proceso de granulación por vía húmeda convencional y en “un solo paso”.

Como puede observarse, el empleo del mezclador granulador de alta velocidad (MGAV) o del lecho fluido permite realizar la granulación en “un solo paso” ya que un mismo equipo permite realizar las etapas de mezclado, humectación, granulación y secado. Esto significa una reducción en el número de equipos que se deben utilizar, lo que simplifica considerablemente el proceso y evita posibles problemas en la manipulación o pérdidas que pueden producirse entre un equipo y otro.

La granulación por vía húmeda presenta también algunos inconvenientes, como son la posibilidad de hidrólisis del principio activo en presencia de agua, la necesidad de prolongados tiempos de secado y la pérdida de estabilidad del principio activo por la exposición al calor durante la fase de secado. Los solventes orgánicos se pueden utilizar como alternativa para fármacos sensibles a la humedad o cuando se precisan tiempos de secado cortos; sin embargo, su uso requiere trabajar en locales e instalaciones antideflagrantes, lo que aumenta mucho el coste de la producción.

Otra posibilidad para la elaboración de granulados es la granulación por fusión, que puede ser considerada como una modificación de la granulación por vía húmeda (1, 2 y 3).

Para la realización de este artículo se hizo una revisión bibliográfica durante los últimos 18 meses consultando las bases de datos Scienccedirect y SciFinder Scholar 2006 Edition.

¿Qué es la granulación por fusión?

La granulación por fusión es un proceso en el que la granulación se produce por la adición de un agente aglutinante que es sólido a temperatura ambiente pero funde a temperaturas relativamente bajas. Normalmente se trabaja con sustancias de punto de fusión en torno a 50-80°C, tanto de natu-

4

raleza hidrófila como lipófila (4). El agente aglutinante puede añadirse ya fundido sobre la mezcla de polvos precalentada (5) o en forma sólida junto con el resto de componentes de la mezcla, de tal forma que la granulación se desarrolla en “un solo paso” al fundir el aglutinante en el seno de la mezcla (6). En este caso, dependiendo del equipo empleado, el agente aglutinante fundirá por el calor generado por una corriente de aire caliente (granulación en lecho fluido), por la acción de una camisa calefactora, por la fricción de los componentes de la mezcla producida por un impulsor durante la fase de mezclado y amasado (7, 8), o por la combinación de estas dos acciones como ocurre en el mezclador granulador de alta velocidad. En cualquier caso, tras la fusión, el agente aglutinante actúa como líquido de unión de las partículas de polvo de forma similar al líquido adicionado en los procesos de vía húmeda (2). Dependiendo de la cantidad de aglutinante añadido, de los componentes que constituyen la mezcla y de la elección de las condiciones del proceso, es posible obtener gránulos o incluso pellets (8, 9). En este sentido, los resultados descritos por Heng *et al.* (10), y Seo *et al.* (11) pusieron de manifiesto que una alta velocidad de mezcla y tiempos prolongados de amasado favorecen la formación de pellets.

Las principales ventajas que presenta la granulación por fusión son las siguientes: evita la formación de polvo, elimina la fase de secado haciendo el proceso de granulación más corto, y evita el uso de solventes y los posibles problemas que derivan de ello (hidrólisis de principio activo, empleo de equipos ignífugos etc.). Su mayor inconveniente es que no se puede aplicar a sustancias termolábiles a las temperaturas habituales de trabajo.

Equipos

Los equipos más empleados en la granulación por fusión son el mezclador granulador de alta velocidad (12) y el lecho fluido (13, 14, 15, 16). Ambos equipos pueden realizar la granulación en un solo paso, lo que permite simplificar considerablemente el tiempo y los costes asociados a los procesos de granulación tradicionales. Además, una vez optimizado el proceso y controlando las variables que pueden influir sobre él, estos equipos permiten la aplicación del proceso a escala industrial (17, 18, 19).

Una cuestión que se debe tener en cuenta a la hora de seleccionar el equipo de granulación más adecuado, es su influencia sobre las características del granulado que se va a realizar. Diversos estudios descritos en la bibliografía ponen de manifiesto que los gránulos obtenidos con el MGAV son más densos que los resultantes del lecho fluido, debido a las altas fuerzas de cizalla y de compactación ejercidas por la pala impulsora del equipo (20, 21). Por consiguiente, una misma formulación puede presentar distinto comportamiento biofarmacéutico dependiendo del equipo utilizado en su elaboración.

A pesar de las numerosas ventajas que presentan ambos equipos, su principal inconveniente es la cantidad de variables (velocidad del impulsor, flujo del aire, carga del equipo, temperatura de trabajo, etc.) que pueden determinar el resultado final y la necesidad de conocer su influencia. El análisis de los parámetros del proceso que pueden condicionar las características del granulado obtenido puede reducirse mediante un diseño factorial, con el objeto de disminuir el número de formulaciones que deben ser elaboradas (22 y 23).

Una vez obtenido el granulado es necesario realizar su correcta caracterización mediante la determinación de distintas propiedades, tales como la distribución del tamaño de partícula, la porosidad, la densidad y voluminosidad, las propiedades de flujo, las características de compresión, la distribución del agente aglutinante y la morfología.

Granulación por fusión en Mezclador Granulador de Alta Velocidad

Como se ha comentado anteriormente, el empleo del MGAV permite realizar el mezclado, granulación y secado/enfriamiento del granulado en un solo paso.

Como puede observarse en la figura 2, el equipo está formado por un recipiente cerrado y termos-tatado mediante una camisa calefactora. Presenta, además, una sonda para el registro continuo de la temperatura del producto y un quebrantador o “chopper” para evitar la formación de grandes aglomerados. En la parte inferior está la pala impulsora que dará lugar al mezclado y permitirá la formación del granulado.



Figura 2. Esquema de un mezclador granulador de alta velocidad.

Para la elaboración de un granulado mediante granulación por fusión en un solo paso, se incorpora al equipo el agente aglutinante en estado sólido junto con el resto de materiales de partida. Los componentes se mezclan durante unos minutos mediante la acción de la pala impulsora a velocidades bajas (150-250 rpm), dependiendo de la cantidad de carga, y durante un corto período de tiempo. Tras la fase de mezclado comienza la de granulación propiamente dicha en la que se aumenta progresivamente la velocidad del impulsor para favorecer una buena distribución del agente aglutinante y alcanzar su temperatura de fusión. Gracias al calor generado por la camisa calefactora y por la fricción de los componentes provocada por el impulsor, el aglutinante funde actuando como líquido de unión entre las partículas y dando lugar a la formación del granulado. En esta etapa del proceso de granulación se puede evitar la formación de grandes aglomerados accionando el quebrantador, cuyo empleo también puede favorecer la obtención de gránulos más densos. Posteriormente se realiza la etapa de enfriamiento, haciendo pasar agua fría a través de la camisa calefactora. Esta etapa se puede acompañar de un movimiento oscilatorio del recipiente (si el equipo lo posee) que evita que la mezcla se adhiera a las paredes y favorece el enfriamiento progresivo del granulado por intercambio de calor con el recipiente. Una vez finalizado el proceso se tamiza el granulado para eliminar los posibles aglomerados obtenidos.

Es importante vigilar el proceso con atención, ya que la granulación progresa con tanta rapidez

que el granulado se puede transformar muy rápidamente en un sistema sobreamasado inutilizable. Por tanto, es conveniente utilizar un sistema de monitorización adecuado para controlar el proceso de granulación (24, 25). En este sentido, se puede emplear la medida de distintos factores para determinar el punto final del proceso de granulación, como son, por ejemplo, el registro del consumo de energía o el esfuerzo de torsión de la pala impulsora (26, 27, 28).

Al igual que el resto de técnicas de granulación, la granulación por fusión en MGAV está condicionada por numerosas variables, como son las características de los materiales de partida y del equipo utilizado. Otras variables que influyen en el proceso aparecen agrupadas en la Tabla 1.

Tabla 1. Principales variables del equipo, proceso y producto que influyen en el proceso de granulación por fusión en MGAV.

Variables del producto	Variables del equipo	Variables del proceso
Viscosidad del aglutinante	Tipo de pala impulsora	Velocidad de la pala impulsora
Cantidad de aglutinante	Acción del quebrantador	Tiempo de amasado
Tamaño de partícula de los materiales		Carga del equipo
		Temperatura del producto
		Temperatura calefactora

Un adecuado conocimiento y control de ellas permitirá la obtención de granulados homogéneos y con buenas propiedades de flujo. A continuación se describe de forma más detallada la influencia de algunas de estas variables sobre las características del granulado obtenido.

Influencia del agente aglutinante

En la granulación por fusión, la selección adecuada del agente aglutinante es un aspecto de gran importancia, ya que permitirá desarrollar tanto formulaciones de liberación inmediata como de liberación controlada (29). Como agentes aglutinantes se pueden emplear numerosas sustancias hidrófobas como el monoestearato de glicerilo (30), ácido esteárico (31), Compritol® 888 Ato (Glyceryl behenate) (32), Gelucire 50/13 (Polyglycolized glyceride) (33, 34) y otros tipos de grasas y alcoholes (7, 35). Entre las sustancias hidrófilas mas empleadas destacan el polietilenglicol (PEG 6000) (36) y el poloxamer 188 (Lutrol® F68) (37).

En la figura 3 se presentan perfiles de disolución de comprimidos de teofilina elaborados mediante granulación por fusión con distintos agentes aglutinantes para conocer su influencia sobre la liberación del fármaco. En dichos perfiles, Ochoa *et al.* (38) observaron que las formulaciones elaboradas con aglutinantes lipófilos presentan una menor velocidad de disolución debido a que su naturaleza lipófila dificulta la penetración de agua en el comprimido, y por consiguiente, la liberación del fármaco.

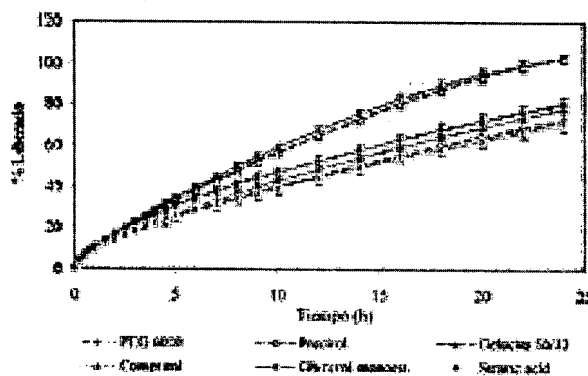


Figura 3. Perfiles de liberación de teofilina a partir de comprimidos elaborados con distintos aglutinante (38).

Los agentes aglutinantes pueden presentarse en forma de escamas o polvo, con una gran diversidad de tamaños de partícula. En principio se considera que el proceso de aglomeración en la granulación por fusión es prácticamente independiente del tamaño de partícula del agente aglutinante, excepto cuando se utilizan sustancias de viscosidad elevada. Esto se debe

a que una vez fundido, el aglutinante pasa a estado líquido humectando el polvo de forma homogénea independientemente de su tamaño de partícula inicial (8, 39, 40). Sin embargo, para evitar problemas de homogenización con el resto de los componentes en las fases de mezclado y granulación, es preferible emplear aglutinantes de tamaño de partícula similar al principio activo y excipientes de la mezcla ya que como observaron Scott *et al.* (41) y Van den Dries *et al.* (42), las diferencias en el tamaño de partícula pueden afectar la composición de los gránulos debido a problemas de segregación de los componentes durante la fase de mezclado.

Otra de las propiedades físico-químicas que condiciona la elección de una sustancia para su empleo como aglutinante es su rango de temperatura de fusión. Tal y como se ha mencionado anteriormente, lo habitual es trabajar con sustancias de punto de fusión en torno a 50-80°C, porque el empleo de aglutinantes con punto de fusión más bajo puede ocasionar problemas ya que se podría alcanzar dicha temperatura durante la manipulación y almacenamiento del granulado y el agente aglutinante fundiría. Por otro lado, temperaturas de fusión mayores implican someter la mezcla a una mayor temperatura, lo que contribuiría a posibles problemas de inestabilidad especialmente con sustancias termolábiles.

La cantidad del aglutinante en la mezcla ha sido estudiada por numerosos autores como una variable importante a la hora de elaborar un granulado (8, 32). Una conclusión a la que llegaron Schaefer (43) y Knight *et al.* (5) es que para granular materiales con tamaños de partícula pequeños es necesaria una cantidad elevada de aglutinante debido a que presentan una mayor área superficial que debe ser adecuadamente humectada para conseguir su aglutinación.

En general, la granulación por fusión requiere aproximadamente entre un 10 y un 20 % en peso del agente aglutinante en la mezcla. Un exceso de aglutinante en la mezcla provocaría un sobreamasado, mientras que si no se alcanza la proporción suficiente no tendrá lugar la formación del granulado.

Influencia de los demás excipientes de la formulación

La elección de los excipientes, junto con la naturaleza del aglutinante condicionará la liberación del principio activo. El tamaño de partícula de los excipientes y del principio activo es otra



de las variables más estudiada y que se debe tener en cuenta ya que su influencia sobre el resultado final es importante. Autores como Thomsen (44) y Mackaplow et al. (45) observaron que materiales con tamaño muy pequeño no se podían granular mediante granulación por fusión, o que en caso de granularse, estos granulados eran muy frágiles. Sin embargo, Farag Badawy *et al.* (46, 47) vieron que los excipientes y fármacos de pequeño tamaño de partícula daban lugar a gránulos mayores y más densos. Así mismo Keningley *et al.* (48) demostraron que existe una importante relación entre el tamaño de partícula y la viscosidad del aglutinante a la hora de controlar el crecimiento y la consistencia del gránulo. En este sentido, *Johansen y Schaefer* (49) estudiaron esa relación entre tamaño y viscosidad, y sus efectos sobre el mecanismo de crecimiento del granulado en un MGAV observando que aglutinantes de viscosidad baja son suficientes para obtener granulados resistentes con materiales de tamaño pequeño. Por el contrario, con tamaños de partícula mayores se necesitan aglutinantes de alta viscosidad para conseguir un granulado de consistencia suficiente para evitar su ruptura. Estos mismos autores demostraron también que la viscosidad del aglutinante y el tamaño de partícula del resto de componentes afectan la homogeneidad de tamaño de los gránulos de un mismo lote y entre diferentes lotes (50).

Entre los excipientes que se pueden emplear en esta técnica se encuentran los derivados de la celulosa, como la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) para el desarrollo de matrices hidrófilas con las que

se puede conseguir una liberación sostenida del fármaco debido a la formación de un gel que controlará su liberación. La liberación del principio activo a partir de estas matrices hidrófilas se producirá por difusión a través del gel (si el principio activo es soluble en el medio de disolución), por erosión de la matriz (si es poco soluble) o mediante la combinación de ambos mecanismos (51). También se pueden utilizar otros derivados celulósicos como la etilcelulosa o la hidroximetilcelulosa (HMC). Si se desea incrementar la liberación del principio activo podemos añadir diluyentes hidrófilos como el manitol, o sustancias que mejoren su solubilidad como las ciclodextrinas (52). Por otro lado es posible, mediante la incorporación de sustancias de acción disgregante como la crospovidona, desarrollar formulaciones de liberación inmediata (53, 54). El empleo de un aglutinante hidrófilo como el Superpolystate® (PEG-6-estearato con un punto de fusión de 33-37 °C), junto con un disgregante, permite elaborar formulaciones de disgregación bucal inmediata “flash tablets” (55). Las propiedades de este aglutinante posibilitan incrementar la resistencia física de los comprimidos obtenidos sin afectar el tiempo de disgregación, permitiendo su rápida disgregación al fundir en la cavidad bucal y favoreciendo la rápida solubilización del principio activo.

Como se puede observar en la tabla 2, las aplicaciones de esta técnica son muy numerosas, ya que permite el desarrollo de formulaciones de fármacos de distinta solubilidad y pertenecientes a diferentes grupos terapéuticos.

Tabla 2. Algunos ejemplos de fármacos empleados en el desarrollo de distintas formulaciones mediante granulación por fusión en MGAV.

Forma de liberación	Forma farmacéutica	Fármaco	Aglutinante	Referencia
Liberación controlada	Pellets	Fenilefrina	Precirol® + Compritol®	26
Liberación controlada	Pellets	Teofilina	Ácido Esteárico	31
Liberación controlada	Gránulos	Ibuprofeno	Poloxamer 188	37
Liberación controlada	Gránulos	Propranolol	Precirol®	56
Liberación inmediata	Gránulos	Diazepam	PEG 3000 o Gelucire 50/13	34
Liberación inmediata	Gránulos	Carbamazepina	PEG 6000	53
Liberación inmediata	Gránulos	Paracetamol	Superpolystate®	55
Liberación inmediata	Gránulos	Diclofenaco	PEG 4000	57
Liberación inmediata	Gránulos	Propranolol	Propranolol oleato	58

Influencia de algunas variables del proceso

Además de los componentes de la formulación, también se ha demostrado que el proceso de elaboración del granulado es importante a la hora de controlar la liberación del principio activo ya que cambios en el mismo pueden dar lugar a formulaciones con distintos perfiles de liberación y distinta biodisponibilidad (59).

En cuanto a la velocidad de la pala impulsora, es sabido que altas velocidades de trabajo producen un crecimiento más rápido del granulado haciendo así el proceso más corto. Sin embargo, se corre el riesgo de un crecimiento incontrolado (32). Knight *et al.* (60) recomiendan velocidades bajas de trabajo para conseguir gránulos mayores ya que a velocidad elevada se puede provocar la rotura de los gránulos.

Además, el empleo de la camisa calefactora para la elaboración del granulado puede afectar al comportamiento reológico del agente aglutinante fundido, y por consiguiente, su comportamiento en el mecanismo de granulación, lo cual va a influir sobre las características finales del granulado.

Finalmente, otras variables del proceso que pueden influir en el producto final, y a las que por tanto es importante tener en cuenta, son: el tiempo de amasado y la acción del quebrantador.

En resumen, podemos decir que es de gran importancia conocer y controlar todos los factores y variables que afectan el desarrollo del proceso de granulación por fusión en un MGAV para poder conseguir granulados homogéneos, reproducibles y con buenas propiedades, ya que como Bergman *et al.* (61) demostraron, estas características son imprescindibles para asegurar una buena calidad del producto final.

CONCLUSIONES

La granulación por fusión en MGAV es una técnica adecuada para la formulación de fármacos sensibles a la humedad evitando el uso de solventes orgánicos, y que permite el desarrollo de formas farmacéuticas tanto de liberación inmediata como controlada.

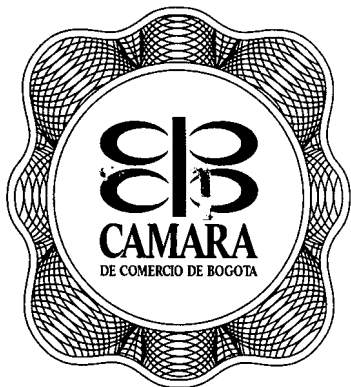
Son muchas las variables a controlar para lograr granulados homogéneos y reproducibles; sin embargo, una vez conocida su influencia, el MGAV permite su aplicación a escala industrial.

El empleo de este equipo permite, además, realizar la granulación por fusión en un solo paso, lo cual simplifica el proceso de elaboración de los granulados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Summers, M., Aulton, M. (2004) Granulación. La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. Elsevier (Ed). Capítulo 25 pp 368-378.
- Kristensen, H.G., Schaefer, T. (1997) Granulations. Encyclopedia of pharmaceutical technology. Marcel Dekker (Ed) New York Vol. 7. pp 121-160.
- Vila, J.L. (1997) Tecnología farmacéutica. Vol. II: Formas farmacéuticas. Síntesis (Ed). Madrid. Capítulo 2 pp 55-157.
- Heng, P., Wong, T.W. (2003) Melt processes for oral solid dosage forms. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. 1-6.
- Knight, P.C., Instone, T., Pearson, J.M.K., Hounslow, M.J. (1998) An investigation into the kinetics of liquid distribution and growth in high shear mixer agglomeration. Powder Technol. 97: 246-257.
- Zhou, F., Vervaeke, C., Remon, J.P. (1997) Influence of processing on the characteristics of matrix pellets based on microcrystalline waxes and starch derivatives. Int. J. Pharm. 147: 23-30.
- Mc Taggart, C.M., Ganley, J.A., Sickmueller, A., Walker, S.E. (1984) The evaluation of formulation and processing conditions of a melt granulation process. Int. J. Pharm. 19: 139-148.
- Schaefer, T., Holm, P., Kristensen, H.G. (1990) Melt granulation in a laboratory scale high shear mixer. Drug Dev. Ind. Pharm. 16(8): 1247-1277.
- Vilhelmsen, T., Kristensen, J., Schaefer, T. (2004) Melt pelletization with polyethylene glycol in a rotatory processor. Int. J. Pharm. 275: 141-153.
- Heng, P.W.S., Wong, T.W., Chan, L.W. (2000) Influence of production variables on the sphericity of melt pellets. Chem. Pharm. Bull. 48: 420-424.
- Seo, A., Schaefer, T. (2001) Melt agglomeration with polyethylene glycol beads at a low impeller speed in a high shear mixer. Eur. J. Pharm. Biopharm. 52: 315-325.
- Parikh, D.M. (1997) Introduction. Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, Marcel Dekker (Ed.) New York, 1-5.
- Abberger, T., Seo, A., Schaefer, T. (2002) The effect of droplet size and powder particle size on the mechanism of nucleation and growth in fluid bed melt agglomeration. Int. J. Pharm. 249: 185-197.
- Yanze, F.M., Duru, C., Jacob, M. (2000) A process to produce effervescent tablets: fluidized bed dryer melt granulation. Drug Dev. Ind. Pharm. 26: 1167-1176.
- Kidokoro, M., Haramiishi, Y., Sagasaki, S., Shimizu, T., Yamamoto, Y. (2002) Application of fluidized hot-melt granulation (FHMFG) for the preparation of granules for tableting: Properties of granules and tablets prepared by FHMFG. Drug Dev. Ind. Pharm. 28(1): 67-76.
- Kojima, M., Nakagami, H. (2001) Preparation of the controlled-release matrix tablets of theophylline with micronized low-substituted hydroxypropyl cellulose by a fluidized hot-melt granulation method. S.T.P. Pharma Sci. 11(2): 145-150.
- Sirois, P.J., Craig, G.D. (2000) Scaleup of high-shear granulation process using a normalized impeller work parameter. Pharm. Dev. Technol. 5: 365-374.
- Ameyc, D., Keleb, E., Vervaeke, C., Remon, J.P., Adams, E., Masart, D.L. (2002) Scaling-up of a lactose wet granulation process in Mi-Pro high shear mixers. Eur. J. Pharm. Sci. 17, 247-251.
- Björn, I.N., Jansson, A., Karlsson, M., Folestad, S., Rasmuson, A. (2005) Empirical to mechanistic modelling in high shear granulation. Chem. Engin. Sci. 60: 3795-3803.
- Lin, K., Peck, G.E. (1996) Development of agglomerated talc. III. Comparisons of the physical properties of the agglomerated talc prepared by three different processing methods. Drug Dev. Ind. Pharm. 22: 383-392.
- Tobyn, M.J., Staniforth, J.N., Baichwal, A.R., McCall, T.W. (1996) Prediction of physical properties of a novel polysaccharide controlled release system. Int. J. Pharm. 128: 113-122.

22. Vojnovich, D., Moneghini, M., Rubessa, F. (1995) Experimental design for a granulation process with "a priori" criterias. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1(7) : 823-831.
23. Campisi, B., Vojnovic, D., Chicco, D., Phan-Tan-Luu, R. (1999) Melt granulation in a high shear mixer: optimization of mixture and process variables using a combined experimental design. *Chemom. Intell. Lab. Syst.* 48 : 59-70.
24. Cliff, M.J. (1990) Granulation end point and automated process control of mixer-granulators: Part. I. *Pharm. Tech* 4 : 112-132.
25. Cliff, M.J. (1990) Granulation end point and automated process control of mixer-granulators: Part. II. *Pharm. Tech* 5 : 38-44.
26. Hamdani, J., Moës, A.J., Amighi, K. (2002) Development and evaluation of prolonged release pellets obtained by the melt pelletization process. *Int. J. Pharm.* 245 : 167-177.
27. Betz, G., Bürgin, P.J., Leuenberger, H. (2004) Power consumption measurement and temperature recording during granulation. *Int. J. Pharm.* 272 : 137-149.
28. Bardin, M., Knight, P.C., Seville, J.P.K. (2004) On control of particle size distribution in granulation using high-shear mixers. *Powder Technol.* 140 : 169-175.
29. Flanders, P., Dyer, G.A., Jordan, D. (1987) The control of drug release from conventional melt granulation matrices. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 13(6) : 1001-1022.
30. Thies, R., Kleinebudde, P. (1999) Melt pelletization of a hygroscopic drug in a high shear mixer. Part 1. Influence of process variables. *Int. J. Pharm.* 188 : 131-143.
31. Voinovich, D., Moneghini, M., Perissutti, B., Filipovic-Grcic, J., Grabnar, I. (2000) Preparation in high-shear mixer of sustained-release pellets by melt pelletization. *Int. J. Pharm.* 203: 235-244.
32. Faham, A., Prinderre, P., Farah, N., Eichler, K.D., Kalantzis, G., Joachim, J. (2000) Hot-melt coating technology. I. Influence of Compritol® 888 Ato and granule size on theophylline release. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 26(2) : 167-176.
33. Gupta, M.K., Goldman, D., Bogner, R.H., Tseng, YC. (2001) Enhanced drug dissolution and bulk properties of solid dispersions granulated with a surface adsorbent. *Pharm. Dev. Technol.* 6(4) : 563-572.
34. Seo, A., Holm, P., Kristensen, H.G., Schaefer, T. (2003) The preparation of agglomerates containing solid dispersions of diazepam by melt agglomeration in a high shear mixer. *Int. J. Pharm.* 259: 161-171.
35. Evrad, B., Amighi, K., Beten, K., Delattre, L., Moës, A.J. (2000) Influence of melting and rheological properties of fatty binders on the melt granulation process in a high-shear mixer. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 25(11) : 1177-1184.
36. Heng, P.W.S., Chan, L.W., Zhu, L. (2000) Effect of process variables and their interaction on melt pelletization in a high shear mixer. *S.T.P. Pharma Sci.* 10(2): 165-172.
37. Passerini, N., Albertini, B., González-Rodríguez, M.L., Cavallari, C., Rodríguez, L. (2002) Preparation and characterisation of ibuprofen-poloxamer 188 granules obtained by melt granulation. *Eur. J. Pharm. Sci.* 15 : 71-78.
38. Ochoa, L., Igartua, M., Hernández, R.M., Gascón, A.R., Pedraz, J.L. (2005) Preparation of sustained release hydrophilic matrices by melt granulation in a high-shear mixer. *J. Pharm. Pharm. Sci.* 8(2) : 132-140.
39. Wong, T.W., Wan, L.S.C., Heng, P.W.S. (1999) Effects of physical properties of PEG 6000 on pellets produced by melt pelletization. *Pharm. Dev. Technol.* 4(3): 449-456.
40. Schaefer, T., Mathiesen, C. (1996) Melt pelletization in a high shear mixer. IX. Effects of binder particle size. *Int. J. Pharm.* 139: 139-148.
41. Scott, A.C., Hounslow, M.J., Instone, T. (2000) Direct evidence of heterogeneity during high-shear granulation. *Powder Technol.* 113 : 205-213.
42. Van de Dries, K., Vromans, H. (2002) Relationship between inhomogeneity phenomena and granule growth mechanisms in a high-shear mixer. *Int. J. Pharm.* 247 : 167-177.
43. Schaefer, T. (1996) Melt pelletization in a high shear mixer. VI. Agglomeration of cohesive powder. *Int. J. Pharm.* 132: 221-230.
44. Thomsen, L.J. (1994) Prolonged release matrix pellets prepared by melt pelletization. Part IV. Drug content, drug particle size, and binder composition. *Pharm. Technol. Eur.* 6(9) : 19-24.
45. Mackaplow, M.B., Rosen, L.A., Michaels, J.N. (2000). Effect of primary particle size on granule growth and end point determination in high shear wet granulation. *Powder Technol.* 108 : 32-45.
46. Farag Badawi, S.I. and Hussain, M.A. (2004) Effect of starting material particle size on its agglomeration behaviour in high shear wet granulation. *AAPS PharmSciTech* 5 (3) : Article 38.
47. Farag Badawi, S.I., Lee, T.J., Menning, M.M. (2000) Effect of drug substance particle size on the characteristics of granulation manufactured in a high-shear mixer. *AAPS PharmSciTech* 1(4) : Article 33.
48. Keningley, S.T., Knight, P.C., Marson, A.D. (1997) An investigation into the effects of binder viscosity on agglomeration behaviour. *Powder Technol.* 91 : 95-103.
49. Johansen, A., Schaefer, T. (2001) Effects of interactions between powder particle size and binder viscosity on agglomerate growth mechanisms in a high shear mixer. *Pharm. Sci.* 12: 297-309.
50. Schaefer, T., Johnsen, D., Johansen, A. (2004) Effects of powder particle size and binder viscosity on intergranular and intragranular particle size heterogeneity during high shear granulation. *Pharm. Sci.* 21 : 525-531.
51. Colombo, P., Santi, P., Bettini, R., Brazel, C.S., Peppas, N.A. (2000). *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*. Marcel Dekker (Ed). New York. Capitulo 9. pp183-210.
52. Pina, M.E., Veiga, F. (2000) The influence of diluent on the release of theophylline from hydrophilic matrix tablets. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 26(10) : 1125-1128.
53. Perissutti, B., Rubessa, F., Moneghini, M., Voinovich, D. (2003) Formulation design of carbamazepine fast-release tablets prepared by melt granulation technique. *Int. J. Pharm.* 256 : 53-63.
54. Royce, A., Suryawanshi, J., Shah, U., Vishnupad, H. (1996) Alternative granulation technique: Melt granulation. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 22(9 y 10) : 917-924.
55. Abdelbary, G., Prinderre, P., Eouani, C., Joachim, J., Reynier, J.P., Piccerelle, Ph. (2004) The preparation of orally disintegrating tablets using a hydrophilic waxy binder. *Int. J. Pharm.* 278(2) : 423-433.
56. Bertuzzi, G., Cicalini, L., Di Colo, G. (2001) Melt granulation in high shear high speed mixer: preparation of sustained release systems of propranolol hydrochloride. 20th Pharm. Technol. Conference, Liverpool.
57. Rodríguez, L., Cavallari, C., Passerini, N., Albertini, B., González-Rodríguez, M.L., Fini, A. (2002) Preparation and characterization by morphological analysis of diclofenac/PEG 4000 granules obtained using three different techniques. *Int. J. Pharm.* 242 : 285-289.
58. Crowley, K.J., Forbes, R.T., York, P., Nyqvist, H., Camber, O. (2000) Drug-fatty acid salt with wax-like properties employed as binder in melt granulation. *Int. J. Pharm.* 211 : 9-17.
59. Westerhuis, J.A., De Haan, P., Zwinkels, J., Jansen, W.T., Lerk, C.F. (1996) Optimization of the composition and production of mannitol/microcrystalline cellulose tablets. *Int. J. Pharm.* 143: 151-162.
60. Knight, P.C., Johansen, A., Kristensen, H.G., Schaefer, T., Seville, J.P.K. (2000) An investigation of the effects on agglomeration of changing the speed of a mechanical mixer. *Powder Technol.* 110 : 204-209.
61. Bergman, R., Johansson, M.E., Lundstedt, T., Seifert, E., Aberg, J. (1998) Optimization of a granulation and tableting process by sequential design and multivariate analysis. *Chemometr. Intell. Lab. Sci.* 44 : 271-286.



01



* 1 1 5 9 0 7 5 8 5 *

03

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/03/13

HORA: 13:20:29

OPERACION: 02N050313090

PAGINA: 1

EN JUNIO DE ESTE AÑO SE ELEGIRA JUNTA DIRECTIVA DE LA CAMARA DE COMERCIO. LAS INSCRIPCIONES DE CANDIDATOS DEBEN HACERSE HASTA EL ULTIMO DIA HABIL DE LA SEGUNDA QUINCENA DE ABRIL. PARA INFORMACION DETALLADA DIRIGIRSE A LA SEDE PRINCIPAL O COMUNICARSE AL TELEFONO 8861352.

CERTIFICA:

NOMBRE:TECNOQUIMICAS S.A.

SIGLA : TQ S.A.

DOMICILIO: CALI VALLE

DIRECCION COMERCIAL :CL. 23 NRO. 7 39

DIRECCION NOTIFICACION JUDICIAL:CL. 23 NRO. 7 39

CIUDAD:CALI

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

CERTIFICA:

NIT : 890300466-5

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

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

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/03/13 HORA: 13:20:29

OPERACION: 02N050313090 PAGINA: 2

ANÓNIMA BAJO EL NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S A .

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

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

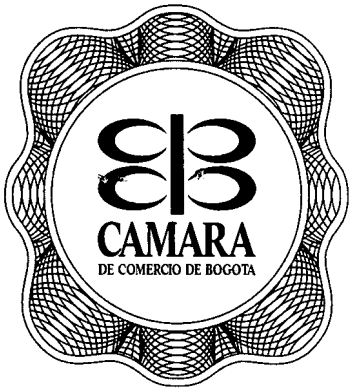
CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

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

*** CONTINUA ***



01



* 1 1 5 9 0 7 5 8 6 *

84

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/03/13

HORA: 13:20:29

OPERACION: 02N050313090

PAGINA: 3

E.P. 2374 19368	12/05/1959	NOTARIA PRIMERA DE CALI	03/06/1959
E.P. 2793 22616	20/06/1961	NOTARIA PRIMERA DE CALI	07/07/1961
E.P. 2794 22617	20/06/1961	NOTARIA PRIMERA DE CALI	07/07/1961
E.P. 6365 23489	30/12/1961	NOTARIA PRIMERA DE CALI	23/01/1962
E.P. 1383 23850	21/03/1962	NOTARIA PRIMERA DE CALI	28/03/1962
E.P. 3396 26016	28/05/1963	NOTARIA PRIMERA DE CALI	11/06/1963
E.P. 8853 27107	30/12/1963	NOTARIA PRIMERA DE CALI	23/01/1964
E.P. 5718 27181	28/11/1957	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	10/02/1964
E.P. 2743 27681	29/04/1964	NOTARIA PRIMERA DE CALI	06/05/1964
E.P. 2744 27682	29/04/1964	NOTARIA PRIMERA DE CALI	06/05/1964
E.P. 7057 28591	21/10/1964	NOTARIA PRIMERA DE CALI	22/10/1964
E.P. 1693 29569	26/04/1965	NOTARIA PRIMERA DE CALI	28/04/1965
E.P. 1799 31623	10/05/1966	NOTARIA PRIMERA DE CALI	11/05/1966
E.P. 2498 32757	18/11/1966	NOTARIA CUARTA DE CALI	25/11/1966
E.P. 2792 33009	27/12/1966	NOTARIA CUARTA DE CALI	05/01/1967
E.P. 2209 34591	25/09/1967	NOTARIA CUARTA DE CALI	04/10/1967
E.P. 6933 35082	20/12/1967	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	28/12/1967
E.P. 6363	14/11/1968	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	26/11/1968

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/03/13

HORA: 13:20:29

OPERACION: 02N050313090

PAGINA: 4

37141					
E.P. 7711	31/12/1968	NOTARIA	SEGUNDA	DE	CALI
37615					04/02/1969
E.P. 5597	30/09/1969	NOTARIA	SEGUNDA	DE	CALI
39341					18/10/1969
E.P. 5211	27/08/1970	NOTARIA	SEGUNDA	DE	CALI
41379					04/09/1970
E.P. 6576	07/10/1971	NOTARIA	SEGUNDA	DE	CALI
44154					14/10/1971
E.P. 7286	08/11/1971	NOTARIA	SEGUNDA	DE	CALI
44367					10/11/1971
E.P. 8042	03/12/1971	NOTARIA	SEGUNDA	DE	CALI
44716					21/12/1971
E.P. 6209	05/10/1973	NOTARIA	SEGUNDA	DE	CALI
5505 IX					15/10/1973
E.P. 8741	31/12/1973	NOTARIA	SEGUNDA	DE	CALI
7636 IX					08/03/1974
E.P. 9270	31/12/1974	NOTARIA	SEGUNDA	DE	CALI
11772 IX					31/01/1975
E.P. 9504	31/12/1974	NOTARIA	SEGUNDA	DE	CALI
12441 IX					04/04/1975
E.P. 7566	05/12/1975	NOTARIA	SEGUNDA	DE	CALI
15581 IX					09/01/1976
E.P. 2671	09/05/1980	NOTARIA	SEGUNDA	DE	CALI
41529 IX					22/10/1980
E.P. 779	10/03/1982	NOTARIA	DECIMA	DE	CALI
54655 IX					03/08/1982
E.P. 4324	10/11/1982	NOTARIA	DECIMA	DE	CALI
61172 IX					30/06/1983
E.P. 1269	18/03/1986	NOTARIA	DECIMA	DE	CALI
83730 IX					01/04/1986
E.P. 5089	24/09/1986	NOTARIA	DECIMA	DE	CALI
87933 IX					29/09/1986
E.P. 7064	04/11/1987	NOTARIA	DECIMA	DE	CALI
2552 IX					19/11/1987

*** CONTINUA ***



80

01

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/03/13

HORA: 13:20:29

OPERACION: 02N050313090

PAGINA: 5

E.P. 7065 2553 IX	04/11/1987	NOTARIA DECIMA DE CALI	19/11/1987
E.P. 5929 20225 IX	14/07/1989	NOTARIA DECIMA DE CALI	26/07/1989
E.P. 8569 22250 IX	29/09/1989	NOTARIA DECIMA DE CALI	02/10/1989
E.P. 10571 60929 IX	04/12/1992	NOTARIA DECIMA DE CALI	15/12/1992
E.P. 10249 10214 IX	18/12/1995	NOTARIA DECIMA DE CALI	20/12/1995
E.P. 2359 3813 IX	22/05/1997	NOTARIA TERCERA DE CALI	27/05/1997
E.P. 2624 4740 IX	30/06/2000	NOTARIA TERCERA DE CALI	07/07/2000
E.P. 3814 6381 IX	15/09/2000	NOTARIA TERCERA DE CALI	18/09/2000
E.P. 3588 8542 IX	30/07/2004	NOTARIA TERCERA DE CALI	04/08/2004
E.P. 2224 6565 IX	24/05/2006	NOTARIA TERCERA DE CALI	30/05/2006
E.P. 1675 5362 IX	08/05/2008	NOTARIA TERCERA DE CALI	16/05/2008
E.P. 4551 12416 IX	23/10/2008	NOTARIA TERCERA DE CALI	04/11/2008
E.P. 917 2978 IX	05/03/2009	NOTARIA TERCERA DE CALI	13/03/2009
E.P. 1809 5625 IX	05/05/2009	NOTARIA TERCERA DE CALI	15/05/2009
E.P. 5409 14004 IX	01/12/2009	NOTARIA TERCERA DE CALI	07/12/2009
E.P. 2465 7575 IX	18/06/2010	NOTARIA TERCERA DE CALI	25/06/2010

CERTIFICA:

VIGENCIA: 01 DE ENERO DEL AÑO 2057

CERTIFICA:

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/03/13

HORA: 13:20:29

OPERACION: 02N050313090

PAGINA: 6

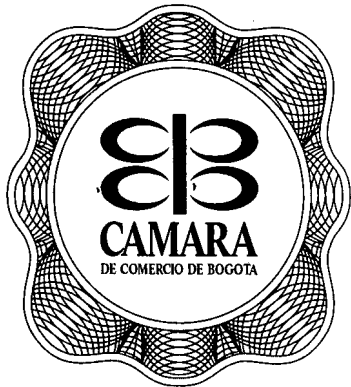
OBJETO SOCIAL. LA SOCIEDAD TIENE POR OBJETO: A) LA FABRICACION, EL ENVASADO, LA IMPORTACION, LA EXPORTACION, LA VENTA Y DISTRIBUCION DE PRODUCTOS BIOLOGICOS Y QUIMICOS, MEDICAMENTOS O PRODUCTOS FARMACEUTICOS, PERFUMERIA O EFECTOS DE TOCADOR, PRODUCTOS VETERINARIOS, AGRICOLAS Y ALIMENTOS NATURALES Y/O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

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

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

ii) LA PRESTACION DE SERVICIOS RELACIONADOS CON LA INVESTIGACION DE MERCADOS

*** CONTINUA ***



01



* 1 1 5 9 0 7 5 8 8 *

96

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/03/13

HORA: 13:20:29

OPERACION: 02N050313090

PAGINA: 7

EN BENEFICIO DE NEGOCIOS PROPIOS O DISTRIBUIDOS.

CERTIFICA:

ÓRGANOS DE DIRECCIÓN Y ADMINISTRACIÓN. PARA LOS FINES DE SU DIRECCIÓN, ADMINISTRACIÓN Y REPRESENTACIÓN, LA SOCIEDAD TIENE LOS SIGUIENTES ÓRGANOS: A) ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS. B) JUNTA DIRECTIVA. C) PRESIDENTE EJECUTIVO. D) DOS VICEPRESIDENTES EJECUTIVOS. E) VICEPRESIDENCIAS ADMINISTRATIVAS.

LA DIRECCIÓN 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 REPRESENTACIÓN LEGAL DE LA SOCIEDAD Y LA GESTIÓN DE LOS NEGOCIOS SOCIALES, ESTARÁN A CARGO DEL PRESIDENTE EJECUTIVO Y DE LOS DOS VICEPRESIDENTES EJECUTIVOS. LAS VICEPRESIDENCIAS ADMINISTRATIVAS SON ORGANOS ESPECIALES CREADOS POR LA ASAMBLEA EN BENEFICIO DE LA COMPAÑIA Y EL NOMBRAMIENTO DE QUIENES SEAN DESIGNADOS, SU NUMERO, FACULTADES Y ATRIBUCIONES QUE EJERCERAN SE CONFIEREN EN SU REGLAMENTACION Y EJECUCION, COMO NORMA ESPECIAL, A LA JUNTA DIRECTIVA QUE LAS DETERMINARÁ DE CONFORMIDAD ESTOS ESTATUTOS, A LA ORGANIZACIÓN ADMINISTRATIVA QUE POR ORIENTACIÓN SE LE QUIERE DAR A LA SOCIEDAD Y POR LA LEY.

FUNCIONES DE LA ASAMBLEA DE ACCIONISTAS. ENTRE OTRAS LAS SIGUIENTES: 1) ACORDAR LA FUSIÓN DE LA SOCIEDAD, SU TRANSFORMACIÓN, LA ENAJENACIÓN O EL ARRENDAMIENTO DE LA EMPRESA SOCIAL, LA DISOLUCIÓN O LA PRORROGA Y CUALQUIER REFORMA, AMPLIACIÓN MODIFICACIÓN DEL CONTRATO SOCIAL. 9) AUTORIZAR LA ADQUISICIÓN DE ACCIONES PROPIAS, CON SUJECCIÓN A LOS REQUISITOS ESTABLECIDOS POR LA LEY. 10) ADOPTAR EN GENERAL, TODAS LAS MEDIDAS QUE RECLAMEN EL CUMPLIMIENTO DE LOS ESTATUTOS O EL INTERÉS DE LA SOCIEDAD.

LA JUNTA DIRECTIVA SE COMPONE DE NUEVE (9) MIEMBROS PRINCIPALES O DIRECTORES, ELEGIDOS POR LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS PARA PERÍODOS DE DOS AÑOS, SIN PERJUICIO DE QUE PUEDAN SER REMOVIDOS LIBREMENTE POR LA ASAMBLEA O REELEGIDOS INDEFINIDAMENTE. SIMULTÁNEAMENTE CON LA ELECCIÓN DE LOS PRINCIPALES LA ASAMBLEA ELEGIRÁ NUEVE (9) SUPLENTE PERSONALES LOS CUALES REEMPLAZARÁN A LOS RESPECTIVOS PRINCIPALES EN SUS FALTAS ABSOLUTAS, ACCIDENTALES O TEMPORALES.

PARÁGRAFO. CUANDO LA ELECCIÓN DE PRINCIPALES Y SUPLENTE SE HUBIERE EFECTUADO CON BASE EN MÁS DE UNA LISTA, LOS SUPLENTE REEMPLAZARÁN A LOS PRINCIPALES ELEGIDOS POR LA MISMA LISTA. AL EFECTUAR LA ELECCIÓN DE LOS MIEMBROS PRINCIPALES Y SUPLENTE LA ASAMBLEA DE ACCIONISTAS DETERMINARÁ DE ACUERDO CON

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/03/13

HORA: 13:20:29

OPERACION: 02N050313090

PAGINA: 8

LOS RESULTADOS DEL ESCRUTINIO, EL ORDEN DE PRECEDENCIA DE UNOS Y OTROS. EN LA JUNTA DIRECTIVA SE ENTIENDE DELEGADO EL MAS AMPLIO MANDATO PARA ADMINISTRAR LA SOCIEDAD Y POR CONSIGUIENTE, TENDRÁ 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, TENDRÁ 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 POLÍTICAS DE LA SOCIEDAD EN LOS DIFERENTES ORDENES DE SU ACTIVIDAD, ESPECIALMENTE EN MATERIA FINANCIERA, ECONÓMICA Y LABORAL; APROBAR PLANES DE INVERSIÓN Y DE PRODUCCIÓN; DECIDIR SOBRE NUEVAS LINEAS DE PRODUCCIÓN Y VENTA, ESTABLECER NORMAS GENERALES EN MATERIA DE PRECIOS Y DE VENTAS DE LOS PRODUCTOS ELABORADOS POR LA SOCIEDAD O DE LOS MATERIALES Y DEMÁS ELEMENTOS EN QUE ELLA NEGOCIE Y DICTAR NORMAS Y REGLAMENTOS PARA LA ORGANIZACIÓN Y EL FUNCIONAMIENTO DE TODAS LAS DEPENDENCIAS DE LA SOCIEDAD.

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

H) AUTORIZAR PREVIAMENTE LAS OPERACIONES QUE TENGAN POR OBJETO:

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

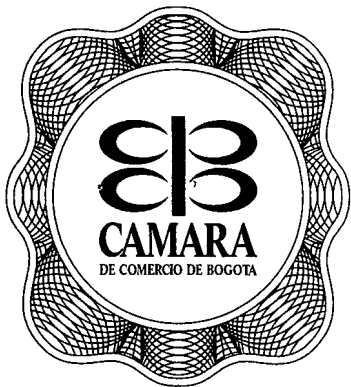
2) CONSTITUIR PRENDA SOBRE BIENES SOCIALES O DARLOS EN ANTICRESIS PARA ACTOS O CONTRATOS CUYA CUANTÍA SEA SUPERIOR A \$100.000.000.00 MONEDA CORRIENTE.

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

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

PARAGRAFO: NO OBSTANTE LO ANTERIOR, LOS REPRESENTANTES LEGALES PODRÁN CELEBRAR ILIMITADAMENTE, SIN NECESIDAD DE APROBACIÓN PREVIA DE LA JUNTA DIRECTIVA,

*** CONTINUA ***



01



* 1 1 5 9 0 7 5 8 9 *



CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/03/13

HORA: 13:20:29

OPERACION: 02N050313090

PAGINA: 9

CONTRATOS RELACIONADOS CON LICENCIAS, AGENCIA COMERCIAL, SUMINISTRO, ADQUISICIÓN, VENTA O DISTRIBUCIÓN DE PRODUCTOS FABRICADOS O DISTRIBUIDOS POR LA COMPAÑÍA; LA ADQUISICIÓN DE MATERIAS PRIMAS O MATERIALES Y EL DESCUENTO DE TÍTULOS- VALORES O DE CRÉDITOS ORIGINADOS DE LAS OPERACIONES SOCIALES; CREAR LOS EMPLEOS, FIJAR SUS ASIGNACIONES O LA FORMA DE RETRIBUCIÓN, NOMBRAR Y REMOVER LIBREMENTE A LOS EMPLEADOS.

(5) CELEBRAR CUALQUIER ACUERDO, ARREGLO O TRANSACCIÓN CON CUALQUIER PERSONA NATURAL O JURÍDICA RELACIONADA CON LA COMPAÑÍA, INCLUYENDO A CUALQUIER ACCIONISTA, MIEMBRO DE JUNTA DIRECTIVA, ADMINISTRADOR, EMPLEADO, FUNCIONARIO, AFILIADO, O A CUALQUIER COMPAÑÍA CONTROLADA POR CUALQUIERA DE LOS ACCIONISTAS MAYORITARIOS DE LA COMPAÑÍA; SIEMPRE Y CUANDO TALES CONTRATOS O ACUERDOS:

(i) INVOLUCREN PAGOS DE LA COMPAÑÍA SUPERIORES A UN MONTO EQUIVALENTE A SETENTA Y CINCO MIL DÓLARES DE USA (US\$75.000.00).

(ii) TENGAN UN PLAZO SUPERIOR A UN AÑO.

(iii) NO HAYAN SIDO NEGOCIADOS EN IGUALDAD DE CONDICIONES QUE TRANSACCIONES CON PERSONAS NO RELACIONADAS, O NO SE CONSIDEREN DENTRO DEL GIRO ORDINARIO DE LOS NEGOCIOS.

PARÁGRAFO I.- PARA EFECTOS DEL NUMERAL (5) SE CONSIDERA "PERSONA RELACIONADA" A CUALQUIER PERSONA: (i) QUE ES AFILIADA DE LA OTRA PERSONA ESPECIFICADA.

(ii) QUE ACTÚA COMO MIEMBRO DE JUNTA DIRECTIVA, ADMINISTRADOR, SOCIO, ALBACEA, O FIDUCIARIO DE LA OTRA PERSONA ESPECIFICADA.

(iii) EN LA CUAL LA OTRA PERSONA ESPECIFICADA POSEE UN INTERÉS MATERIAL.

(iv) QUE TIENE UN INTERÉS MATERIAL EN LA OTRA PERSONA ESPECIFICADA. EN RELACIÓN CON UN INDIVIDUO, EL TÉRMINO "PARTE RELACIONADA" INCLUYE A UN INDIVIDUO QUE SEA MIEMBRO DE LA FAMILIA DEL INDIVIDUO EN CUESTIÓN HASTA EL CUARTO GRADO DE CONSANGUINIDAD, Y CUALQUIER PERSONA QUE ES UNA PARTE RELACIONADA DE DICHO MIEMBRO DE FAMILIA.

PARA ESTOS EFECTOS, "INTERÉS MATERIAL" SIGNIFICA PROPIEDAD, DIRECTA O INDIRECTA, DE ACCIONES CON DERECHO A VOTO QUE REPRESENTEN POR LOS MENOS EL 10% DEL CAPITAL O DE LOS DERECHOS DE VOTO DE LA PERSONA EN CUESTIÓN.

PARÁGRAFO II. IGUALMENTE, PARA EFECTOS DEL NUMERAL (5), EN RELACIÓN CON CUALQUIER PERSONA SE CONSIDERA "AFILIADA" A CUALQUIERA OTRA PERSONA QUE:

(i) DIRECTA O INDIRECTAMENTE LA CONTROLE.

(ii) QUE SEA CONTROLADA POR DICHA PERSONA O QUE SE ENCUENTRAN COMÚNMENTE CONTROLADAS POR OTRA PERSONA. PARA ESTOS EFECTOS, "CONTROL" CONSISTE EN LA

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/03/13

HORA: 13:20:29

OPERACION: 02N050313090

PAGINA: 10

FACULTAD DE DIRIGIR O DE HACER DIRIGIR, DIRECTA O INDIRECTAMENTE, LA ADMINISTRACIÓN Y LAS POLÍTICAS DE ESA PERSONA, BIEN SEA A TRAVÉS DE LA PROPIEDAD DE LAS ACCIONES CON DERECHO A VOTO, O A TRAVÉS DE UN CONTRATO U OTRA FORMA, EN EL ENTENDIDO QUE LA PROPIEDAD DIRECTA O INDIRECTA DEL 25% O MÁS DEL LAS ACCIONES CON DERECHO A VOTO DE LA PERSONA EN CUESTIÓN SE CONSIDERA COMO EVENTO CONSTITUTIVO DE CONTROL SOBRE DICHA PERSONA.

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

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

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

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

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

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

COMO REPRESENTANTES LEGALES DE LA COMPAÑÍA EN JUICIO Y FUERA DE JUICIO, LOS REPRESENTANTES TIENEN FACULTADES PARA EJECUTAR O CELEBRAR SIN OTRAS LIMITACIONES QUE LAS ESTABLECIDAS EN LOS ESTATUTOS EN CUANTO SE TRATE DE

*** CONTINUA ***



01



* 1 1 5 9 0 7 5 9 0 *

23

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/03/13

HORA: 13:20:29

OPERACION: 02N050313090

PAGINA: 11

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

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

CERTIFICA:

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

ORIGEN: JUNTA DIRECTIVA

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

FUE (RON) NOMBRADO(S):

PRESIDENTE EJECUTIVO

FRANCISCO JOSE BARBERI OSPINA

C.C.14445880

VICEPRESIDENTE EJECUTIVO

JUAN MANUEL BARBERI OSPINA

C.C.14949561

VICEPRESIDENTE EJECUTIVO

EMILIO SARDI APARICIO

C.C.14434582

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/03/13

HORA: 13:20:29

OPERACION: 02N050313090

PAGINA: 12

CERTIFICA:

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

ORIGEN: ASAMBLEA DE ACCIONISTAS

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

DOCUMENTO: ACTA No. 74 DEL 15 DE OCTUBRE DE 2010

ORIGEN: ASAMBLEA DE ACCIONISTAS

INSCRIPCION: 25 DE OCTUBRE DE 2010 No. 12493 DEL LIBRO IX

DOCUMENTO: ACTA No. 75 DEL 30 DE MARZO DE 2011

ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL

INSCRIPCION: 04 DE MAYO DE 2011 No. 5355 DEL LIBRO IX

FUE (RON) _NOMBRADO (S)

JUNTA DIRECTIVA

PRINCIPALES

PRIMER RENGLON

FRANCISCO JOSE BARBERI OSPINA

C.C.14445880

SEGUNDO RENGLON

JUAN MANUEL BARBERI OSPINA

C.C.14949561

TERCER RENGLON

MAURICIO BARBERI BLUM

C.C.16749545

CUARTO RENGLON

SANTIAGO BARBERI GONZALEZ

C.C.94384742

QUINTO RENGLON

FRANCISCO PIEDRAHITA PLATA

C.C.14934246

SEXTO RENGLON

ISAAC YANOVICH FARBAIARZ

C.C.8243355

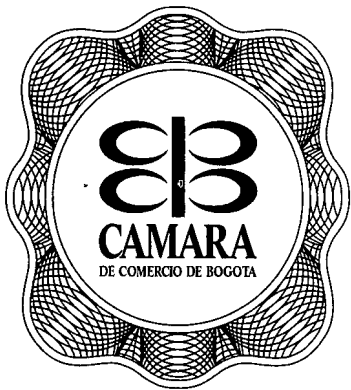
SEPTIMO RENGLON

ROBERTO ALBISETTI

PPTE.IFC94809

OCTAVO RENGLON

*** CONTINUA ***



01



* 1 1 5 9 0 7 5 9 1 *

89

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/03/13

HORA: 13:20:29

OPERACION: 02N050313090

PAGINA: 13

LUIS ERNESTO MEJIA CASTRO
C.C.16685633
NOVENO RENGLON
JAIME BERMUDEZ MERIZALDE
C.C.79386262
SUPLENTES
PRIMER RENGLON
EMILIO SARDI APARICIO
C.C.14434582
SEGUNDO RENGLON
JORGE ENRIQUE ARIZA BERNAL
C.C.19494493
TERCER RENGLON
ANA MARIA ALVAREZ ROBLEDO
C.C.31170896
CUARTO RENGLON
MARIA TERESA CAÑON DE GUZMAN
C.C.31238104
QUINTO RENGLON
ANTONIO JAIRO RAMIREZ ECHAVE
C.C.16741040
SEXTO RENGLON
ALONSO BOTERO PARDO
C.C.16830282
SEPTIMO RENGLON
ANGELA MARIA FONSECA ARANGO
C.C.51902267
OCTAVO RENGLON
ERNESTO TRUJILLO PEREZ
C.C.14984104
NOVENO RENGLON
MARIA DEL PILAR CORREA LENIS
C.C.31931424

CERTIFICA:

DOCUMENTO: ACTA No. 59 DEL 31 DE MARZO DE 2003

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/03/13

HORA: 13:20:29

OPERACION: 02N050313090

PAGINA: 14

ORIGEN: ASAMBLEA DE ACCIONISTAS

INSCRIPCION: 23 DE ABRIL DE 2003 No. 2845 DEL LIBRO IX

FUE (RON) NOMBRADO(S):

REVISOR FISCAL

DELOITTE & TOUCHE LTDA D & T LTDA

NIT.860005813-4

CERTIFICA:

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 26 DE AGOSTO DE 2004

ORIGEN: DELOITTE & TOUCHE LTDA D & T LTDA

INSCRIPCION: 30 DE AGOSTO DE 2004 No. 9417 DEL LIBRO IX

FUE (RON) NOMBRADO(S):

REVISOR FISCAL PRINCIPAL

LUIS FERNANDO QUICENO BENAVIDES

C.C.6106227

CERTIFICA:

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 08 DE JUNIO DE 2009

ORIGEN: DELOITTE & TOUCHE LTDA D & T LTDA

INSCRIPCION: 11 DE JUNIO DE 2009 No. 6757 DEL LIBRO IX

FUE (RON) NOMBRADO(S):

REVISOR FISCAL SUPLENTE

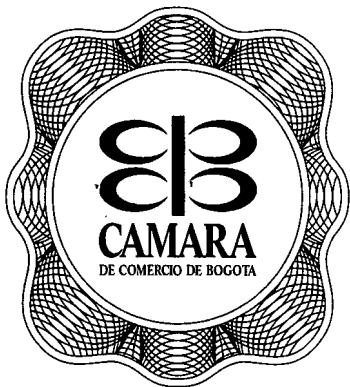
KENELMA JUDITH PALENCIA CABANA

C.C.29181230

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA NRO. 6224 DEL 15 DE DICIEMBRE DE 2004 NOTARIA TERCERA DE CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 17 DE ENERO DE 2005 BAJO EL NRO. 3 DEL LIBRO V MEDIANTE LA CUAL CONCEDE PODER ESPECIAL PERO AMPLIO Y SUFICIENTE A DIEGO PEREZ MENDOZA MAYOR DE EDAD, VECINO DE BOGOTA, IDENTIFICADO CON CEDULA DE CIUDADANIA NUMERO 16.820.530 DE CALI, COMO SU REPRESENTANTE CON PODER ESPECIAL, AMPLIO Y SUFICIENTE, PARA REALIZAR TODOS LOS TRAMITES RELACIONADOS CON EL PROCEDIMIENTO DE OTORGAMIENTO DE LICENCIA DE VENTA DE LOS PRODUCTOS AGRICOLAS DE LA SOCIEDAD, CON FACULTAD PARA FIRMAR TODO TIPO DE DOCUMENTOS, SOLICITUDES, REQUERIMIENTOS, MEMORIALES RESPUESTAS, ACLARACIONES BIEN SEA ANTE EL INSTITUTO COLOMBIANO AGROPECUARIO ICA, MINISTERIO DEL MEDIO AMBIENTE, MINISTERIO DE PROTECCION SOCIAL O ANTE LAS AUTORIDADES GUBERNAMENTALES COMPETENTES EN LO RELACIONADO CON LOS TRAMITES QUE PERMITAN LA

*** CONTINUA ***



01



* 1 1 5 9 0 7 5 9 2 *

90

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/03/13

HORA: 13:20:29

OPERACION: 02N050313090

PAGINA: 15

COMERCIALIZACION DE ESE TIPO DE PRODUCTOS. LA FACULTAD TAMBIEN COMPRENDERA LA DE NOTIFICARSE, RESPONDER E INTERPONER RECURSOS DE TODO TIPO DE ACTO ADMINISTRATIVO. EL APODERADO SUSCRIBIRA TODOS LOS DOCUMENTOS Y REALIZAR TODOS LOS ACTOS QUE OBLIGUEN A LA SOCIEDAD ANTE LAS AUTORIDADES MENCIONADAS, PUDIENDO IGUALMENTE NOTIFICARSE DE TODAS LAS ACTUACIONES, ACTOS ADMINISTRATIVOS, DILIGENCIAS O GESTIONES RELACIONADAS O QUE SE DERIVEN DE DICHA ACTIVIDAD Y EN GENERAL, PARA QUE ASUMA LA PERSONERIA A NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A., SIEMPRE QUE LO ESTIME CONVENIENTE, DE MANERA QUE EN NINGUN CASO QUEDE SIN LA DEBIDA REPRESENTACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y CUMPLIMIENTO DE OBLIGACIONES EN LOS ASUNTOS CONCERNIENTES PARA LAS MATERIAS DE QUE TRATA ESTE PODER. EL APODERADO SE CEÑIRA RIGUROSAMENTE A LOS TERMINOS EXPRESADOS EN ESTE MANDATO QUE SE OTORGA POR TERMINO INDEFINIDO Y CUALQUIER MODIFICACION O REVOCATORIA SE HARA EXPRESAMENTE POR ESCRITURA PUBLICA.

CERTIFICA:

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

EL PRESENTE PODER SE CONFIERE PARA QUE LOS APODERADOS ACTUEN ANTE CUALQUIER PERSONA O AUTORIDAD ADMINISTRATIVA DEL ORDEN NACIONAL, DEPARTAMENTAL,

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/03/13

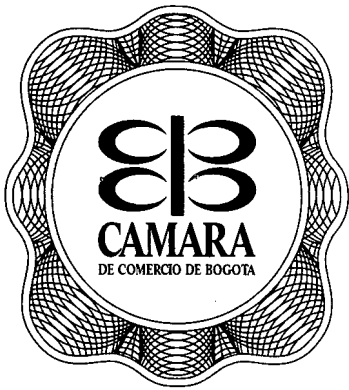
HORA: 13:20:29

OPERACION: 02N050313090

PAGINA: 16

DISTRITAL Y LOCAL; ANTE LAS AUTORIDADES CONTENCIOSO ADMINISTRATIVAS Y JUDICIALES, PARA OBTENER LA PROTECCION DE NUESTRA PROPIEDAD INTELECTUAL Y CONTRA LAS PRACTICAS RESTRICTIVAS DE LA COMPETENCIA Y LOS ASUNTOS DE COMPETENCIA DESLEAL, A CUYO EFECTO LA AUTORIZO, EN TODO LO CONCERNIENTE A LOS SIGUIENTES ASUNTOS: A) OBTENCION DE PATENTES DE INVENCION, DE MODELO DE UTILIDAD, ESQUEMAS DE TRAZADOS DE CIRCUITOS INTEGRADOS, DISEÑOS INDUSTRIALES, EL REGISTRO DE MARCAS DE PRODUCTOS O SERVICIOS; LEMAS COMERCIALES; DEPOSITO DE NOMBRES Y ENSEÑAS COMERCIALES, INDICACIONES GEOGRAFICAS; RENOVACION DE SIGNOS DISTINTIVOS, RENOVACIONES, AFECTACIONES AL REGISTRO, INSCRIPCION DE CONTRATOS, SOLICITUD Y RENOVACION DE NOMBRES DE DOMINIO; B) PRESENTACION DE OPOSICIONES AL REGISTRO DE MARCAS DE TERCERO, PRESENTACION DE ALEGATOS EN DEFENSA DE OPOSICIONES AL REGISTRO, ACCION DE CANCELACION, ACCION POR INFRACCION DE DERECHOS, REVOCATORIA DIRECTA, ACCION DE NULIDAD, ACCION DE NULIDAD Y RESTABLECIMIENTO DEL DERECHO, ACCION REIVINDICATORIA, ACCIONES DE TUTELA, POPULARES, DE GRUPO, DE CLASE; ACCIONES Y PROCESOS QUE PROMOVAMOS O SE NOS PROMUEVAN; C) AGOTAMIENTO DE LA VIA GUBERNATIVA, EJERCICIO DEL DERECHO DE PETICION ANTE CUALQUIER PERSONA O AUTORIDAD; D) SOLICITUD DE MEDIDAS CAUTELARES, PRESENTACION DE ACCIONES MEDIANTE PROCESOS CIVILES, PENALES, ADMINISTRATIVOS O CONTENCIOSO ADMINISTRATIVOS RELACIONADOS CON ESTOS DERECHOS U OTROS DE DIFERENTE NATURALEZA, MEDIDAS EN FRONTERA, ACCIONES Y PROCESOS QUE PROMOVAMOS O SE NOS PROMUEVAN; E) OBTENER Y TRAMITAR TODO LO RELACIONADO CON EL RECONOCIMIENTO DE DERECHOS DE AUTOR, DERECHOS CONEXOS Y NUEVAS TECNOLOGIAS Y SU PROTECCION LEGAL; F) SOLICITUD DE REGISTRO Y RENOVACION DE CONTRATOS DE TRANSFERENCIA DE TECNOLOGIA; G) OBTENER Y TRAMITAR TODO LO RELACIONADO CON LICENCIAS DE FUNCIONAMIENTO, REGISTROS SANITARIOS, AUTORIZACION DE CERTIFICADOS DE LIBRE VENTA, AUTORIZACION DE PUBLICIDAD ANTE EL MINISTERIO DE PROTECCION SOCIAL O EL INVIMA O ANTE CUALQUIER AUTORIDAD SANITARIA; H) OBTENCION DE CERTIFICADOS DE CARENCIA DE INFORMES POR TRAFICO DE ESTUPEFACIENTES. RENOVACIONES, AUTORIZACIONES EXTRAORDINARIAS ANTE LA DIRECCION NACIONAL DE ESTUPEFACIENTES O EL CONSEJO NACIONAL DE ESTUPEFACIENTES; I) SOLICITUD DE AUTORIZACIONES PARA PROMOCIONES, RIFAS Y JUEGOS ANTE ETESA O ANTE LAS AUTORIDADES COMPETENTES DEL ORDEN LOCAL, DISTRITAL O DEPARTAMENTAL; Y EN GENERAL CUALQUIERA OTRA PETICION ANTE LAS AUTORIDADES ADMINISTRATIVA, ASI COMO PARA NOTIFICARSE DE CUALQUIER PROVIDENCIA Y RENUNCIAR A TERMINOS. EN TODOS LOS ASUNTOS ARRIBA DETERMINADOS LA APODERADA QUEDA FACULTADA PARA SUSTITUIR TOTAL

*** CONTINUA ***



01



* 1 1 5 9 0 7 5 9 3 *

119

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/03/13

HORA: 13:20:29

OPERACION: 02N050313090

PAGINA: 17

O PARCIALMENTE ESTE MANDATO, TRANSIGIR, CONCILIAR EXTRAJUDICIAL O JUDICIALMENTE, ADMITIR LOS HECHOS DEL PROCESO PERO NO PARA CONFESAR, DESISTIR, CANCELAR, RECIBIR, RENUNCIAR Y RATIFICAR LOS ACTOS DE AGENTES OFICIOSOS.

CERTIFICA:

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

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

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

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

C. SUSCRIBIR ACUERDOS CON LOS EMPLEADOS DE LA SOCIEDAD.

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

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

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

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

H. SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE TODO TIPO CON ENTIDADES EDUCATIVAS DE TODO

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/03/13

HORA: 13:20:29

OPERACION: 02N050313090

PAGINA: 18

ORDEN, SIN LIMITACIÓN DE CUANTÍA.

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

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

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

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

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

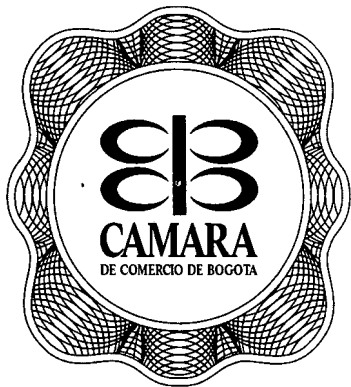
PARÁGRAFO I. EN LA ATENCIÓN DE TODOS LOS ASUNTOS MENCIONADOS TENDRÁ LA FACULTAD DE DESIGNAR APODERADOS PARA INICIAR, RESPONDER REQUERIMIENTOS O DEMANDAS, O HACERSE PARTE EN PROCESOS DE CARÁCTER JUDICIAL, GUBERNATIVO, TRIBUNALES DE ARBITRAMENTO Y RECLAMOS ANTE LAS COMPAÑÍAS ASEGURADORAS.

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

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

A. ANTE EL MINISTERIO DEL MEDIO AMBIENTE: FORMULAR SOLICITUDES, SUSCRIBIR TODOS LOS DOCUMENTOS QUE SE REQUIERAN PRESENTAR, RENDIR DECLARACIONES,

*** CONTINUA ***



01



* 1 1 5 9 0 7 5 9 4 *

92

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/03/13

HORA: 13:20:29

OPERACION: 02N050313090

PAGINA: 19

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

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

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

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

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

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

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

IV. OTORGAR PODERES ESPECIALES Y GENERALES A LAS SOCIEDADES DE INTERMEDIACIÓN ADUANERA - SIA- Y SUSCRIBIR TODOS LOS DOCUMENTOS QUE SE PRESENTEN Y TRAMITEN

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/03/13

HORA: 13:20:29

OPERACION: 02N050313090

PAGINA: 20

DE ACUERDA CON LA NORMATIVIDAD LEGAL SOBRE LA MATERIA.

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

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

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

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

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

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

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

LOS APODERADOS SUSCRIBIRÁN TODOS LOS DOCUMENTOS Y REALIZAR TODOS LOS ACTOS QUE OBLIGUEN A LA SOCIEDAD ANTE LAS AUTORIDADES CAMBIARIAS, PUDIENDO IGUALMENTE

*** CONTINUA ***



01



* 1 1 5 9 0 7 5 9 5 *

2

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/03/13

HORA: 13:20:29

OPERACION: 02N050313090

PAGINA: 21

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

B. EN RELACIÓN CON SECTOR FINANCIERO:

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

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

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

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

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

D. EN RELACIÓN CON LA COMPAÑÍAS ASEGURADORAS:

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

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

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

E. FORMULAR PETICIONES RELACIONADAS CON LAS FACULTADES OTORGADAS.

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

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/03/13

HORA: 13:20:29

OPERACION: 02N050313090

PAGINA: 22

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

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

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

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

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

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

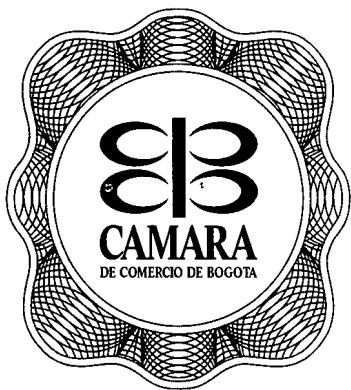
PARÁGRAFO. EN LA ATENCIÓN DE TODOS LOS ASUNTOS MENCIONADOS TENDRÁ LA FACULTAD DE DESIGNAR APODERADOS PARA INICIAR, RESPONDER REQUERIMIENTOS O DEMANDAS, O HACERSE PARTE EN PROCESOS DE CARÁCTER JUDICIAL O ADMINISTRATIVO DE CUALQUIER ORDEN.

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

CERTIFICA:

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

*** CONTINUA ***



01



* 1 1 5 9 0 7 5 9 6 *

74

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/03/13

HORA: 13:20:29

OPERACION: 02N050313090

PAGINA: 23

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.PARA QUE OTORGUEN PODERES Y CONSTITUYAN MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES CIVILES, COMERCIALES Y PENALES TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACION E INTERROGATORIOS DE

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/03/13

HORA: 13:20:29

OPERACION: 02N050313090

PAGINA: 24

PARTE, CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVOS O RECLAMACIONES EXTRA PROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS RELACIONADOS CON EL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO, CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL ANTERIOR.

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

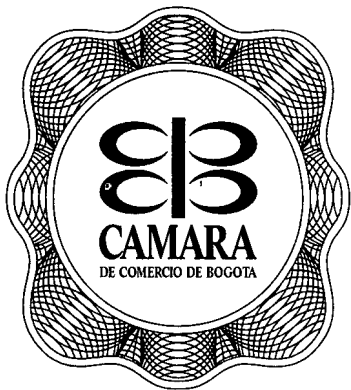
4.PARA SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE TRABAJO Y DARLOS POR TERMINADO DEL PERSONAL VINCULADO O QUE SE VINCULE AL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO Y EXPEDIR CERTIFICACIONES LABORALES.

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

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

7.PARA QUE EN DESARROLLO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO ADQUIERA Y ENAJENE TODA CLASE DE BIENES MUEBLES CUYA FINALIDAD SEA NECESARIA PARA EL MEJOR DESEMPEÑO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO HASTA POR LA SUMA QUE INDIQUE LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD.

*** CONTINUA ***



01



* 1 1 5 9 0 7 5 9 7 *

2

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/03/13

HORA: 13:20:29

OPERACION: 02N050313090

PAGINA: 25

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

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA NRO. 2687 DEL 26 DE JUNIO DE 2009 NOTARIA TERCERA DE CALI ,
INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 06 DE JULIO DE 2009 BAJO EL NRO. 103 DEL
LIBRO V SE OTORGO PODER GENERAL, AMPLIO Y SUFICIENTE PARA ATENDER LOS ASUNTOS
DESCRITOS A LAS SIGUIENTES

PERSONAS:

PRIMERO: A ANTONIO JAIRO ECHAVE, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NO
16.741.040 DE CALI Y PORTADOR DE LA TARJETA PROFESIONAL DE ABOGADO NO. 58.401
DEL C.S DE LA J., Y/O A ANÁ MARÍA ALVAREZ ROBLEDO., CON C.C. 31.170.896 DE
CALI, PARA QUE DE MANERA CONJUNTA O SEPARADA EJERZAN LAS SIGUIENTES FACULTADE
EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A.:

1. REPRESENTAR A LA SOCIEDAD, SIN LIMITACIÓN ALGUNA EN TODAS LAS LICITACIONES
PÚBLICAS, PRIVADAS O DE CUALQUIER OTRA MODALIDAD DE CONTRATACIÓN EN QUE ESTÉ
INTERESADA PARTICIPAR TECNOQUÍMICAS S.A. ESTA FACULTAD COMPRENDE LA DE
PRESENTAR PROPUESTAS, ACEPTAR ADJUDICACIONES, FIRMAR TODOS LOS ANEXOS QUE SEAN
REQUERIDOS DENTRO DEL RESPECTIVO PROCESO LICITATORIO (TALES COMO CARTA DE
PRESENTACIÓN, FORMATOS DE KÁRDEX, PROPUESTAS ECONÓMICAS, FORMATOS TÉCNICOS,
ETC) Y DEMÁS DOCUMENTOS QUE REQUIERAN LA FIRMA DEL REPRESENTANTE LEGAL.
2. FORMULAR Y SUSCRIBIR LAS OBSERVACIONES QUE SE HAGAN A LOS PLIEGOS DE LAS
LICITACIONES Y PARTICIPAR EN TODOS LOS TRÁMITES QUE ANTECEDAN A LA APERTURA DE
LAS LICITACIONES, ASÍ COMO LA DE INTERPONER TODOS LOS RECURSOS QUE SEAN
PROCEDENTES EN LA VÍA GUBERNATIVA E INICIAR LAS ACCIONES QUE SEAN PROCEDENTES
ANTE LA JURISDICCIÓN CONTENCIOSA ADMINISTRATIVA CON FACULTADES PARA DESIGNAR
APODERADOS PARA LA ATENCIÓN DE ELLOS.
3. CONTRATAR Y FIRMAR TODAS LAS PÓLIZAS QUE SE REQUIERAN PARA CONCURRIR A LAS
LICITACIONES Y PARA FIRMAR Y FORMALIZAR LOS CONTRATOS QUE SEAN ADJUDICADOS A
LA SOCIEDAD.
4. SUSCRIBIR LAS MODIFICACIONES, CORRECCIONES Y ACLARACIONES DE LOS CONTRATOS
ASÍ COMO LAS ACTAS DE LIQUIDACIÓN DE ELLOS.
5. INSCRIBIR A LA SOCIEDAD Y RENOVAR SU REGISTRO UNICO DE PROPONENTES -RUP- O
DE LA FIGURA QUE LA SUSTITUYA O MODIFIQUE.

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

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/03/13

HORA: 13:20:29

OPERACION: 02N050313090

PAGINA: 26

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

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

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

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

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

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

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

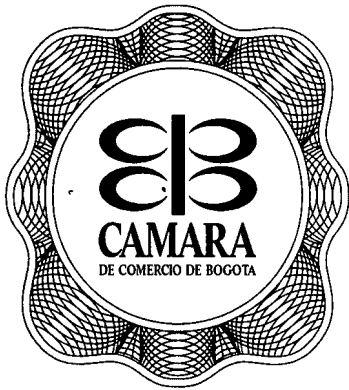
ESTE MANDATO SE OTORGA POR TERMINO INDEFINIDO.

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

POR ÉSTE

INSTRUMENTO.

*** CONTINUA ***



01



* 1 1 5 9 0 7 5 9 8 *

96

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/03/13

HORA: 13:20:29

OPERACION: 02N050313090

PAGINA: 27

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA NRO. 4765 DEL 16 DE NOVIEMBRE DE 2010 NOTARIA TERCERA DE CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 03 DE DICIEMBRE DE 2010 BAJO EL NRO. 144 DEL LIBRO V MEDIANTE LA CUAL SE CONCEDE PODER ESPECIAL, AMPLIO Y SUFICIENTE A ANTONIO JAIRO RAMIREZ ECHAVE, CON C.C. 16.741.040 DE CALI Y/O BEATRIZ EUGENIA TORRES HURTADO, CON C.C. 1.130.672.089 DE CALI Y/O ADRIANA MARIA MORALES JIMENEZ, CON C.C. 67.024.965 DE CALI Y/O JUAN CAMILO CARDONA MELO, CON C.C. 1.130.666.199 DE CALI, PARA QUE, CONJUNTAMENTE O POR SEPARADO, REPRESENTEN A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS ASUNTOS QUE DEBAN TRAMITARSE ANTE: A) EL INSTITUTO NACIONAL DE VIGILANCIA DE MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS INVIMA, O LAS OFICINAS O AUTORIDADES NACIONALES QUE CORRESPONDAN, INCLUIDO, PERO SIN LIMITARSE A TODO LO RELACIONADO CON EL TRAMITE DE OBTENCION, RENOVACION, MODIFICACION Y CERTIFICACION DE REGISTROS SANITARIOS, REPUESTOS DE AUTOS, REVISIONES DE OFICIO, CAMBIOS DE NOMBRE Y MARCAS DE PRODUCTOS, REFORMULACIONES Y ADICIONES EN LA LINEA DE PRODUCTOS, CAMBIOS DE IMPORTADOR Y FABRICANTE, CESIONES DE REGISTROS SANITARIOS, CERTIFICACIONES DE FORMULA Y EXCLUSIVIDAD, MODIFICACIONES EN LA MODALIDAD DEL REGISTRO SANITARIO, RENUNCIAS A REGISTROS SANITARIOS, DESISTIMIENTOS DE TRAMITES, CERTIFICACIONES SOBRE LA LINEA COMPLETA DE PRODUCTOS, LICENCIAS DE FUNCIONAMIENTO DE LAS PLANTAS, CERTIFICADOS DE BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA (BPM), CERTIFICADOS DE CAPACIDAD Y DE NORMAS TECNICAS DE FABRICACION, CERTIFICACIONES DE EXCLUSION DE IVA, TRAMITES DE SOLICITUD DE AUTORIZACION DE PUBLICIDAD Y RECURSOS ANTE EL COMITE DE PUBLICIDAD Y LA COMISION REVISORA, SUSCRIPCION DE ACTAS DE VISITA, ASI COMO RESPONDER REQUERIMIENTOS Y HACER DECLARACIONES DENTRO INVESTIGACIONES ADMINISTRATIVAS QUE POR QUEJAS O DENUNCIAS HAGA LA SUBDIRECCION DE VIGILANCIA Y CONTROL DEL INVIMA, O CUALQUIERA DE SUS DEPENDENCIAS Y DE LAS DEMAS ENTIDADES O SECCIONALES DE SALUD; LOS APODERADOS QUEDAN IGUALMENTE FACULTADOS PARA ELEVAR SOLICITUDES, PETICIONES, RECLAMACIONES, FORMULAR ENMIENDAS, PRESENTAR RECURSOS, OPOSICIONES, SOLICITUDES DE CORRECCION, SOLICITUD DE CONCEPTOS, PRESENTAR DENUNCIAS, ABONAR TODOS LOS IMPUESTOS Y CUOTAS, Y EFECTUAR TODOS LOS PAGOS DETERMINADOS POR LA LEY, RECIBIR TODOS LOS DOCUMENTOS Y VALORES, LLENAR CUALQUIER OTRO REQUISITO, TOMAR TODAS LAS MEDIDAS QUE CREYEREN CONDUCTANTES AL RESGUARDO DE LOS DERECHOS E INTERESES DE ESTA COMPAÑIA, RECIBIR, NOTIFICARSE Y NOMBRAR APODERADOS JUDICIALES Y EXTRAJUDICIALES Y EN GENERAL PARA ADELANTAR CUALQUIER TRAMITE QUE SE REQUIERA

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/03/13

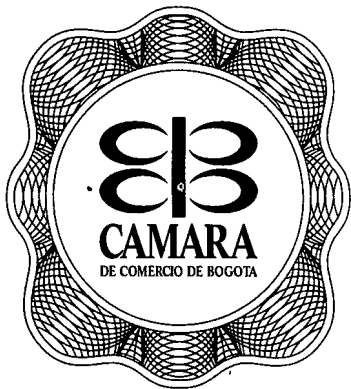
HORA: 13:20:29

OPERACION: 02N050313090

PAGINA: 28

ANTE EL INSTITUTO Y SUS DEPENDENCIAS, O ANTE LA OFICINA O AUTORIDAD QUE CORRESPONDA. B) LA DIRECCION NACIONAL DE ESTUPEFACIENTES, INCLUIDO PERO SIN LIMITARSE A LA SOLICITUD DE AUTORIZACION DE CUPOS DE SUSTANCIAS CONTROLADAS, SOLICITUDES DE CORRECCION DE RESOLUCIONES, DESISTIMIENTOS DE TRAMITES Y SOLICITUDES, ACLARACIONES, RESPUESTAS A REQUERIMIENTOS, SOLICITUD DE CONCEPTOS Y EN GENERAL CUALQUIER TRAMITE QUE SEA NECESARIO ADELANTAR ANTE ESTA ENTIDAD O LA QUE HAGA SUS VECES. C) FONDO NACIONAL DE ESTUPEFACIENTES, INCLUIDO PERO SIN LIMITARSE A LOS TRAMITES NECESARIOS PARA LA APROBACION DE COMPRA DE MEDICAMENTOS Y MATERIAS PRIMAS DE CONTROL ESPECIAL, ELEVAR SOLICITUDES DE CORRECCION DE RESOLUCIONES, DESISTIMIENTOS, ACLARACIONES, RESPUESTAS A REQUERIMIENTOS, SOLICITUD DE CONCEPTOS Y EN GENERAL CUALQUIER TRAMITE QUE SEA NECESARIO ADELANTAR ANTE ESTA ENTIDAD O LA QUE HAGA SUS VECES. D) EMPRESA TERRITORIAL PARA LA SALUD. ETESA, INCLUIDO PERO SIN LIMITARSE A LA SOLICITUD DE NO OBJECION PARA LA REALIZACION DE ACTIVIDADES PROMOCIONALES CONSISTENTES EN JUEGOS DE SUERTE Y AZAR QUE REALICE LA COMPAÑIA CON EL FIN DE IMPULSAR SUS VENTAS, RESPONDER REQUERIMIENTOS, HACER ACLARACIONES, PRESENTAR RECURSOS, SOLICITAR CONCEPTOS Y EN GENERAL CUALQUIER TRAMITE Y SOLICITUD QUE SEA NECESARIO ADELANTAR ANTE ESTA ENTIDAD O LA QUE HAGA SUS VECES. E) INSTITUTO COLOMBIANO AGROPECUARIO Y MINISTERIO DE MEDIO AMBIENTE, INCLUIDO PERO SIN LIMITARSE A LA SOLICITUD DE LICENCIAS AUTORIZACIONES PARA IMPORTAR Y EXPORTAR, OBTENCION DE REGISTROS, SOLICITUD DE CONCEPTOS, CONTESTAR REQUERIMIENTOS, PRESENTAR DECLARACIONES, SUMINISTRAR INFORMACION REQUERIDA, SOLICITAR CONCEPTOS Y EN GENERAL CUALQUIER TRAMITE Y SOLICITUD QUE SEA NECESARIO ADELANTAR ANTE ESTA ENTIDAD O LA QUE HAGA SUS VECES. F) MINISTERIO DE PROTECCION SOCIAL, SECRETARIAS DE SALUD E INSTITUTO NACIONAL DE SALUD, INCLUIDO PERO SIN LIMITARSE A LA PRESENTACION DE CUALQUIER SOLICITUD DE APERTURA DE INVESTIGACION, SOLICITUD CONCEPTO, RESPONDER REQUERIMIENTOS POR QUEJAS O INVESTIGACIONES Y DEMAS SOLICITUDES Y TRAMITES QUE DEBAN ADELANTARSE ANTE ESTAS ENTIDADES O LAS QUE HAGAN SUS VECES. G) CUALQUIER ENTIDAD DEL ORDEN NACIONAL, LOCAL O MUNICIPAL, QUE HAGA REQUERIMIENTOS O SOLICITE ACLARACIONES A LA COMPAÑIA EN EL CURSO DE CUALQUIER TIPO DE TRAMITE ADMINISTRATIVO, PARA LO CUAL LOS APODERADOS QUEDAN DEBIDAMENTE FACULTADOS PARA CONTESTAR Y ACLARAR Y SOLICITAR TODO CUANTO SEA DEBIDO. PARA EFECTOS DE TODO LO ANTERIOR, FACULTO A LOS APODERADOS AQUI NOMBRADOS, APRA DAR ANTE DICHAS AUTORIDADES TODOS LOS PASOS NECESARIOS, PRESENTAR SOLICITUDES, HACER DECLARACIONES, PAGAR DERECHOS,

*** CONTINUA ***



01



* 1 1 5 9 0 7 5 9 9 *

02

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/03/13

HORA: 13:20:29

OPERACION: 02N050313090

PAGINA: 29

PROBAR EXPLOTACIONES, SOLICITAR TESTIMONIOS, RECIBIR DOCUMENTOS, FORMULAR TODOS LOS RECURSOS, QUE SEAN PROCEDENTES, PETICIONES, RECLAMOS CON ATRIBUCIONES PARA DESISTIR Y CONCILIAR, OTORGAR PODERES, SUSTITUIRLOS Y REASUMIRLOS. ASI MISMO, LOS APODERADOS ESTAN AUTORIZADOS PARA HACER CUANTO FUERE NECESARIO ANTE LAS AUTORIDADES ADMINISTRATIVAS PARA LOS FINES ARRIBA INDICADOS CON TODAS LAS DEMAS FACULTADES GENERALES Y ESPECIALES QUE FUEREN NECESARIAS, PUDIENDO ATENDER ASI MISMO LAS NOTIFICACIONES QUE DIRECTA O INDIRECTAMENTE SE GENEREN DE LOS ACTOS, ACTUACIONES, DILIGENCIAS O GESTIONES QUE TENGAN RELACION DE CAUSALIDAD POR LOS SUSODICHOS TRAMITES. LA ACEPTACION DE LA GESETION POR PARTE DE ANTONIO JAIRO RAMIREZ ECHAVE, BEATRIZ EUGENIA TORRES HURTADO, ADRIANA MARIA MORALES JIMENEZ Y JUAN CAMILO CARDONA MELO SE ENTENDERA PRESTADA CON EL DOCUMENTO EN QUE SOLICITEN CADA TRAMITE ANTE LA ENTIDAD RESPECTIVA. ESTE MANDATO SE OTORGA POR TERMINO INDEFINIDO Y REVOCA LA ESCRITURA NO. 1853 DEL 7 DE MAYO DE 2009.

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA NRO. 4974 DEL 26 DE NOVIEMBRE DE 2010 NOTARIA TERCERA DE CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 10 DE DICIEMBRE DE 2010 BAJO EL NRO. 150 DEL LIBRO V , SE LE CONCEDE PODER ESPECIAL, AMPLIO Y SUFICIENTE E INDISTINTAMENTE, A JUAN CAMILO CARDONA MELO, MAYOR DE EDAD, VECINO DE ESTA CIUDAD, IDENTIFICADO CON LA CÉDULA DE CIUDADANÍA No.1130666199 DE CALI Y PORTADOR DE LA TARJETA PROFESIONAL DE ABOGADO No.193140 DEL CONSEJO SUPERIOR DE LA JUDICATURA, Y/O A ADRIANA MARIA MORALES JIMENEZ, MAYOR DE EDAD, VECINA DE ESTA CIUDAD, IDENTIFICADA CON CÉDULA DE CIUDADANÍA No. 67024965 DE CALI Y PORTADORA DE LA TARJETA PROFESIONAL DE ABOGADA No.193141 DEL C.S. DE LA J., PARA QUE CONJUNTAMENTE O POR SEPARADO, EN NOMBRE Y REPRESENTACIÓN DE LA SOCIEDAD, CUYA PERSONERÍA OSTENTA: 1o.) PROMUEVAN O DESISTAN DE ACCIONES ANTE CORPORACIONES, ENTIDADES O FUNCIONARIOS DEL ORDEN JUDICIAL, ADMINISTRATIVO O GUBERNATIVO, YA SEA EN TRÁMITES O PROCESOS, ACTUACIONES O ACTOS SIMPLES, ENTRE ELLAS ACCIONES DE TUTELA, INCIDENTES, DILIGENCIAS O GESTIONES EN QUE TECNOQUÍMICAS S.A. TENGA INTERÉS COMO ACTOR, DEMANDANDO O TERCERO INTERVINIENTE EN RELACIÓN CON LOS ASUNTOS DE CARÁCTER LABORAL, POLICIVO, PENAL O DE FISCALÍA, EN QUE LA EMPRESA SEA PARTE ACTIVA O PASIVA, CON CAPACIDAD PARA NOTIFICARSE Y CONTESTAR Y HACERSE PARTE EN ELLOS EN NOMBRE DE TECNOQUÍMICAS S. A. 2o.) CONSTITUYAN APODERADOS EN DESARROLLO DE ESTA REPRESENTACIÓN LABORAL, REVOQUEN Y SUSTITUYAN DICHOS PODERES CUANDO LO ESTIMEN PROCEDENTE. 3o.)

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/03/13

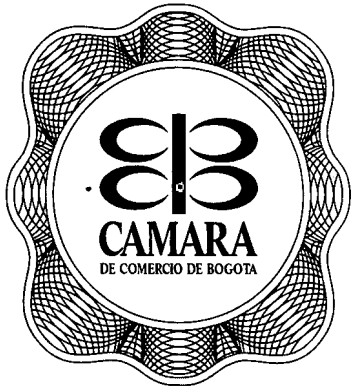
HORA: 13:20:29

OPERACION: 02N050313090

PAGINA: 30

TRANSIJAN, CONCILIEN, DESISTAN Y COMPROMETAN A LA EMPRESA EN TODOS LOS TRAMITES ADMINISTRATIVOS Y PROCESOS JUDICIALES, DE CARÁCTER LABORAL, POLICIVO, PENAL O DE FISCALÍA EN LOS QUE LA EMPRESA SEA PARTE DEMANDANTE, DEMANDADA O TERCERO INTERVINIENTE. PARÁGRAFO. LA FACULTAD PARA TRANSIGIR O CONCILIAR SE LIMITA A LA SUMA DE QUINIENTOS (500) SALARIOS LEGALES MENSUALES. 4o.) OTORGUEN PODERES Y CONSTITUYAN MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES JUDICIALES DE CARÁCTER CIVIL, COMERCIAL Y PENAL TENDIENTES A LA RECUPERACIÓN DE LOS CRÉDITOS A FAVOR DE LA SOCIEDAD, BIEN SEA REPRESENTADOS EN FACTURAS, CHEQUES, TÍTULOS VALORES O CUALQUIER OTRO DOCUMENTO REPRESENTATIVO DE CRÉDITO, HASTA POR SUMA EQUIVALENTE A QUINIENTOS (500) SALARIOS MÍNIMOS LEGALES MENSUALES, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE TECNOQUÍMICAS S.A. A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACIÓN QUE PROGRAMEN LOS JUZGADOS CIVILES MUNICIPALES Y DEL CIRCUITO, CON AUTORIZACIÓN PARA TRANSIGIR, DESISTIR CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD HASTA POR LA CUANTÍA INDICADA. 5o. REPRESENTEN A TECNOQUÍMICAS S.A. DENTRO DE LOS TRÁMITES DE CONCORDATOS, PROCESOS DE REESTRUCTURACIÓN ECONÓMICA PREVISTO EN LA LEY 550 DE 1999, Y MODIFICADOS POR EL RÉGIMEN DE INSOLVENCIA EMPRESARIAL Y DE PERSONA NATURAL NO COMERCIANTE, REGULADAS EN LAS LEYES 1116 DE 2006 Y 1380 DE 2010 Y LAS DEMÁS NORMAS QUE LAS ADICIONEN O MODIFIQUEN, O QUE LLEGAREN A REGULAR LOS PROCEDIMIENTOS DE INSOLVENCIA O ILIQUIDEZ DE PERSONAS NATURALES O JURÍDICAS, ASÍ COMO LAS LIQUIDACIONES OBLIGATORIAS QUE SE TRAMITEN ANTE LA SUPERINTENDENCIA DE SOCIEDADES O ANTE LAS ENTIDADES PERTINENTES, CUANDO SE TRATE DE OTRA CLASE DE ACREEDORES O ANTE LOS JUZGADOS CIVILES, CON EXPRESAS FACULTADES PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER, NOMBRAR APODERADOS, PRESENTAR LOS CRÉDITOS, 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 CRÉDITOS PRESENTADOS. LAS FACULTADES AQUÍ ESTABLECIDAS ESTÁN LIMITADAS PARA LOS CRÉDITOS HASTA POR CUANTÍA DE QUINIENTOS (500) SALARIOS MÍNIMOS LEGALES MENSUALES. PARÁGRAFO. IGUALMENTE QUEDAN FACULTADOS PARA ACEPTAR Y REPRESENTAR A TECNOQUÍMICAS CUANDO LA EMPRESA SEA NOMBRADA EN JUNTA DE ACREEDORES O EN ÓRGANOS 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. 6o.) REPRESENTEN A TECNOQUÍMICAS S.A. EN LOS PROCEDIMIENTOS DE CONCILIACIÓN QUE LOS

*** CONTINUA ***



01



* 1 1 5 9 0 7 6 0 0 *

JP

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/03/13

HORA: 13:20:29

OPERACION: 02N050313090

PAGINA: 31

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 MÍNIMOS LEGALES MENSUALES. 7o.) REVISEN LOS EXPEDIENTES DE LOS PROCESOS JUDICIALES DE CARÁCTER EJECUTIVO EN QUE LA SOCIEDAD SEA PARTE DEMANDANTE, EN TODO EL TERRITORIO NACIONAL, PARA LA RECUPERACIÓN DE SUS ACREENCIAS. 8o.) APRUEBEN Y SUSCRIBAN ACUERDOS PRIVADOS DE PAGO Y CONCILIACIONES DE OBLIGACIONES A FAVOR DE TECNOQUÍMICAS POR LA VENTA DE SUS PRODUCTOS HASTA POR LA SUMA DE (500) SALARIOS MÍNIMOS LEGALES MENSUALES.

CADA UNO DE LOS APODERADOS AQUÍ MENCIONADOS, SE CEÑIRÁ RIGUROSAMENTE A LOS TÉRMINOS EXPRESADOS EN ESTE MANDATO QUE SE OTORGA POR TÉRMINO INDEFINIDO Y CUALQUIER MODIFICACIÓN O REVOCATORIA SE HARÁ EXPRESAMENTE POR ESCRITURA PÚBLICA.

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA NRO. 2755 DEL 19 DE JULIO DE 2011 NOTARIA TERCERA DE CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 28 DE JULIO DE 2011 BAJO EL NRO. 100 DEL LIBRO V MEDIANTE LA CUAL SE LE CONCEDE PODER ESPECIAL, AMPLIO Y SUFICIENTE A CARLOS ALBERTO QUINTERO ROA, MAYOR DE EDAD, VECINO DE ESTA CIUDAD, IDENTIFICADO CON LA CÉDULA DE CIUDADANÍA NO. 14.440.778 DE CALI, PARA QUE EN NOMBRE Y REPRESENTACIÓN DE TECNOQUÍMICAS S.A., CUYA PERSONERÍA OSTENTA, LA REPRESENTE EN LOS SIGUIENTES ACTOS: A) PRESENTAR EN LA ADMINISTRACIÓN DE IMPUESTOS Y ADUANAS NACIONALES - DIAN- O DEL ORGANISMO QUE HAGA SUS VECES, Y FIRMAR EN REPRESENTACIÓN DE LA SOCIEDAD LAS DECLARACIONES DEL IMPUESTO SOBRE LA RENTA Y COMPLEMENTARIOS A CARGO DE LA SOCIEDAD Y TODAS LAS DEMÁS DECLARACIONES QUE DEBA PRESENTAR ANTE DICHA ENTIDAD, TALES COMO LA DE VENTAS, RETENCIÓN EN LA FUENTE, Y CUALQUIERA OTRA DECLARACIÓN QUE POR LEY ESTÉ OBLIGADA A PRESENTAR. B) NOTIFICARSE EN REPRESENTACIÓN DE LA SOCIEDAD, DE TODAS LAS ACTUACIONES, ACTOS, DILIGENCIAS O GESTIONES QUE EXPIDA O REALICE LA ADMINISTRACIÓN DE IMPUESTOS Y ADUANAS NACIONALES - DIAN- O DEL ORGANISMO QUE HAGA SUS VECES, EN RELACIÓN CON TODOS TRIBUTOS Y OBLIGACIONES FORMALES Y/O SUSTANCIALES QUE SEAN AD MINISTRADAS POR ESA ENTIDAD.

C) PRESENTAR Y SUSCRIBIR TODOS LOS DOCUMENTOS QUE OBLIGUEN A LA SOCIEDAD COMO DECLARANTE DEL IMPUESTO DE INDUSTRIA Y COMERCIO Y EL COMPLEMENTARIO DE AVISOS Y TABLEROS EN EL MUNICIPIO EN QUE LA SOCIEDAD ESTÉ OBLIGADA AL PAGO DE LOS

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/03/13

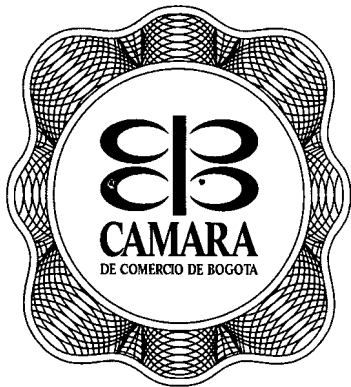
HORA: 13:20:29

OPERACION: 02N050313090

PAGINA: 32

CITADOS IMPUESTOS, ASÍ COMO TODOS LOS DOCUMENTOS QUE OBLIGUEN AL PAGO DE OTROS TRIBUTOS DE CARÁCTER TERRITORIAL ANTE LOS MUNICIPIOS EN QUE ESTOS SE CAUSEN. D) NOTIFICARSE EN REPRESENTACIÓN DE LA SOCIEDAD, DE TODAS LAS ACTUACIONES, ACTOS, DILIGENCIAS O GESTIONES QUE EXPIDAN O REALICEN LOS MUNICIPIOS Y DEPARTAMENTOS, EN RELACIÓN CON TODOS TRIBUTOS Y OBLIGACIONES FORMALES Y/O SUSTANCIALES QUE SEAN ADMINISTRADAS POR ESTAS ENTIDADES. E) RESPONDER EN REPRESENTACIÓN DE LA SOCIEDAD TODO TIPO DE EMPLAZAMIENTOS, REQUERIMIENTOS ORDINARIOS Y ESPECIALES, PLIEGO DE CARGOS, SOLICITUDES DE INFORMACIÓN Y DEMÁS ACTOS ADMINISTRATIVOS EN RELACIÓN CON TODOS LOS TRIBUTOS Y OBLIGACIONES FORMALES Y/O SUSTANCIALES ADMINISTRADAS POR LA DIRECCIÓN DE IMPUESTOS Y ADUANAS NACIONALES, DIAN, O POR LA ENTIDAD QUE ASUMA Y DESARROLLE ESAS FUNCIONES Y POR LAS DEPENDENCIAS MUNICIPALES, DEPARTAMENTALES Y DISTRITALES QUE ADMINISTREN LOS TRIBUTOS Y OBLIGACIONES FORMALES Y/O SUSTANCIALES DE CARÁCTER TERRITORIAL. F) INTERPONER, SUBSANAR Y DESISTIR EN REPRESENTACIÓN DE LA SOCIEDAD DE LOS RECURSOS EN LA VÍA GUBERNATIVA QUE SEAN PROCEDENTES DE ACUERDO CON LA LEY, CONTRA LAS LIQUIDACIONES OFICIALES DE REVISIÓN, AFORO Y CORRECCIÓN ARITMÉTICA, RESOLUCIÓN SANCIÓN Y CONTRA TODO TIPO DE ACTOS ADMINISTRATIVOS QUE PROFIERA LA ADMINISTRACIÓN DE IMPUESTOS NACIONALES -DIAN- Y LAS ENTIDADES TERRITORIALES EN RELACIÓN CON TODOS LOS TRIBUTOS Y OBLIGACIONES FORMALES Y/O SUSTANCIALES QUE ADMINISTREN Y/O RECAUDEN. G) EN GENERAL, PARA QUE ASUMA LA PERSONERÍA EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD SIEMPRE QUE LO ESTIME CONVENIENTE, DE MANERA QUE EN NINGÚN CASO QUEDE SIN REPRESENTACIÓN EN LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LAS FACULTADES OTORGADAS. PARÁGRAFO 1. EN LA ATENCIÓN DE TODOS LOS ASUNTOS MENCIONADOS TENDRÁ LA FACULTAD DE DESIGNAR APODERADOS PARA INICIAR, RESPONDER REQUERIMIENTOS O DEMANDAS, O HACERSE PARTE EN PROCESOS DE CARÁCTER JUDICIAL, GUBERNATIVO, TRIBUNALES DE ARBITRAMENTO Y RECLAMOS ANTE LAS COMPAÑÍAS ASEGURADORAS. PARÁGRAFO II. LOS APODERADOS QUE DESIGNE EL SEÑOR QUINTERO EJERCERÁN SUS FUNCIONES DE MANERA INDIVIDUAL Y SIN ORDEN DE PRELACIÓN. ESTE PODER ESTARÁ VIGENTE HASTA TANTO SEA REVOCADO O MODIFICADO EXPRESAMENTE POR ESCRITURA PÚBLICA. TERCERO: CON EL OTORGAMIENTO DE ESTE PODER SE REVOCA EL OTORGADO MEDIANTE ESCRITURA PÚBLICA NO. 5235 DEL 19 DE JULIO DE 1996, DE LA NOTARÍA DÉCIMA DE CALI, REGISTRADO EN LA CÁMARA DE COMERCIO DE CALI EL 25 DE JULIO DEL MISMO AÑO BAJO EL NO. 144 DEL LIBRO V. PRESENTE CARLOS ALBERTO QUINTERO ROA, VECINO DE ESTA CIUDAD, IDENTIFICADO CON LA CÉDULA DE CIUDADANÍA 14.440.778 DE CALI, MANIFIESTA QUE ACEPTA EL PODER QUE

*** CONTINUA ***



01



* 1 1 5 9 0 7 6 0 1 *

99

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/03/13

HORA: 13:20:29

OPERACION: 02N050313090

PAGINA: 33

POR ESTA ESCRITURA LE CONFIERE LA SOCIEDAD TECNOQUÍMICAS S.A.

CERTIFICA:

CAPITAL AUTORIZADO: \$27,200,000,000

NUMERO DE ACCIONES: 54,400,000

VALOR NOMINAL: \$500

CAPITAL SUSCRITO: \$21,792,754,000

NUMERO DE ACCIONES: 43,585,508

VALOR NOMINAL: \$500

CAPITAL PAGADO: \$21,792,754,000

NUMERO DE ACCIONES: 43,585,508

VALOR NOMINAL: \$500

CERTIFICA:

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 12 DE MARZO DE 2009

INSCRIPCION: 18 DE MARZO DE 2009 BAJO EL NRO. 3193 DEL LIBRO IX

CONSTA LA SITUACION DE CONTROL

CONTROLANTE: INVERSIONES TQ S.A.

NIT. 900.220.408-1

DOMICILIO: CALI

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

ACTIVIDAD: LAS ACTIVIDADES DE INVERSIONES TQ S.A. CORRESPONDEN A LA INVERSION EN SOCIEDADES MERCANTILES DE CUALQUIER NATURALEZA O ESPECIE, BIEN SEA NACIONALES O EXTRANJERAS QUE TENGAN COMO OBJETO SOCIAL LA FABRICACION, ENVASADO, DISTRIBUCION Y COMERCIALIZACION EN GENERAL DE PRODUCTOS BIOLOGICOS Y QUIMICOS; MEDICAMENTOS O PRODUCTOS FARMACEUTICOS, PERFUMERIA O EFECTOS DE TOCADOR; PRODUCTOS VETERINARIOS, AGRICOLAS; ALIMENTOS NATURALES O PROCESADOS; PRODUCTOS DE CONSUMO POPULAR Y SERVICIOS EN GENERAL.

CONTROLADA: TECNOQUIMICAS S.A.

NIT. 890.300.466-5

DOMICILIO: CALI

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

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

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL . .

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/03/13

HORA: 13:20:29

OPERACION: 02N050313090

PAGINA: 34

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

CERTIFICA

DOCUMENTO: PRIVADO DEL 17 DE FEBRERO DE 2012
INSCRIPCION: 22 DE FEBRERO DE 2012 BAJO EL NRO. 2143 DEL LIBRO IX
CONSTA LA SITUACION DE CONTROL
CONTROLANTE: TECNOQUIMICAS S.A.
NIT. 890.300.466-5

DOMICILIO: SANTIAGO DE CALI, DEPARTAMENTO DEL VALLE DEL CAUCA.
NACIONALIDAD: COLOMBIANA

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

CONTROLADA: TQ INTERNATIONAL CORP.

DOMICILIO: NUEVA YORK

NACIONALIDAD: ESTADOS UNIDOS.

ACTIVIDAD: EL OBJETO SOCIAL DE DE TQ INTERNATIONAL CORP. ES REALIZAR CUALQUIER ACTO O ACTIVIDAD LICITA PERMITIDAS POR LAS LEYES DE LOS ESTADOS UNIDOS.

PRESUPUESTO DE CONTROL: HECHOS QUE CONFIGURAN EL CONTROL.

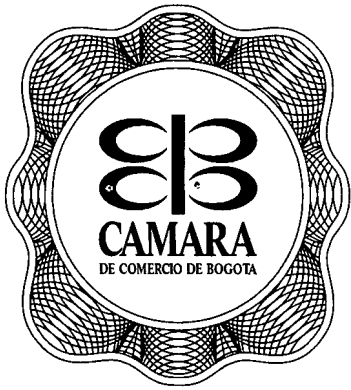
TECNOQUIMICAS S.A. TIENE SUSCRITO Y PAGADO EL CIENTO POR CIENTO DEL CAPITAL DE TQ INTERNATIONAL CORP, HECHO QUE CONFIGURA SITUACION DE SUBORDINACION EN LA QUE LA PRIMERA ES LA MATRIZ Y LA SEGUNDA LA FILIAL.

ARTICULO 261 DEL CÓDIGO DE COMERCIO (REFORMADO POR EL ART. 27 DE LA LEY 222 DE 1995), NUMERAL 1°.

CERTIFICA:

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 14 DE SEPTIEMBRE 2009
INSCRIPCIÓN: 18 DE SEPTIEMBRE DE 2009 NRO.10818 DEL LIBRO IX
CONSTA EL GRUPO EMPRESARIAL:
MATRIZ: TECNOQUÍMICAS S.A.
NIT: 890300466-5

*** CONTINUA ***



01



* 1 1 5 9 0 7 6 0 2 *

100/

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/03/13

HORA: 13:20:29

OPERACION: 02N050313090

PAGINA: 35

DOMICILIO: SANTIAGO DE CALI.

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

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

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

NIT: 805003416-4

DOMICILIO: CALI VALLE DEL CAUCA

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

ACTIVIDAD: LA CUAL DESARROLLA LAS SIGUIENTES ACTIVIDADES: PRODUCCIÓN Y COMERCIALIZACIÓN EN EL MERCADO NACIONAL E INTERNACIONAL DE ADHESIVOS MEDICINALES TALES COMO CURAS, VENDITAS, ESPARADRAPOS, PARCHES, VENDAS; ADHESIVOS PARA USO EN OFICINA TALES COMO CINTAS, PEGANTES, PAPELES ADHESIVOS; Y CINTAS ADHESIVAS PARA USO INDUSTRIAL.

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

SUBORDINADA: INDUGRAFICAS S A S

NIT: 890304375-1

DOMICILIO: CALI, VALLE DEL CAUCA.

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

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

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

SUBORDINADA: TECNOFAR TQ SAS

NIT: 817003055

DOMICILIO: VILLA RICA, CAUCA

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/03/13

HORA: 13:20:29

OPERACION: 02N050313090

PAGINA: 36

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

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

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

SUBORDINADA: COLOMBIANA DE ADHESIVOS COLDESIVOS S.A.S

NIT: 890302608-3

DOMICILIO: CALI, VALLE DEL CAUCA

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

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

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

SUBORDINADA: TECNOQUÍMICAS DE ECUADOR S.A

DOMICILIO: DISTRITO METROPOLITANO DE QUITO, REPÚBLICA DE ECUADOR

NACIONALIDAD: ECUATORIANA

ACTIVIDAD: LA CUAL DESARROLLA LAS ACTIVIDADES DE VENTA AL POR MAYOR DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, VETERINARIOS Y AGRÍCOLAS, DE SUSTANCIAS ADHESIVAS, COSMÉTICAS Y DE HIGIENE Y DE PRODUCTOS QUÍMICOS ORGÁNICOS E INORGÁNICOS.

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

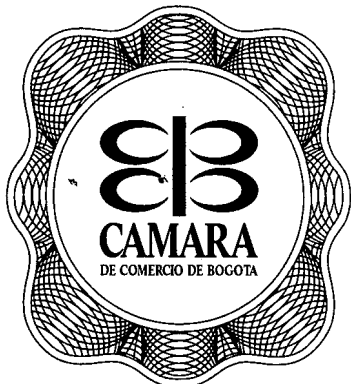
SUBORDINADA: LABORATORIOS TERAMED S.A DE C.V.

DOMICILIO: SAN SALVADOR

NACIONALIDAD: SALVADOREÑA

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

*** CONTINUA ***



01



* 1 1 5 9 0 7 6 0 3 *

107

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/03/13

HORA: 13:20:29

OPERACION: 02N050313090

PAGINA: 37

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

SUBORDINADA: DISTRIBUIDORA PRINCIPAL S.A DE C.V.

DOMICILIO: SAN SALVADOR

NACIONALIDAD: SALVADOREÑA

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

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

SUBORDINADA: GALEMI S.A. DE C.V

DOMICILIO: SAN SALVADOR

NACIONALIDAD: SALVADOREÑA

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

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

SUBORDINADA: DROGUERÍA FARMACÉUTICA MONTREAL S.A.

DOMICILIO: GUATEMALA

NACIONALIDAD: GUATEMALTECA

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

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

CERTIFICA:

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/03/13

HORA: 13:20:29

OPERACION: 02N050313090

PAGINA: 38

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO
EL NRO.7050-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: TECNOQUIMICAS
UBICADO EN: CL. 23 NRO. 7 39 DE CALI
RENOVO : POR EL AÑO 2011

CERTIFICA:

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO
EL NRO.311235-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: TECNOQUIMICAS
UBICADO EN: CL. 23 NRO. 4 66 DE CALI
FECHA MATRICULA : 22 DE ABRIL DE 1992
RENOVO : POR EL AÑO 2011

CERTIFICA:

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO
EL NRO.606730-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: TECNOQUIMICAS S A JAMUNDI
UBICADO EN: --CARRETERA JAMUNDI KM. 23 DE JAMUNDI
FECHA MATRICULA : 14 DE ABRIL DE 2003
RENOVO : POR EL AÑO 2011

CERTIFICA:

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO
EL NRO.606736-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: TECNOQUIMICAS S A YUMBO
UBICADO EN: --CL. 15 NRO. 30 98 AUTOPISTA CALI-YUMBO KILOMETRO 4 DE YUMBO
FECHA MATRICULA : 14 DE ABRIL DE 2003
RENOVO : POR EL AÑO 2011

CERTIFICA:

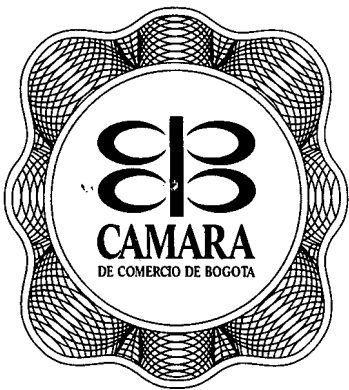
QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO
EL NRO.754339-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIOS MK FEMME
UBICADO EN: CL. 23 NRO. 7 34 DE CALI
FECHA MATRICULA : 19 DE DICIEMBRE DE 2008
RENOVO : POR EL AÑO 2011

CERTIFICA:

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO
EL NRO.754340-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIOS MK
UBICADO EN: CL. 23 NRO. 7 34 DE CALI
FECHA MATRICULA : 19 DE DICIEMBRE DE 2008
RENOVO : POR EL AÑO 2011

CERTIFICA:

*** CONTINUA ***



01



* 1 1 5 9 0 7 6 0 4 *

201

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/03/13

HORA: 13:20:29

OPERACION: 02N050313090

PAGINA: 39

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO
EL NRO.754341-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIOS MK VISION
UBICADO EN: CL. 23 NRO. 7 34 DE CALI
FECHA MATRICULA : 19 DE DICIEMBRE DE 2008
RENOVO : POR EL AÑO 2011

CERTIFICA:

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO
EL NRO.754342-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIOS MK CARDIO
UBICADO EN: CL. 23 NRO. 7 34 DE CALI
FECHA MATRICULA : 19 DE DICIEMBRE DE 2008
RENOVO : POR EL AÑO 2011

CERTIFICA:

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO
EL NRO.761356-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: ALMACEN VENTA A EMPLEADOS
UBICADO EN: CL. 23 NRO. 6 65 DE CALI
FECHA MATRICULA : 30 DE MARZO DE 2009
RENOVO : POR EL AÑO 2011

CERTIFICA:

QUE LA SOCIEDAD EFECTUO LA RENOVACION DE SU MATRICULA MERCANTIL EL 15 DE
MARZO DE 2011 .

CERTIFICA:

QUE HACIENDA CALI FUE INFORMADO(A) EL 23 DE DICIEMBRE DE 2008 DE LA APERTURA
DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 754340-2 LABORATORIOS MK
QUE HACIENDA CALI FUE INFORMADO(A) EL 23 DE DICIEMBRE DE 2008 DE LA APERTURA
DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 754341-2 LABORATORIOS MK VISION
QUE HACIENDA CALI FUE INFORMADO(A) EL 23 DE DICIEMBRE DE 2008 DE LA APERTURA
DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 754339-2 LABORATORIOS MK FEMME
QUE PLANEACION FUE INFORMADO (A) EL 06 DE ABRIL DE 2009 DE LA APERTURA DEL
ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 761356-2 ALMACEN VENTA A EMPLEADOS
QUE LA SECRETARIA DE SALUD FUE INFORMADO (A) EL 06 DE ABRIL DE 2009 DE LA
APERTURA DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 761356-2 ALMACEN VENTA A EMPLEADOS
QUE HACIENDA CALI FUE INFORMADO(A) EL 06 DE ABRIL DE 2009 DE LA APERTURA DEL
ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 761356-2 ALMACEN VENTA A EMPLEADOS
QUE HACIENDA CALI FUE INFORMADO(A) EL 23 DE DICIEMBRE DE 2008 DE LA APERTURA
DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 754342-2 LABORATORIOS MK CARDIO

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/03/13

HORA: 13:20:29

OPERACION: 02N050313090

PAGINA: 40

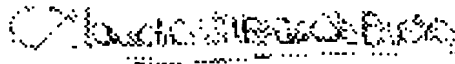
CERTIFICA:

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

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

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

DADO EN CALI A LOS 13 DIAS DEL MES DE MARZO DEL AÑO 2012 HORA: 01:24:53 PM



AA

3286

75

NOTARIA TERCERA

ENCUENTRO



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 mi, JORGE ENRIQUE CAICEDO ZAMORANO, Notario
T E R C E R O (3o.) del Círculo de Cali, - - - - -

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

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

expedido por la Cámara de Comercio de Cali -----

SEGUNDO: Que en tal carácter, por este público instrumento, concede
pero amplio y suficiente a JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR, Mayor de edad, vecino de

Bogotá, identificado con C.C. # 79.152.473 de Isaquén, abogado en ejercicio, de
la T.P 44655 del C.S.de la J., domiciliado en Bogotá, D.C., República de Colombia

con dirección carrera 7 No. 88.23 oficina 205, de la misma ciudad, como su representante

con poder especial, amplio y suficiente, para obtener la protección de nuestra propiedad

industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto lo autorizo, para que nos

represente ante cualesquiera entidad o persona, ejerzan o no jurisdicción, especialmente

ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, en todo lo

concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención, formulación de observaciones y

oposición a patentes de invención, modelos y dibujos industriales y el registro de

licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de oposición, cancelación, nulidad,

medidas cautelares, concesión de licencias y en general los procesos civiles, penales,

administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos u otros de

diferente naturaleza; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan; y c) para

ESTE PAPEL NO TIENE COSTO ALGUNO PARA EL USUARIO

Como Notario Veintitres de este Círculo
hego constar que esta fotocopia es
con su fotocopia auténtica que he
a la vista.

13 AGO 2007

WILLY VALEK MORA
NOTARIO VEINTITRES
Bogotá D.C., Colombia

4539
OCT 23

LUZ MERY CORREA
ELABORACION DE ESCRITURAS
Notaría 3ª de Cali

ESTE DOCUMENTO
ES COPIA AUTÉNTICA
QUE FUE PRESENTADO EN
LA OFICINA DE NOTARÍA
DE BOGOTÁ - COLOMBIA

14 MAR 2012

42

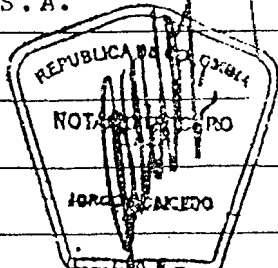
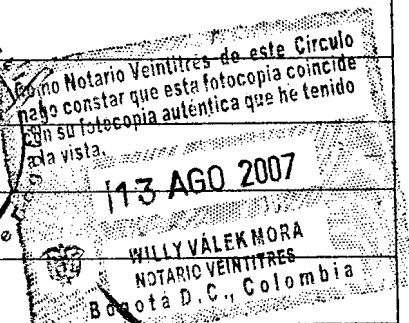
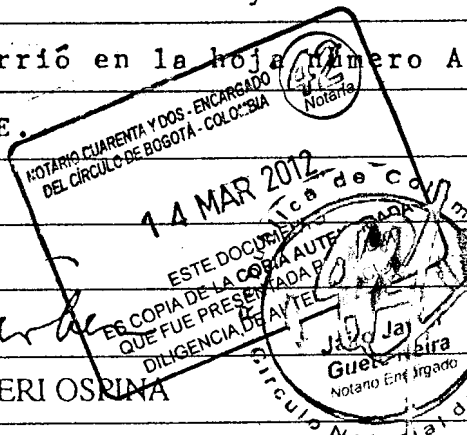
42

Jairo Javier
Notario Encargado

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

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

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



Juan m. Barberi
JUAN MANUEL BARBERI OSUNA

En rep. de TECNOQUIMICAS S.A.

El Notario Tercero de Cali
Dr. JORGE ENRIQUE CAICEDO ZAMORANO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0026025

Bogotá D.C., Marzo 13 de 2012 - 16:52:05

RECIBIDO DE : REYES Y REYES ABOGADOS NI 900.048.328

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	452990996	13/03/2012	630.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-04	PRESENTACION DE OBSERVACIONES A SOLICITUDES	12	MARCAS Y LEMAS COMERCIALES
			315.000.00	315.000.00
				\$315.000.00

SON: **TRESCIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-036970- -00008-0000

Fecha: 2012-03-14 17:29:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 105

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Marzo 13 de 2012 - 16:52:05

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0026022
		Bogotá D.C., Marzo 13 de 2012 - 16:51:20

RECIBIDO DE : REYES Y REYES ABOGADOS NI 900.048.328

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	452991000	13/03/2012	200.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO Vr.CONCEPTO
1	50005-01-08	PRORROGA DE TERMINOS	1609 S.DISTINTIVOS PRORROGA DE TERMINOS O PLAZO ADICIONAL
			100.000.00 100.000.00
			\$100.000.00
			=====

SON: **CIEN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-036970- -00008-0000
Fecha: 2012-03-14 17:29:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 105